Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

P.C.T.

Delegatura de propiedad industrial

División de Nuevas Creaciones

04118563

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** 04118563

54. **TÍTULO** TRAZOLIDINONA, SU PREPARACIÓN Y SU USO COMO MEDICAMENTOS

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** C07D 277/34

71. **SOLICITANTE** Schering AKtiengesellschaft.

DOMICILIO Berlin, Alemania

74. **APODERADO** Gustavo Hollman, Restrepo.

22. **BOGOTÁ, D. C.,** 25 de noviembre /2004.

(FORMA P-10)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicacion : 04116563 00000000 Folios: 529
Fecha (ACD): 2004-11-25 11:12:15
Tractia : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 0000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

1
529

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

① **SOLICITUD DE :**

☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☐ Capitulo I. ☒ Capitulo II.

② **SOLICITANTE (71)**	Nombre: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT Dirección: Müllerstrasse 178 13353 Berlin, Alemania Nacionalidad o Domicilio: Berlin, Alemania Lugar de Constitución: Alemania Teléfono: Fax: E-mail:	**IDENTIFICACION** C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
③ **REPRESENTANTE O APODERADO**	Nombre: GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO Dirección Cra. 11ª No. 94-76 – Of. 308 Teléfono: 6161948 Fax: 6163976 E-mail:	**IDENTIFICACION** C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☒ Cual _____ Número 2.878.023 TP 5903
④ **INVENTOR (ES) (72)**	Nombre: SCHWEDE Wolfgang Dirección Magdeburger Strasse 41a, Nacionalidad o Domicilio: 16548 Glienecke, Alemania	

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP03/04450 Fecha Abril 29 de 2003

Publicación Internacional No. WO 03/093249 A1 Fecha Noviembre 13 de 2003

Titulo (54) TIAZOLIDINONAS, SU PREPARACION Y SU USO COMO MEDICAMENTOS.

⑦ **Clasificación Internacional (51)** C07D 277/34 A61K 31/426

PRIORIDAD:	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Numero de Solicitud
SI ☒ NO ☐	Alemania	Mayo 3, 2002	102 21 104.3

⑨ **Comprobante de pago No.** 04-91213 **Fecha** NOV 24 2004

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario , ver reverso de esta página.

36!!!

ANEXOS

- [X] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- [X] Documento que acredita existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [X] Poderes, si fuere el caso.
- [X] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones
- [X] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [X] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [X] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [X] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- [ ] De ser el caso, certificado de deposito del material biológico
- [ ] Arte final 12x12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [X] Otros Reporte de Búsqueda Internacional.

(11) FIGURA CARACTERISTICA

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

FIRMA:

C.C. 2.878.023 Bogotá T.P. 5903

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario , ver reverso de esta página.

Continuación nombre, dirección y domicilio de inventores:

Nombre	Dirección	Domicilio
SCHULZE Volker	Ernststrasse 97,	13509 Berlin, Alemania
EIS Knut	Walldürner Weg 13,	13587 Berlin, Alemania
BUCHMANN Bernd	Erdmannstrasse 44,	16540 Hohen Neuendorf, Alemania
BRIEM Hans	Baumhauser Weg 41a,	28279 Bremen, Alemania
SIEMEISTER Gerhard	Reimerswalder Steig 26,	13503 Berlin, Alemania
BÖMER Ulf	Leipziger Strasse 49,	16548 Glienecke, Alemania
PARCZYK Karsten	Ahlener Weg 9,	12207 Berlin, Alemania

Otros anexos que se acompañan a la solicitud.

Copia del Formulario de presentación de la solicitud Internacional.

Copia del Formulario PCT/RO/101 correspondiente a la Notificación de recibo de la copia de archivo.

Copia del Formulario PCT/IB/304 correspondiente a la Notificación relativa al envío o transmisión del documento de prioridad.

Copia del Formulario PCT/IB/306 correspondiente a la Notificación de registro de un cambio que consiste en la adición de un inventor, con la traducción al español.

Copia del Formulario PCT/IB/308 informando de la solicitud internacional a las oficinas designadas.

Copia del Formulario PCT/ISA/220 correspondiente a la notificación de envío del inform de búsqueda internacional o de la declaración y su traducción al español.

Copia del Formulario PCT/IPEA/416 correspondiente a la notificación de transmisión del informe de examen preliminar internacional con su traducción al español.

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

Berlín, 23 de Agosto de 1999 No. 05/99

El suscrito **ENCARGADO DE LAS FUNCIONES CONSULARES DEL CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA EN BERLIN**, República Federal de Alemania

CERTIFICA:

1. Que el señor **GETFERDT**, quien autoriza el documento anterior, ejercía legalmente en la fecha allí indicada, las funciones del Presidente Encargado del Tribunal Regional de Berlín, y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales.

2. Que tuvo a la vista las pruebas de que la Compañía **SCHERING AG** domiciliada en Berlín, República Federal de Alemania, existe legalmente, y que actualmente ejerce su objeto social de acuerdo con las leyes del respectivo país.

3. Que los señores **UWE HARTMANN y WALTER KLOSE** quienes firmaron el poder que precede, están autorizados para representarla en este acto y otorgar el certificado.

El Encargado de las Funciones Consulares no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA BERLIN

GERMAN NEIRA
Encargado de las Funciones Consulares

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE Y DERECHOS CONSULARES (107,00 U$)

NOV 2004 GILBERTO CASTRO CUARTO NOTARIO

Tauentzienstr. 15, 10789 Berlin
TEL 030-214 751 63 - 030-214 751 64 - FAX 030-214 751 63

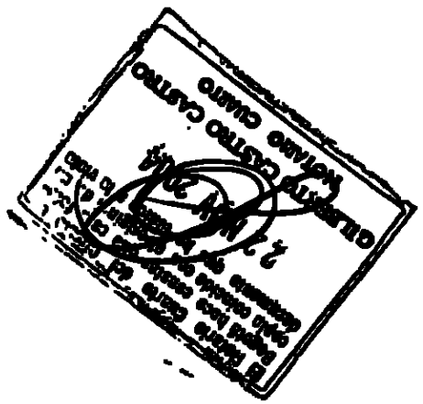
MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

322052 Nelra
German
[illegible] FIRMADO EN EL
[illegible] DESEMPEÑA
[illegible] INDICADAS

POR EL ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1999 OCT 14 P 12:47

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



5

PARA PATENTES, MARCAS Y LICENCIAS FARMACEUTICAS

FOR PATENTS, TRADE MARKS AND PHARMACEUTICAL LICENSES

The undersigned

acting on behalf of and representing

Company's Name

domiciled in)

Company's Domicile

hereby appoint/s

Leave blank

domiciliad in Bogotá, Republic of Colombia.

as our true and legal attorneys with the necessary powers; 1) to apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining letter patents, industrial designs and models, trademark registrations, registration of commercial names as well as their assignments, extensions, renewals and changes of name; 2) to prepare, apply for, obtain, execute and register contracts, licenses, authorizations and registrations of any kind; 3) intervene as plaintiffs or defendants, in any instances or appeal, before any judge, court, tribunal, corporation, public offices or authority in any judicial, administrative or police action, such as: actions dealing with comercial names; oppositions against trademark registrations; caducity and nullity actions; recovery actions, actions arising from obtainment and exploitations of licenses; actions dealing with unfair competition; criminal actions; actions claiming indemnity for damages; claims or remarks on patent applications, industrial designs and models; the performance of precautionary measures, and in any other similar action, measures or appeals related to industrial property matters.

To this effect, I (we) hereby authorize him (them) to file applications, make descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, appeals and claims; to pay taxes, quotas and liens as provided by law; to waive or abandon granted rights or rights in process of being granted, to receive all kind of documents and securities; to issue the respective releases and, in general, to take, before said authorities, pertinent steps to the above mentioned purposes and take all measures he (they) may deem convenient to protect my (our) interests, with all' other' necessary 'legal' facuulties, 'and I (we) hereby declare as good and valid whatever the attorneys should do to my (our) benefit.

This power comprises the authority to ratify or confirm on my (our) behalf any actions, as well as the faculty of receiving, desisting, transacting, compromising, substituting and revoking substitutions, taking notifications and appointing judicial or extrajudicial attorneys.

Signed in .....

On this day of 19

Yo(nosotros)

Dr. Uwe Hartmann y Dr. Walter Klose

obrando a nombre y representación de

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

con domicilio en

Müllerstr. 178

D-13353 Berlin / Germany

nombro(amos) a

GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO y/o

LUIS PATIÑO LEYVA

domiciliado(s) en Bogotá, República de Colombia, en

Cra. 11A No. 94-76 - Of. 308

apoderados verdaderos y legales con poder especial amplio y suficiente: 1) Para recabar de las oficinas y autoridades colombianas, administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, de dibujos y modelos industriales, registro de marcas, depósito de nombres comerciales y enseñas, así como sus traspasos, prorrogas, renovaciones y cambios de nombre; 2) elaborar, tramitar, solicitar, obtener, realizar, ejecutar y registrar contratos, licencias, autorizaciones y registros de cualesquiera clases; 3) intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso y ante cualquier juez, entidad, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía, tales como acciones derivadas del nombre comercial, oposición al registro de marcas; acciones de caducidad y nulidad; acciones reivindicatorias; acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales y civiles; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos u observaciones a solicitudes de patentes, modelos y dibujos industriales; en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones, medidas o recursos similares relacionados con la propiedad industrial.

A este efecto, le(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las demás facultades necesarias, y por este documento desde ahora declaro(amos) válido y bueno todo cuanto los apoderados hicieren en mi (nuestro) beneficio.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi(nuestro) nombre lo actuado, así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, sustituir y revocar sustituciones, recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Firmado en

el de

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

ppa. ppa.

Signature(s)
Firma(s)

ROBERTO CASTRO CASTRO
NOTARIO CUARTO
2004

CONSULAR CERTIFICATION

COMPANIES

The undersigned Consul certifies: that the preceding signature(s) reading

is (are) authentic; that the signer(s) at present fills (fill) the position of

Corporation
Company's

of

that he (they) is (are) empowered to grant this power; and that said company exists and is organized in

in accordance with the laws of

All the foregoing facts are known to the Consul due to his having examined the respective documents to which he, the Consul, attests.

Signed in

On this day of

CERTIFICACION CONSULAR

SOCIEDADES

El infrascrito Cónsul certifica: que la(s) firma(s) que antecede(n) y dice(n)

es(son) auténtica(s); que el(los) signatario(s) desempeña(n) actualmente el(los) cargo(s) de

de

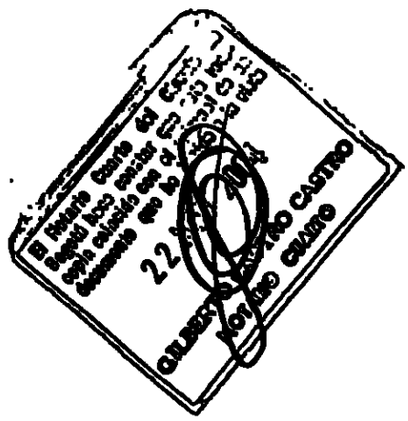
que tiene(n) facultad para otorgar este poder; y que dicha compañía existe y está organizada en

conforme a las leyes de

Todos los hechos anteriores le constan, por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Firmado en

El de de 19



Die vorstehenden, heute vor mir gefertigten Unterschriften der mir persönlich bekannten Prokuristen,

1. Dr. Uwe Hartmann,
2. Dr. Walter Klose,

- beide geschäftsansässig in 13353 Berlin, Müllerstraße 178 -,

beglaubige ich hiermit.

Zugleich bescheinige ich aufgrund des mir vorliegenden beglaubigten Handelsregisterauszuges zum Aktenzeichen 93 HRB 283 des Amtsgerichts Berlin-Charlottenburg vom 17. Juni 1999, daß die vorgenannten Herren als Prokuristen gemeinsam zur Vertretung der Schering Aktiengesellschaft, Berlin, berechtigt sind.

Ich habe den Beteiligten das Mitwirkungsverbot des § 3 Abs. 1 Nr. 7 BeurkG erläutert. Meine Frage, ob eine meine Mitwirkung an der Amtshandlung ausschließende Vorbefassung vorliege, wurde von den Beteiligten verneint.

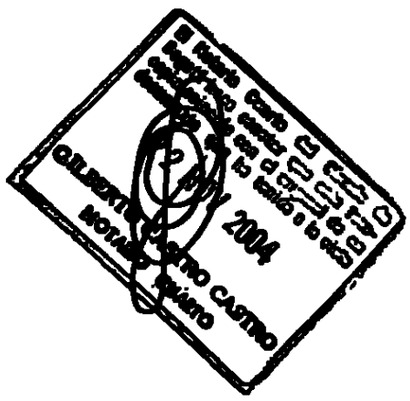
Berlin, den 11. August 1999
Urkundenrolle-Nr. 656/1999

Notarin

Kostenrechnung
§§ 141, 154 KostO
Geschäftswert: 20.000,00 DM

Beglaubigungsgebühr	§ 45 I	25,00 DM
Wegegebühr	§ 58	25,00 DM
Gebühr für Vertretungsbescheinigung	§ 150	25,00 DM
16 % Mehrwertsteuer		12,00 DM
		87,00 DM

Notarin



Die Echtheit vorstehender Unterschrift der Notarin

Elisabeth Q u a c k

in Berlin und die Echtheit des beigedrückten Dienstsiegels werden hiermit bestätigt. Zugleich wird bescheinigt, daß die Vorgenannte zur Vornahme der Amtshandlung gesetzlich befugt war.

Berlin, den 17. August 1999

Der Präsident des Landgerichts
Im Auftrage

(G e t f e r d t)
Richterin am Landgericht

9101 E-F. 2233/99
Gebühr: 25,00 DM
gezahlt

Berlin, den 17. August 1999

Justizangestellte

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
Berlín, 23 Agosto 1999 No. 357/99
El suscrito Cónsul General de Colombia CERTIFICA:
Que R. Getferdt que autoriza el presente documento ejerce legalmente en la fecha allí expresada las funciones Encargada del Presidente del Tribunal Regional de Berlín
y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales.
El Cónsul no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA BERLIN

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE Y DERECHOS CONSULARES (Veintidos dolares 22.00 Usd)

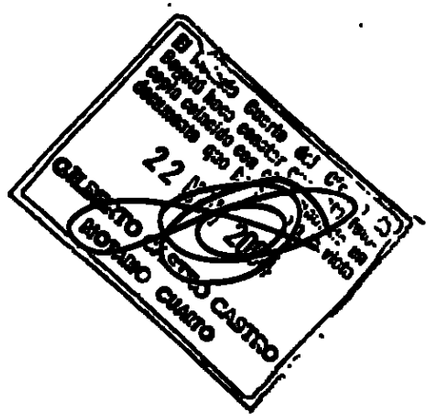
...DE RELACIONES
EXTERIORES

22057
Germán Ibarra
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1999 OCT 14 P 2:17

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



Traducción oficial del alemán de la notarización (Registro Notarial No. 656/1999) y de la legalización de firmas correspondientes al poder de la compañía SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT domiciliada D-13353 Berlín, República Federal de Alemania.

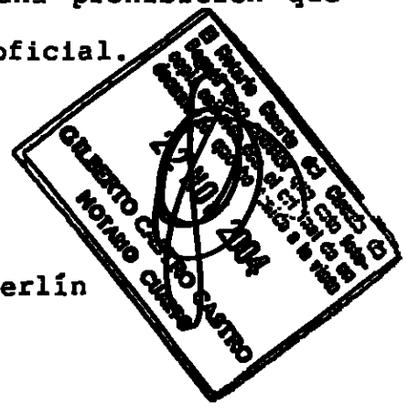
Por medio de este documento autentico oficialmente las firmas que aparecen anteriormente, ejecutadas en presencia mía el día de hoy por los Apoderados

1. Dr. Uwe Hartmann,
2. Dr. Walter Klose,

ambos con domicilio de negocios en Müllerstrasse 178, 13353 Berlín, y conocidos personalmente por la suscrita Notaria.

Al mismo tiempo, con base en el extracto autenticado del Registro Comercial HRB 283 Acta 93 del Juzgado Municipal de Berlín- Charlottenburg fechado el 17 de Junio de 1999, certifico que los mencionados Señores en su calidad de Apoderados están autorizados para representar conjuntamente a la compañía Schering Aktiengesellschaft domiciliada en Berlín.

Yo les expliqué a los involucrados las prohibición de co-participación descrita en el Artículo 3 Inciso 1 Numeral 7 de la Ley de Certificaciones Notariales. Ellos contestaron negativamente mi pregunta acerca de si existía una prohibición que excluyera mi co-participación en este acto oficial.



Berlín, Agosto 11 de 1999
Registro Notarial No. 656/1999

Elisabeth Quack, Notaria en Berlín
(Firma y Sello Oficial)

----------(continúa en la 2ª página)----------

Nota de gastos:

Artículos 141, 154 Disposición de Impuestos

Valor del negocio: 20.000,-- DM

Derechos por autenticación Artículo 45I	25,00 DM
Derechos por concepto de porte Artículo 58	25,00 DM
Derechos por Cert. de Representación Art. 150	25,00 DM
16% Impuesto sobre el Valor Agregado	12,00 DM
Total:	87,00 DM

Elisabeth Quack, Notaria (firma)

Se confirma la autenticidad de la firma que aparece anteriormente, la cual pertenece a la Notaria Elisabeth Quack en Berlín, y también la autenticidad del sello oficial que aparece al lado de dicha firma. Al mismo tiempo, se certifica que la persona mencionada se encontraba legalmente autorizada para la ejecución de ese acto oficial.

Berlín, 17 de Agosto de 1999

Getferdt, Representante del Presidente Tribunal Regional

(Firma y Sello Oficial)

910 E-F. 2233/99

Impuesto: 25,00 DM pagado

Berlín, 17 de Agosto de 1999

La inspectora de Impuestos (firma ilegible)

El documento traducido del alemán fue legalizado bajo el No. 322052 y bajo el No. 322053 el 14 de Octubre de 1999 en la Oficina de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores.

ADOLF WATZKE
Traductor Oficial
Res. 2439

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

323271
ADOLF WATZKE
LA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1991 OCT 20 : 08

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



Exp. 56411 52290ACO
COLOMBIA 10

P-Co.. 99.142

DOCUMENTO DE CESIÓN
ASSIGNMENT DOCUMENT

Los suscritos,
(We, the undersigned)

1) WOLFGANG SCHWEDE
con domicilio en Glienecke, Alemania

2) VOLKER SCHULZE
con domicilio en Berlin, Alemania

3) KNUT EIS
con domicilio en Berlin, Alemania

4) BERND BUCHMANN
con domicilio en Hohen Neuendorf, Alemania

5) HANS BRIEM
con domicilio en Bremen, Alemania

6) GERHARD SIEMEISTER
con domicilio en Berlin, Alemania

7) ULF BÖMER
con domicilio en Glienecke, Alemania

8) KARSTEN PARCZYK
con domicilio en Berlin, Alemania

declaramos que somos los inventores de la invención que lleva el título
(declare that we are the inventors of the invention titled)

THIAZOLIDINONES AND THE USE THEREOF AS POLO-LIKE KINASE INHIBITORS

y que hemos cedido el derecho sobre esta invención en Colombia, junto con los privilegios
(and that we have assigned our rights over this invention in Colombia, together with its privileges)
y anexidades a favor de SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, Berlin - Alemania
(and attachments, to)

1) Dr. Wolfgang SCHWEDE

2) Dr. Volker SCHULZE

§) Dr. Knut EIS

4) Dr. Bernd BUCHMANN

5) Dr. Hans BRIEM

6) Dr. Gerhard SIEMEISTER

7) Dr. Ulf BÖMER

8) Dr. Karsten PARCZYK

Urkundenrolle-Nr. R 323/2004

Ich habe das Mitwirkungsverbot nach § 3 Abs. 1 Nr. 7 BeurkG erläutert. Meine Frage, ob eine Vorbefassung im Sinne der Vorschrift vorliege, wurde verneint.

Die vor mir geleisteten Unterschriften

des Herrn Dr. Hans **B r i e m**,
geboren am 22. August 1961,

des Herrn Dr. Gerhard **S i e m e i s t e r**,
geboren am 24. März 1959,

des Herrn Dr. Karsten **P a r c z y k**,
geboren am 30. Juli 1960,

des Herrn Volker **S c h u l z e**,
geboren am 14. März 1968,

des Herrn Dr. Wolfgang **S c h w e d e**,
geboren am 30. Juli 1962,

und des Herrn Knut **E i s**,
geboren am 24. Mai 1970,

- sämtlichst von Person bekannt -

sämtlichst geschäftsansässig in 13353 Berlin, Müllerstraße 178,

beglaubige ich.

Berlin, 15. September 2004

Notar

Kostenberechnung gem. §§ 141, 154 KostO
Geschäftswert: 12.000,00 €

Beglaubigungsgebühr §§ 32, 45 I	15,00 €
Wegegebühr gem. § 58	15,00 €
Schreibauslagen §§ 136, 152	1,00 €
Postauslagen §§ 137, 152	1,44 €
	32,44 €
16 % Mehrwertsteuer	5,19 €
	37,63 €

Berlin, 15. September 2004

Notar

Urkundenrolle-Nr. R 385/2004

Ich habe das Mitwirkungsverbot nach § 3 Abs. 1 Nr. 7 BeurkG erläutert. Meine Frage, ob eine Vorbefassung im Sinne der Vorschrift vorliege, wurde verneint.

Die vor mir geleistete Unterschrift

des Herrn Ulf **B ö m e r**,
geboren am 26. August 1967,
geschäftsansässig in 13353 Berlin, Müllerstraße 178,

- von Person bekannt –

beglaubige ich.

Berlin, 4. Oktober 2004

Notar

Kostenberechnung gem. §§ 141, 154 KostO

Geschäftswert: 12.000,00 €

Beglaubigungsgebühr §§ 32, 45 I	15,00 €
Wegegebühr gem. § 58	15,00 €
Schreibauslagen §§ 136, 152	1,50 €
Postauslagen §§ 137, 152	1,44 €
	32,94 €
16 % Mehrwertsteuer	5,27 €
	38,21 €

Berlin, 4. Oktober 2004

Notar

Urkundenrolle-Nr. R 407/2004

Ich habe das Mitwirkungsverbot nach § 3 Abs. 1 Nr. 7 BeurkG erläutert. Meine Frage, ob eine Vorbefassung im Sinne der Vorschrift vorliege, wurde verneint.

Die vor mir geleistete Unterschrift

des Herrn Dr. Bernd **B u c h m a n n**,
geboren am 10. April 1958,
geschäftsansässig in 13353 Berlin, Müllerstraße 178,

- von Person bekannt –

beglaubige ich.

Berlin, 18. Oktober 2004

Notar

Kostenberechnung gem. §§ 141, 154 KostO

Geschäftswert: 12.000,00 €

Beglaubigungsgebühr §§ 32, 45 I	15,00 €
Wegegebühr gem. § 58	15,00 €
Schreibauslagen §§ 136, 152	2,00 €
Postauslagen §§ 137, 152	1,44 €
	33,44 €
16 % Mehrwertsteuer	5,35 €
	38,79 €

Berlin, 18. Oktober 2004

Notar

9101 a E - F.

14

A p o s t i l l e
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland
   Diese öffentliche Urkunde
2. ist unterschrieben von Dimitri R e m p e n
3. in seiner Eigenschaft als Notar
4. sie ist versehen mit den Siegeln
   des Notars

Bestätigt

5. in Berlin
6. am 26. Oktober 2004
7. durch den Präsidenten des Landgerichts in Berlin
8. unter Nr. 9101 a E - F. 4994/2004
9. Siegel

10. Unterschrift
Im Auftrage

(K u p f e r n a g e l)
Vorsitzender Richter am Landgericht

TRADUCCION OFICIAL DEL ALEMAN de la autenticación de firmas y de la apostilla adjuntas al Documento de Cesión suscrito entre los inventores Wolfgang Schwede, Volker Schulze, Knut Eis, Bernd Buchmann, Hans Briem, Gerhard Siemeister, Ulf Bömer y Karsten Parczyck y la compañía Schering Aktiengesellschaft domiciliada en Berlín, Alemania.

Registro Notarial No. R 323/2004

Yo explique a los firmantes la prohibición de participación según el Artículo 3 inciso 1 No. 7 de la Ley de Notarización. Mi pregunta acerca de la existencia de algún eventual impedimento previo en el sentido de la mencionada disposición fue contestada negativamente.

Autentico las firmas que aparecen anteriormente, las cuales fueron ejecutadas en mi presencia por

el Señor Doctor Hans Briem
quien nació el 22 de Agosto de 1961,

el Señor Doctor Gerhard Siemeister,
quien nació el 24 de Marzo de 1959,

el Señor Doctor Karsten Parczyck,
quien nació el 30 de Julio de 1960,

el Señor Volker Schulze,
quien nació el 14 de Marzo de 1968,

el Señor Doctor Wolfgang Schwede,
quien nació el 30 de Julio de 1962,

el Señor Knut Eis,
quien nació el 24 de Mayo de 1970,

todos ellos son conocidos personalmente por el suscrito Notario y quienes tienen su domicilio comercial en 13353 Berlín, Müllerstraße 178.

Berlín, 15 de Septiembre del 2004

Dimitri Rempen, Notario en Berlín
(Firma ilegible y Sello Oficial)

Nota de gastos según Artículos 141, 154 Disposición Impuestos

Valor del negocio: 12.000,00 EUROS

Impuesto Artículos 32, 45I	15,00 EUROS
Impuesto Artículo 58	15,00 EUROS
Impuesto Artículos 136, 152	1,00 EUROS
Impuesto Artículos 137, 152	1,44 EUROS
16% I.V.A.	5,19 EUROS
Total:	37,63 EUROS

Berlín, 15 de Septiembre del 2004

Dimitri Rempen, Notario en Berlín (firma)

Registro Notarial No. R 385/2004

Yo explique al firmante la prohibición de participación según el Artículo 3 inciso 1 No. 7 de la Ley de Notarización. Mi pregunta acerca de la existencia de algún eventual impedimento previo en el sentido de la mencionada disposición fue contestada negativamente.

Autentico la firma que aparece anteriormente, la cual fue ejecutada en mi presencia por

el Señor Ulf Bömer,
quien nació el 26 de Agosto de 1967,

él es conocido personalmente por el suscrito Notario y tiene su domicilio comercial en 13353 Berlín, Müllerstraße 178.

Berlín, 4 de Octubre del 2004

Dimitri Rempen, Notario en Berlín
(Firma ilegible y Sello Oficial)

Nota de gastos según Articulos 141, 154 Disposición Impuestos

Valor del negocio: 12.000,00 EUROS

Impuesto Articulos 32, 45I	15,00 EUROS
Impuesto Articulo 58	15,00 EUROS
Impuesto Articulos 136, 152	1,50 EUROS
Impuesto Articulos 137, 152	1,44 EUROS
16% I.V.A.	5,27 EUROS
Total:	38,21 EUROS

Berlín, 4 de Octubre del 2004

Dimitri Rempen, Notario en Berlín (firma)

Registro Notarial No. R 407/2004

Yo explique al firmante la prohibición de participación según el Articulo 3 inciso 1 No. 7 de la Ley de Notarización. Mi pregunta acerca de la existencia de algún eventual impedimento previo en el sentido de la mencionada disposición fue contestada negativamente.

Autentico la firma que aparece anteriormente, la cual fue ejecutada en mi presencia por

el Señor Doctor Bernd Buchmann,
quien nació el 10 de Abril de 1958,

él es conocido personalmente por el suscrito Notario y tiene su domicilio comercial en 13353 Berlín, Müllerstraße 178.

Berlín, 18 de Octubre del 2004

Dimitri Rempen, Notario en Berlín
(Firma ilegible y Sello Oficial)

Nota de gastos según Artículos 141, 154 Disposición Impuestos

Valor del negocio: 12.000,00 EUROS

Impuesto Artículos 32, 45I	15,00 EUROS
Impuesto Artículo 58	15,00 EUROS
Impuesto Artículos 136, 152	2,00 EUROS
Impuesto Artículos 137, 152	1,44 EUROS
16% I.V.A.	5,35 EUROS
Total:	38,79 EUROS

Berlín, 18 de Octubre del 2004

Dimitri Rempen, Notario en Berlín (firma)

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: República Federal de Alemania
   Este documento público
2. Ha sido firmado por: Dimitri Rempen
3. En su calidad de: Notario Público
4. Y lleva el sello: Del Notario

Confirmado

5. En: Berlín
6. El día: 26 de Octubre del 2004
7. Por: El Presidente del Tribunal Regional en Berlín
8. Bajo el No.: 9101 a E-F. 4994/2004
9. Sello: EL PRESIDENTE DEL TRIBUNAL REGIONAL EN BERLIN
10. Firma: Por encargo: Kupfernagel,
    Juez Presidente en el Tribunal Regional

ADOLF WATZKE
Traductor Oficial
Res. 9483 Minjusticia

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

284010
Addt Watzke
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 NOV 11 P 2:38

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

56411
19

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
13. November 2003 (13.11.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/093249 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 277/34, 451/06, 277/82, 417/12, 487/04, A61K 31/426, 31/427, A61P 35/00, C07D 487/04, 29/00, 231/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/04450

(22) Internationales Anmeldedatum: 29. April 2003 (29.04.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 21 104.3 3. Mai 2002 (03.05.2002) DE

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US)*: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, 13353 Berlin (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: SCHWEDE, Wolfgang [DE/DE]; Magdeburger Strasse 41a, 16548 Glienecke (DE). SCHULZE, Volker [DE/DE]; Ernststrasse 97, 13509 Berlin (DE). EIS, Knut [DE/DE]; Walddörner Weg 13, 13587 Berlin (DE). BUCHMANN, Bernd [DE/DE]; Erdmannstrasse 44, 16540 Hohen Neuendorf (DE). BRIEM, Hans [DE/DE]; Baumhauser Weg 41a, 28279 Bremen (DE). SIEMEISTER, Gerhard [DE/DE]; Reimerswalder Steig 26, 13503 Berlin (DE). BÖMER, Ulf [DE/DE]; Leipziger Strasse 49, 16548 Glienecke (DE). PARCZYK, Karsten [DE/DE]; Ahlener Weg 9, 12207 Berlin (DE).

(81) Bestimmungsstaaten *(national)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

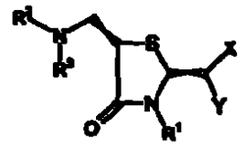
(84) Bestimmungsstaaten *(regional)*: ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:
— *mit internationalem Recherchenbericht*

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: THIAZOLIDINONES AND THE USE THEREOF AS POLO-LIKE KINASE INHIBITORS

(54) Bezeichnung: THIAZOLIDINONE UND IHRE VERWENDUNG ALS POLO LIKE KINASE INHIBITOREN



(I)

(57) Abstract: The invention relates to thiazolidiones of general formula (I), in which R^1, R^2, R^3, X and Y have the meanings as cited in the description and wherein represents an E or Z double bond. The invention also relates to the production of these compounds, to their use as inhibitors of the polo-like kinase (PLK) for treating different diseases, and to intermediate products for producing thiazolidones.

(57) Zusammenfassung: Es werden Thiazolidone der allgemeinen Formel (I), in der R^1, R^2, R^3, X und Y die in der Beschreibung angegebenen Bedeutungen haben und worin eine E- oder Z- Doppelbindung darstellt, deren Herstellung und Verwendung als Inhibitoren der Polo Like Kinase (PLK) zur Behandlung verschiedener Erkrankungen sowie Zwischenprodukte zur Herstellung der Thiazolidone beschrieben.

WO 03/093249 A1

THIAZOLIDINONE UND IHRE VERWENDUNG ALS POLO LIKE KINASE INHIBITOREN

Die Erfindung betrifft Thiazolidone, deren Herstellung und Verwendung als Inhibitoren der Polo Like Kinase (Plk) zur Behandlung verschiedener Erkrankungen.

Tumor Zellen zeichnen sich durch einen ungehemmten Zell-Zyklus-Prozess aus. Dies beruht einerseits auf dem Verlust von Kontroll-Proteinen wie RB, p16, p21, p53 etc. sowie der Aktivierung von sog. Beschleunigern des Zell-Zyklus-Prozesses, den cyclin-abhängigen Kinasen (Cdk's). Die Cdk's sind ein in der Pharmazie anerkanntes Anti-Tumor Ziel-Protein. Neben den Cdk's wurden neue Zell-Zyklus regulierende Serin/Threonin-Kinasen, sogenannte 'Polo-like Kinasen' beschrieben, die nicht nur bei der Regulation des Zell-Zykluses sondern auch an der Koordination mit anderen Vorgängen während der Mitose und Zytokinese (Ausbildung des Spindelapparates, Chromosomentrennung) beteiligt sind. Daher stellt diese Klasse von Proteinen einen interessanten Angriffspunkt zur therapeutischen Intervention proliferativer Krankheiten wie Krebs dar (Descombes und Nigg. Embo J, 17; 1328ff, 1998; Glover et al. Genes Dev 12, 3777ff, 1998).

Eine hohe Expressionsrate von Plk-1 wurde im 'non-small cell lung'-Krebs (Wolf et al. *Oncogene*, 14, 543ff, 1997), in Melanomen (Strebhardt et al. *JAMA*, 283, 479ff, 2000), in 'squamous cell carcinomas' (Knecht et al. *Cancer Res*, 59, 2794ff, 1999) und in 'esophageal carcinomas '(Tokumitsu et al. *Int J Oncol* 15, 687ff, 1999) gefunden.
Eine Korrelation von hoher Expressionsrate in Tumorpatienten mit schlechter Prognose wurde für verschiedenste Tumore gezeigt (Strebhardt et al. *JAMA*, 283, 479ff, 2000, Knecht et al. *Cancer Res*, 59, 2794ff, 1999 und Tokumitsu et al. *Int J Oncol* 15, 687ff, 1999).

Konstitutive Expression von Plk-1 in NIH-3T3-Zellen führte zu einer malignen Transformation (erhöhte Proliferation, Wachstum in Soft-Agar, Kolonie-Bildung und

Tumor-Entwicklung in Nacktmäusen (Smith et al. *Biochem Biophys Res Comm*, 234, 397ff., 1997).

Mikroinjektionen von Plk-1-Antikörpern in HeLa-Zellen führte zu fehlerhafter Mitose (Lane et al.; *Journal Cell Biol*, 135, 1701ff, 1996).

Mit einem '20-mer' Antisense Oligo konnte die Expression von Plk-1 in A549-Zellen inhibiert und deren Überlebensfähigkeit gestoppt werden. Ebenso konnte eine deutliche Anti-Tumor-Wirkung in Nacktmäusen gezeigt werden (Mundt et al., *Biochem Biophys Res Comm*, 269, 377ff., 2000).

Die Mikroinjektion von Anti-Plk-Antikörpern in nichtimmortalisierte humane Hs68-Zellen, zeigte im Vergleich zu HeLa-Zellen eine deutlich höhere Fraktion von Zellen, welche in einer Wachstumsarretierung an G2 verblieben waren und weit weniger Anzeichen von fehlerhafter Mitose zeigten (Lane et al.; *Journal Cell Biol*, 135, 1701ff, 1996).

Im Gegensatz zu Tumor-Zellen inhibierten Antisense-Oligo-Moleküle das Wachstum und die Viabilität von primären humanen mesangialen Zellen nicht (Mundt et al., *Biochem Biophys Res Comm*, 269, 377ff., 2000).

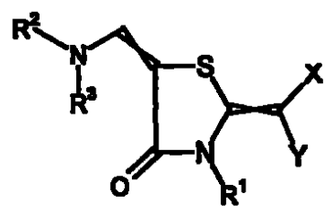
In Säugern wurden bislang neben der Plk-1 drei weitere Polo-Kinasen beschrieben, die als mitogene Antwort induziert werden und ihre Funktion in der G1-Phase des Zell-Zykluses ausüben. Dies sind zum einen die sog Prk/Plk-3 (das humane Homolog der Maus-Fnk= Fibroblast growth factor induced kinase; Wiest et al, Genes, *Chromosomes & Cancer*, 32: 384ff, 2001), Snk/Plk-2 (Serum induced kinase, Liby et al. , *DNA Sequence*, 11, 527-33, 2001) und sak/Plk4 (Fode et al., *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A*, 91, 6388ff; 1994).

Die Inhibition von Plk-1 und der anderen Kinasen der Polo-Familie, wie Plk-2, Plk-3 und Plk-4 stellt somit einen vielversprechenden Ansatz zur Behandlung verschiedener Erkrankungen dar.
Es wurde nun gefunden, daß Thiazolidone geeignete Inhibitoren der Kinasen der Polo-Familie sind.

Die Sequenzidentität innerhalb der Plk-Domänen der Polo-Familie liegt zwischen 40 und 60 %, sodaß zum Teil Wechselwirkung von Inhibitoren einer Kinase mit einer oder mehrerer anderen Kinasen dieser Familie auftreten. Je nach der Struktur des Inhibitors kann die Wirkung aber auch selektiv oder bevorzugt an nur einer Kinase der Polo-Familie erfolgen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen inhibieren im wesentlichen die Polo Like Kinasen, worauf auch deren Wirkung zum Beispiel gegen Krebs, wie solide Tumoren und Leukämie, Autoimmunerkrankungen wie Psoriasis, Alopezie, und Multiple Sklerose, Chemotherapeutika-induzierte Alopezie und Mukositis, kardiovaskulare Erkrankungen, wie Stenosen, Arteriosklerosen und Restenosen, infektiöse Erkrankungen, wie z. B. durch unizellulare Parasiten, wie Trypanosoma, Toxoplasma oder Plasmodium, oder durch Pilze hervorgerufen, nephrologische Erkrankungen, wie z. B. Glomerulonephritis, chronische neurodegenerative Erkrankungen, wie Huntington's Erkrankung, amyotropisch laterale Sklerose, Parkinsonsche Erkrankung, AIDS Dementia und Alzheimer'sche Erkrankung, akute neurodegenerative Erkrankungen, wie Ischämien des Gehirns und Neurotraumata, virale Infektionen, wie z. B. Cytomegalus-Infektionen, Herpes, Hepatitis B und C, und HIV Erkrankungen basiert.

Die vorliegende Erfindung betrifft somit Verbindungen der allgemeinen Formel I



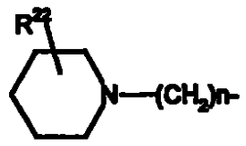
(I),

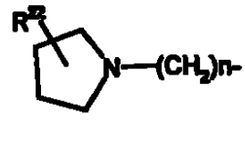
in der

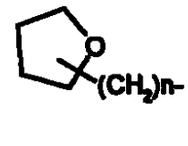
X und Y gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Aryl, Cyano, C_3-C_8-Cycloalkyl oder für die Gruppe

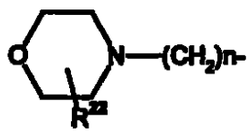
$-COOR^4$, $-CONR^{15}-(CH_2)_n-R^{25}$, $-COOR^{25}$, $-CONR^{15}R^{16}$ oder $-COR^{13}$ stehen,

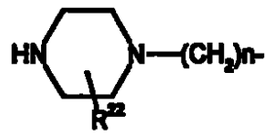
R^1, R^{11}, R^{12}, R^{15}, R^{16}, R^{19} und R^{20} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, C_1-C_{10}-Alkyl, C_2–C_{10}-Alkenyl, C_2–C_{10}-Alkinyl, $(COOR^{14})$-$(CH_2)_n$-, (C_3–C_8-Cycloalkyl)-C_1–C_4-alkylen, C_3-C_8-Cycloalkyl, Phenylsulfonyl, Phenyl-C_3-C_8-Cycloalkyl, C_1-C_{10}-Alkanoyl, C_1–C_8-Alkoxy-C_1–C_8-alkylen, C_1–C_4-Alkoxycarbonyl-C_1–C_4-alkylen, Hydroxy-C_1–C_4-alkylen, -C_1-C_8-Alkyl-O-Si(Phenyl)$_2$-C_1-C_8-alkyl, oder für die Gruppe $COOR^{14}$, $-COR^{13}$, $-SO_2R^{18}$, $-(CH_2)_n-NR^{15}R^{16}$ oder $-(CH_2)_n-C(CH_3)_q-(CH_2)_nNR^{15}R^{16}$ oder $-NR^{11}R^{12}$, oder

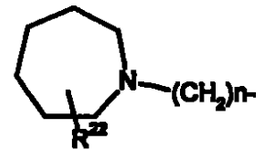


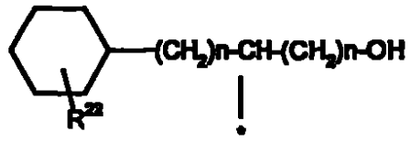








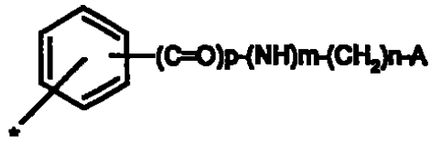


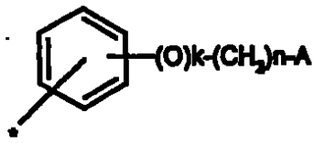


oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1–C_6-Alkyl, C_2–C_6-Alkenyl, C_2–C_6-Alkinyl, C_3–C_8-Cycloalkyl, C_3–C_8-Cycloalkyloxy, Phenyl, Cyan , Halogen, Hydroxy, C_1–C_4-Alkoxy, Phenoxy, Benzyloxy, C_1–C_4-Alkylsulfanyl, Benzylsulfanyl,

[redacted] Phenylsulfanyl, Dimethylamino, Acetylamino, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylsulfanyl, Acetyl, -CO-C_1-C_6-Alkyl, 1-Iminoethyl oder Nitro substituiertes Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Aryl-C_1–C_4-alkylen, Heteroaryl-C_1–C_4-alkylen, Aryloxy-C_1–C_4-alkylen, Heteroaryloxy-C_1–C_4-alkylen oder Aryl-C_1–C_4-alkylenoxy-C_1–C_4-alkylen, oder für ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes C_1-C_{10}-Alkyl stehen,

R^2 und R^3 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, C_1–C_6-Alkyl, Hydroxy-C_1–C_6-alkylen, C_3-C_6-Cyclohexyl oder für die Gruppe –$COOR^{14}$, -$CONR^{15}R^{16}$, -COR^{13}, -SO_2R^{18}, -$NR^{11}R^{12}$, -(CH_2)n-A,

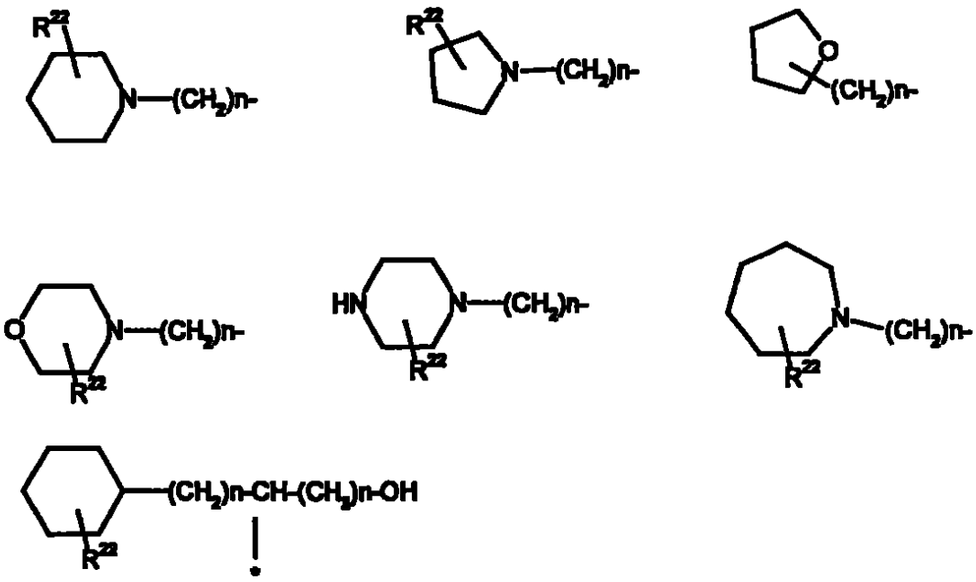




oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1–C_6-Alkyl, C_3-C_6-Cycloalkyl, Halo-C_1-C_6-alkyl, Halo-C_1-C_6-alkoxy, Halogen, Cyano, Hydroxy-C_1–C_6-Alkylen, Hydroxy-C_1-C_6-alkylenoxy, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, -C_1–C_6-Alkyl-$COOR^8$ oder mit der Gruppe –OR^{10}, -COR^{13}, -$COOR^{14}$, -$NR^{11}R^{12}$, -NR^{11}-CO-$NR^{11}R^{12}$, -NR^{11}-CO-R^{13}, -NR^{11}-SO_2-R^{13}, -$(CH_2)_n$-CO-$NR^{15}R^{16}$, -SR^{10} oder -SO_2R^{18} substituiertes Aryl, Hetaroaryl oder Heterocyclyl steht,

R^4, R^8, R^9, R^{10}, R^{13}, R^{14}, R^{17} und R^{18} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, C_1-C_{10}-Alkyl, Hydroxy-C_1-C_6-alkylenoxy-C_1-C_6-alkylen, C_1-C_6-Alkoxy-CO-C_1-C_6-

alkylen, -$(CH_2)_n$-CO-$NR^{15}R^{16}$, C_2–C_{10}-Alkenyl, C_2–C_{10}-Alkinyl, (C_3–C_6-Cycloalkyl)-C_1–C_4-alkylen, Halo-C_1-C_6-alkyl, Hydroxy-C_1-C_6-alkylen, ($COOR^{14}$)-$(CH_2)_n$-, Hydroxy-$(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_n$, C_3-C_6-Cycloalkyl, C_1-C_{10}-Alkanoyl, oder für die Gruppe –$NR^{11}R^{12}$, -$(CH_2)_n$-CO-R^{25}, -$(CH_2)_n$-$NR^{15}R^{16}$, $COOR^{14}$-$(CH_2)_n$- oder –COR^{13}, oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1–C_6-Alkyl, C_2–C_6-Alkenyl, C_3–C_6-Cycloalkyl, C_3–C_6-Cycloalkyloxy, Phenyl, Cyano, Halogen, Hydroxy-C_1-C_6-Alkyl, C_1–C_4-Alkoxy, Phenoxy, Benzyloxy, C_1–C_4-Alkylsulfanyl, Benzylsulfanyl, Phenylsulfanyl, Dimethylamino, Acetylamino, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylsulfanyl, Acetyl, -CO-C_1–C_6-Alkyl, 1-Iminoethyl oder Nitro substituiertes Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Aryl-C_1–C_4-alkylen, Heteroaryl-C_1–C_4-alkylen, Aryloxy-C_1–C_4-alkylen, Heteroaryloxy-C_1–C_4-alkylen oder Aryl-C_1–C_4-alkylenoxy-C_1–C_4-alkylen, oder für ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes C_1-C_{10}-Alkyl oder für die Gruppe –$NR^{11}R^{12}$, –COR^{13}, -SO_2R^{18}, -$(CH_2)_n$-$NR^{15}R^{16}$, -$(CH_2)_n$-$C(CH_3)_q$-$(CH_2)_n NR^{15}R^{16}$ oder



stehen,

oder

R^2 und R^3,
R^{11} und R^{12},
R^{15} und R^{16}
und
R^{19} und R^{20} jeweils unabhängig voneinander, gemeinsam einen 3 bis10-gliedrigen Ring bilden, der gegebenenfalls ein oder mehrere Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefel-Atome enthalten kann.

oder

R^3 für Wasserstoff steht

und

R^2 für die Gruppe –(L-M) steht , in der

L für eine Gruppe –C(O)–, –S(O)z–, –C(O)N(R^7)–, –S(O)$_2$ N(R^7)–, –C(S)N(R^7)–, –C(S)N(R^7)C(O)O–, –C(O)O– oder –C(O)S– steht

und

M für Wasserstoff, C_1–C_{10}-Alkyl, C_2–C_{10}-Alkenyl, C_2–C_{10}-Alkinyl, (C_3–C_6-Cycloalkyl)-C_1–C_4-alkylen, C_3–C_6-Cycloalkyl, Phenyl-C_3–C_6-Cycloalkyl, C_1–C_{10}-Alkanoyl, C_1–C_4-Alkoxy-C_1–C_4-alkylen, C_1–C_4-Alkoxycarbonyl-C_1–C_4-alkylen, Hydroxy-C_1–C_{10}-alkylen, oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1–C_4-Alkyl, C_2–C_6-Alkenyl, C_3–C_6-Cycloalkyl, C_3–C_6-Cycloalkyloxy, Phenyl, Cyano, Halogen, Phenoxy, Benzyloxy, Halo-C_1–C_4-Alkoxy, Halo-C_1–C_6-Alkyl, Nitro, -C_1–C_6-AlkylCOOR^8, -C_2–C_6-AlkenylCOOR^8, -C_2–C_6-AlkinylCOOR^8, -C_1–C_6-AlkylOR^9, -C_2–C_6-AlkenylOR^9, -C_1–C_6-AlkinylOR^9 oder mit der Gruppe –OR^{10}, -NR^{11}R^{12}, -COR^{13}, -COOR^{14}, -CONR^{15}R^{16}, -SR^{17}, -SO$_2$R^{18} , SO$_2$NR^{19}R^{20} oder -C(NH)(NH$_2$) substituiertes Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Aryl-C_1–C_4-alkylen, Heteroaryl-C_1–C_4-alkylen, Aryloxy-C_1–C_4-alkylen, Heteroaryloxy-C_1–C_4-alkylen oder Aryl-C_1–C_4-alkylenoxy-C_1–C_4-alkylen stehen, oder für ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes C_1-C_{10}-Alkyl steht und

R^7 für Wasserstoff, C_1-C_{10}-Alkyl, C_2-C_{10}-Alkenyl, C_2-C_{10}-Alkinyl, C_3-C_6-Cycloalkyl, (C_3-C_6-Cycloalkyl)-C_1-C_4-alkylen, Aryl-C_1-C_4-alkylen steht,

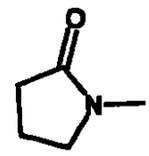
A für gegebenenfalls substituiertes Aryl, Heteroaryl oder Heterocyclyl steht,

R^{22} für Wasserstoff, Hydroxy-C_1-C_6-Alkyl, oder für die Gruppe $-OR^{10}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-COR^{13}$, $-CONR^{15}R^{16}$, $-SO_2R^{18}$, $-NR^{15}-(C=S)-NR^{16}-(CH_2)_n-R^{24}$, $-NR^{15}-(C=O)-NR^{16}-(CH_2)_n-R^{24}$ steht,

R^{23} für Wasserstoff oder C_1-C_6-Alkyl steht,

R^{24} für Wasserstoff, Phenyl, C_1-C_6-Alkoxy oder für die Gruppe $-(CH_2)_n-COO-C_1$-C_6-Alkyl steht,

R^{25} für die Gruppe $-OR^{10}$ oder für gegebenenfalls ein oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, C_1-C_6-Alkyl, Hydroxy-C_1-C_6-alkyl oder mit der Gruppe $-OR^{10}$ oder $-COOR^{14}$ substituiertes C_2-C_6-Alkenyl, Phenyl, Pyridyl, Imidazolyl, Morpholinyl, Piperidinyl, C_3-C_6-Cycloalkyl oder



steht,

m, p, k, jeweils unabhängig voneinander für 0 oder 1 stehen,

n für 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 steht,

q für 1 oder 2 steht, bedeuten, sowie deren Stereoisomeren, Gemische der Stereoisomeren und deren Salze, wertvolle Verbindungen zur Inhibition der PLK darstellen und die bei den oben aufgeführten Erkrankungen zum Einsatz kommen können.

Unter Stereoisomeren sind E/Z- und R/S-Isomeren zu verstehen sowie Gemische aus E/Z- und R/S-Isomeren.

Unter Alkyl ist jeweils ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek. Butyl, tert. Butyl, Pentyl, Isopentyl, Hexyl, Heptyl, Octyl, Nonyl und Decyl, zu verstehen.

Unter Alkoxy ist jeweils ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest, wie beispielsweise Methyloxy, Ethyloxy, Propyloxy, Isopropyloxy, Butyloxy, Isobutyloxy, sek. Butyloxy, Pentyloxy, Isopentyloxy, Hexyloxy, Heptyloxy, Octyloxy, Nonyloxy oder Decyloxy zu verstehen.

Die Alkenyl-Substituenten sind jeweils geradkettig oder verzweigt, wobei beispielsweise folgenden Reste gemeint sind: Vinyl, Propen-1-yl, Propen-2-yl, But-1-en-1-yl, But-1-en-2-yl, But-2-en-1-yl, But-2-en-2-yl, 2-Methyl-prop-2-en-1-yl, 2-Methyl-prop-1-en-1-yl, But-1-en-3-yl, But-3-en-1-yl, Allyl.

Unter Alkinyl ist jeweils ein geradkettiger oder verzweigter Alkinyl-Rest zu verstehen, der 2 - 6, bevorzugt 2 - 4 C-Atome enthält. Beispielsweise seien die folgenden Reste genannt: Acetylen, Propin-1-yl, Propin-3-yl, But-1-in-1-yl, But-1-in-4-yl, But-2-in-1-yl, But-1-in-3-yl, etc.

Heterocyclyl steht für einen 3 – 12 Kohlenstoffatome umfassenden Alkylring, der anstelle des Kohlenstoffes ein oder mehrere, gleich oder verschiedene Heteroatome, wie z. B. Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff enthält und an einem oder mehreren Kohlenstoff-oder Stickstoffatomen einen weiteren Substituenten enthalten kann. Substituenten an Kohlenstoff können sein =O, -OH, -C_1-C_4-Hydroxyalkyl, Alkyl, $CONR^{15}R^{16}$. Substituenten an Stickstoff können sein Alkyl, COR^{13}, $-COOR^{14}$, $-CONR^{15}R^{16}$, $-SO_2R^{18}$, $SO_2NR^{19}R^{20}$.

Als Heterocyclyle seien z. B. genannt: Oxiranyl, Oxethanyl, Aziridinyl, Azetidinyl, Tetrahydrofuranyl, Pyrrolidinyl, Dioxolanyl, Imidazolidinyl, Pyrazolidinyl, Dioxanyl, Piperidinyl, Morpholinyl, Dithianyl, Thiomorpholinyl, Piperazinyl, Trithianyl, Chinuclidinyl, Pyrolidonyl, N-Methylpyrolidinyl, 2-Hydroxymethylpyrolidinyl, 3-Hydroxypyrolidinyl, N-Methylpiperazinyl, N-Acetylpiperazinyl, N-Methylsulfonylpiperazinyl, 4-Hydroxypiperidinyl, 4-Aminocarbonylpiperidinyl, 2-Hydroxyethylpiperidinyl, 4-Hydroxymethylpiperidinyl etc.

Unter Cycloalkyl ist jeweils Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl zu verstehen.

Unter Cycloalkyl sind monocyclische Alkylringe wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl, aber auch bicyclische Ringe oder tricyclische Ringe wie zum Beispiel Adamantanyl zu verstehen.

Unter dem gemeinsamen Teil eines 3-8-gliedrigen gesättigten, teilgesättigten oder ungesättigten Ringes sind Ringsysteme zu verstehen, bei denen gegebenenfalls eine oder mehrere mögliche Doppelbindungen im Ring enthalten sein können, wie zum Beispiel Cycloalkenyle wie Cyclopropenyl, Cyclobutenyl, Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Cycloheptenyl, Cyclooctenyl, wobei die Anknüpfung sowohl an der Doppelbindung wie auch an den Einfachbindungen erfolgen kann.

Unter Halogen ist jeweils Fluor, Chlor, Brom oder Jod zu verstehen.

Der Arylrest hat jeweils 6 - 12 Kohlenstoffatome wie beispielsweise Naphthyl, Biphenyl und insbesondere Phenyl.

Der Heteroarylrest umfaßt jeweils 3 - 16 Ringatome und kann anstelle des Kohlenstoffs ein- oder mehrere, gleiche oder verschiedene Heteroatome, wie Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel im Ring enthalten, und kann mono-, bi- oder tricyclisch sein, und kann zusätzlich jeweils benzokondensiert sein.

Beispielsweise seien genannt:
Thienyl, Furanyl, Pyrrolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, Oxadiazolyl, Triazolyl, Thiadiazolyl, etc. und Benzoderivate davon, wie z. B. Benzofuranyl, Benzothienyl, Benzoxazolyl, Benzimidazolyl, Indazolyl, Indolyl, Isoindolyl, etc.; oder Pyridyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Triazinyl, etc. und Benzoderivate davon, wie z. B. Chinolyl, Isochinolyl, etc.; oder Oxepinyl, Azocinyl, Indolizinyl, Indolyl, Isoindolyl, Indazolyl, Benzimidazolyl, Purinyl, etc. und Benzoderivate davon; oder Chinolinyl, Isochinolinyl, Cinnolinyl, Phthalazinyl,

Chinazolinyl, Chinoxalinyl, Naphthyridinyl, Pteridinyl, Carbazolyl, Acridinyl, Phenazinyl, Phenothiazinyl, Phenoxazinyl, Xanthenyl, etc.

Bevorzugte Heteroarylreste sind zum Beispiel 5-Ringheteroaromaten, wie Thiophen, Furan, Oxazol, Thiazol, Imidazol und Benzoderivate davon und 6-Ring-Heteroaromaten, wie Pyridin, Pyrimidin, Triazin, Chinolin, Isochinolin und Benzoderivate davon.

Der Arylrest umfaßt jeweils 3 – 12 Kohlenstoffatome und kann jeweils benzokondensiert sein.
Beispielsweise seien genannt: Cyclopropenyl, Cyclopentadienyl, Phenyl, Tropyl, Cyclooctadienyl, Indenyl, Naphthyl, Azulenyl, Biphenyl, Fluorenyl, Anthracenyl etc.

Ist eine saure Funktion enthalten, sind als Salze die physiologisch verträglichen Salze organischer und anorganischer Basen geeignet, wie beispielsweise die gut löslichen Alkali- und Erdalkalisalze sowie N-Methyl-glukamin, Dimethyl-glukamin, Ethyl-glukamin, Lysin, 1,6-Hexadiamin, Ethanolamin, Glukosamin, Sarkosin, Serinol, Tris-hydroxy-methyl-amino-methan, Aminopropandiol, Sovak-Base, 1-Amino-2,3,4-butantriol.

Ist eine basische Funktion enthalten, sind die physiologisch verträglichen Salze organischer und anorganischer Säuren geeignet wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Zitronensäure, Weinsäure u.a.

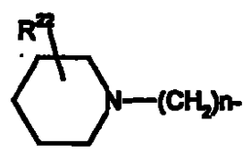
Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I beinhalten auch die möglichen tautomeren Formen und umfassen die E- oder Z-Isomeren oder, falls ein chirales Zentrum vorhanden ist, auch die Racemate und Enantiomeren. Hierunter sind auch Doppelbindungsisomeren zu Verstehen.

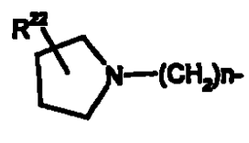
Bevorzugt sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der

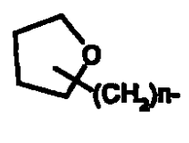
X und Y gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Phenyl, Cyano, C_3-C_8-Cycloalkyl oder für die Gruppe

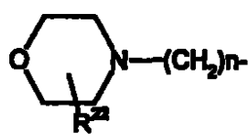
$-COOR^4$, $-CONR^{15}-(CH_2)_n-R^{25}$, $-COOR^{25}$, $-CONR^{15}R^{16}$ oder $-COR^{13}$ stehen,

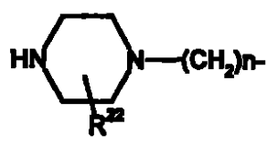
R^1, R^{11}, R^{12}, R^{15}, R^{16}, R^{19} und R^{20} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, C_1-C_{10}-Alkyl, C_2–C_{10}-Alkenyl, C_2–C_{10}-Alkinyl, $(COOR^{14})$-$(CH_2)_n$-, (C_3–C_8-Cycloalkyl)-C_1–C_4-alkylen, C_3-C_8-Cycloalkyl, Phenylsulfonyl, Phenyl-C_3-C_8-Cycloalkyl, C_1-C_{10}-Alkanoyl, C_1–C_8-Alkoxy-C_1–C_8-alkylen, C_1–C_4-Alkoxycarbonyl-C_1–C_4-alkylen, Hydroxy-C_1–C_4-alkylen, -C_1-C_8-Alkyl-O-Si(Phenyl)$_2$-C_1-C_8-alkyl, oder für die Gruppe $COOR^{14}$, $-COR^{13}$, $-SO_2R^{18}$, $-(CH_2)_n-NR^{15}R^{16}$ oder $-(CH_2)_n-C(CH_3)_q-(CH_2)_nNR^{15}R^{16}$ oder $-NR^{11}R^{12}$, oder

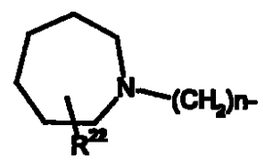


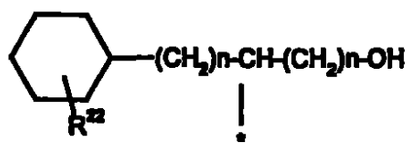








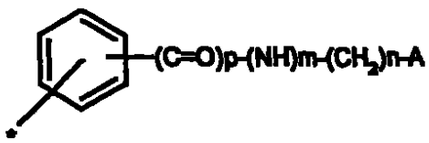


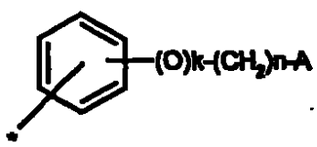


oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1–C_8-Alkyl, C_2–C_8-Alkenyl, C_2–C_8-Alkinyl, C_3–C_8-Cycloalkyl, C_3–C_8-Cycloalkyloxy, Phenyl, Cyano, Halogen, Hydroxy, C_1–C_4-Alkoxy, Phenoxy, Benzyloxy, C_1–C_4-Alkylsulfanyl, Benzylsulfanyl,

Phenylsulfanyl, Dimethylamino, Acetylamino, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylsulfanyl, Acetyl, -CO-C_1-C_6-Alkyl, 1-Iminoethyl oder Nitro substituiertes Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Aryl-C_1–C_4-alkylen, Heteroaryl-C_1–C_4-alkylen, Aryloxy-C_1–C_4-alkylen, Heteroaryloxy-C_1–C_4-alkylen oder Aryl-C_1–C_4-alkylenoxy-C_1–C_4-alkylen, oder für ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes C_1-C_{10}-Alkyl stehen,

R^2 und R^3 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, C_1–C_6-Alkyl, Hydroxy-C_1–C_6-alkylen, C_3-C_6-Cyclohexyl oder für die Gruppe –$COOR^{14}$, -$CONR^{15}R^{16}$, -COR^{13}, -SO_2R^{18}, -$NR^{11}R^{12}$, -$(CH_2)_n$-A,

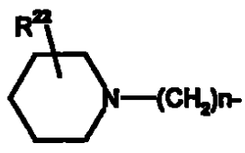


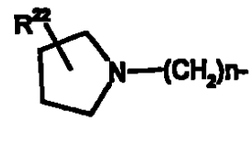


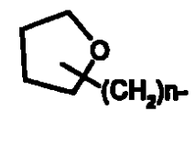
oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1–C_6-Alkyl, C_3-C_6-Cycloalkyl, Halo-C_1-C_6-alkyl, Halo-C_1-C_6-alkoxy, Halogen, Cyano, Hydroxy-C_1–C_6-Alkylen, Hydroxy-C_1-C_6-alkylenoxy, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, -C_1–C_6-Alkyl-$COOR^8$ oder mit der Gruppe –OR^{10}, -COR^{13}, -$COOR^{14}$, -$NR^{11}R^{12}$, -NR^{11}-CO-$NR^{11}R^{12}$, -NR^{11}-CO-R^{13}, -NR^{11}-SO_2-R^{13}, -$(CH_2)_n$-CO-$NR^{15}R^{16}$, -SR^{10} oder -SO_2R^{18} substituiertes Aryl, Hetaroaryl oder Heterocyclyl steht,

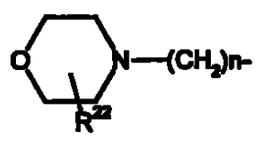
R^4, R^8, R^9, R^{10}, R^{13}, R^{14}, R^{17}

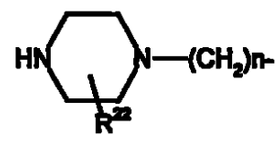
und R^{18} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, C_1-C_{10}-Alkyl, Hydroxy-C_1-C_6-alkylenoxy-C_1-C_6-alkylen, C_1-C_6-Alkoxy-CO-C_1-C_6-alkylen, -$(CH_2)_n$-CO-$NR^{15}R^{16}$, C_2–C_{10}-Alkenyl, C_2–C_{10}-Alkinyl, (C_3–C_6-Cycloalkyl)-C_1–C_4-alkylen, Halo-C_1-C_6-alkyl, Hydroxy-C_1-C_6-alkylen, ($COOR^{14}$)-$(CH_2)_n$-, Hydroxy-$(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_n$, C_3-C_6-Cycloalkyl, C_1-C_{10}-Alkanoyl, oder für die Gruppe –$NR^{11}R^{12}$, -$(CH_2)_n$-CO-R^{25}, -$(CH_2)_n$-$NR^{15}R^{16}$, $COOR^{14}$-$(CH_2)_n$- oder –COR^{13}, oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1–C_6-Alkyl, C_2–C_6-Alkenyl, C_3–C_6-Cycloalkyl, C_3–C_6-Cycloalkyloxy, Phenyl, Cyano, Halogen, Hydroxy-C_1-C_6-Alkyl, C_1–C_4-Alkoxy, Phenoxy, Benzyloxy, C_1–C_4-Alkylsulfanyl, Benzylsulfanyl, Phenylsulfanyl, Dimethylamino, Acetylamino, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylsulfanyl, Acetyl, -CO-C_1–C_6-Alkyl, 1-Iminoethyl oder Nitro substituiertes Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Aryl-C_1–C_4-alkylen, Heteroaryl-C_1–C_4-alkylen, Aryloxy-C_1–C_4-alkylen, Heteroaryloxy-C_1–C_4-alkylen oder Aryl-C_1–C_4-alkylenoxy-C_1–C_4-alkylen, oder für ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes C_1-C_{10}-Alkyl oder für die Gruppe –$NR^{11}R^{12}$, –COR^{13}, -SO_2R^{18}, -$(CH_2)_n$-$NR^{15}R^{16}$, -$(CH_2)_n$-$C(CH_3)_q$-$(CH_2)_n$$NR^{15}R^{16}$ oder

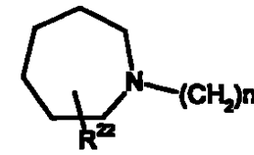


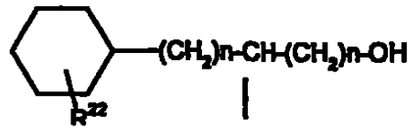












stehen,

oder

R^2 und R^3,

R^{11} und R^{12},

R^{15} und R^{16}

und

R^{19} und R^{20} jeweils unabhängig voneinander, gemeinsam einen 3 bis10-gliedrigen Ring bilden, der gegebenenfalls ein oder mehrere Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefel-Atome enthalten kann,

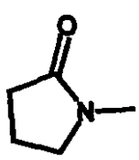
A für gegebenenfalls substituiertes Aryl, Heteroaryl oder Heterocyclyl steht,

R^{22} für Wasserstoff, Hydroxy-C_1-C_6-Alkyl, oder für die Gruppe $-OR^{10}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-COR^{13}$, $-CONR^{15}R^{16}$, $-SO_2R^{18}$, $-NR^{15}-(C=S)-NR^{16}-(CH_2)_n-R^{24}$, $-NR^{15}-(C=O)-NR^{16}-(CH_2)_n-R^{24}$ steht,

R^{23} für Wasserstoff oder C_1-C_6-Alkyl steht,

R^{24} für Wasserstoff, Phenyl, C_1-C_6-Alkoxy oder für die Gruppe $-(CH_2)_n-COO-C_1$-C_6-Alkyl steht,

R^{25} für die Gruppe $-OR^{10}$ oder für gegebenenfalls ein oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, C_1-C_6-Alkyl, Hydroxy-C_1-C_6-alkyl oder mit der Gruppe $-OR^{10}$oder $-COOR^{14}$ substituiertes C_2-C_6-Alkenyl, Phenyl, Pyridyl, Imidazolyl, Morpholinyl, Piperidinyl, C_3-C_6-Cycloalkyl oder



steht,

m, p, k, jeweils unabhängig voneinander für 0 oder 1 stehen,

n für 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 steht,

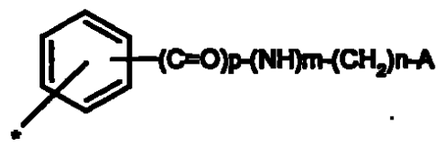
q für 1 oder 2 steht, bedeuten, sowie deren Stereoisomeren, Gemische der Stereoisomeren und deren Salze.

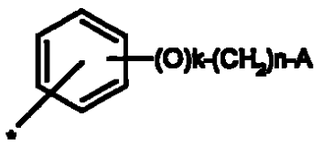
Ausgewählte Verbindungen sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der

X und Y gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Phenyl, Cyano, C_3-C_6-Cycloalkyl oder für die Gruppe $-COOR^4$, $-CONR^{15}-(CH_2)_n-R^{25}$, $-COOR^{25}$, $-CONR^{15}R^{16}$ oder $-COR^{13}$ stehen,

R^1 für Wasserstoff, Phenyl, C_1-C_6-Alkyl, C_3-C_6-Cycloalkyl, Hydroxy-C_1-C_4-Alkylen, C_1-C_6-Alkoxy-C_1-C_6-Alkylen oder für die Gruppe -C_1-C_6-Alkyl-O-Si(Phenyl)$_2$-C_1-C_6-alkyl steht,

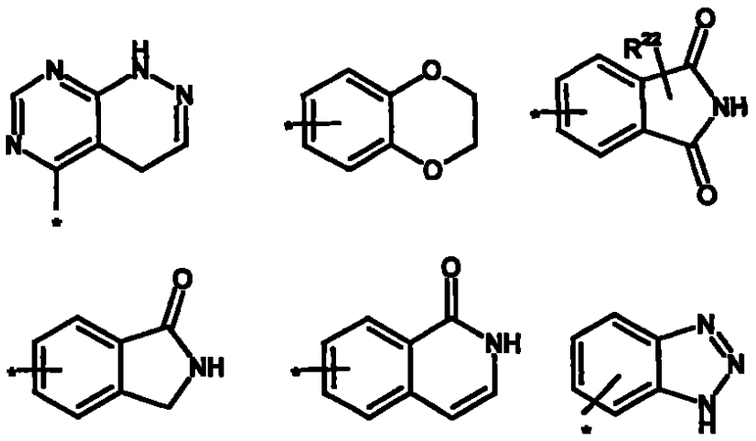
R^2 und R^3 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, C_1–C_6-Alkyl, Hydroxy-C_1–C_4-alkylen, Cyclohexyl oder für die Gruppe $-COOR^{14}$, $-CONR^{15}R^{16}$, $-COR^{13}$, $-SO_2R^{18}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-(CH_2)_n$ -A





oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1–C_6-Alkyl, C_3-C_6-Cycloalkyl, Halo-C_1-C_6-alkyl, Halo-C_1-C_6-alkoxy, Halogen, Cyano, Triazolyl, Tetrazolyl, Hydroxy-C_1–C_6-Alkylen, Hydroxy-C_1-C_6-alkylenoxy, Morpholino, -C_1–C_6-Alkyl-$COOR^8$ oder mit der Gruppe $-OR^{10}$, $-COR^{13}$, $-COOR^{14}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}$-CO-$NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}$-CO-R^{13}, $-NR^{11}$-SO_2-R^{13},

$-(CH_2)_n-CO-NR^{15}R^{16}$, $-SR^{10}$ oder $-SO_2R^{18}$ substituiertes Phenyl, Pyridyl, Naphthyl, Biphenyl, Imidazolyl, Indazolyl, Isothiazolyl,Triazolyl, Benztriazolyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Thiazolyl, Pyrazolyl, Anthrazenyl, Pyrazolidinyl, Oxazolyl, Phthalazinyl, Carbazolyl, Benzimidazolyl, Benzthiazolyl, Isoxazolyl, Indanyl, Indolyl, Pyrimidinyl, Thiadiazolyl

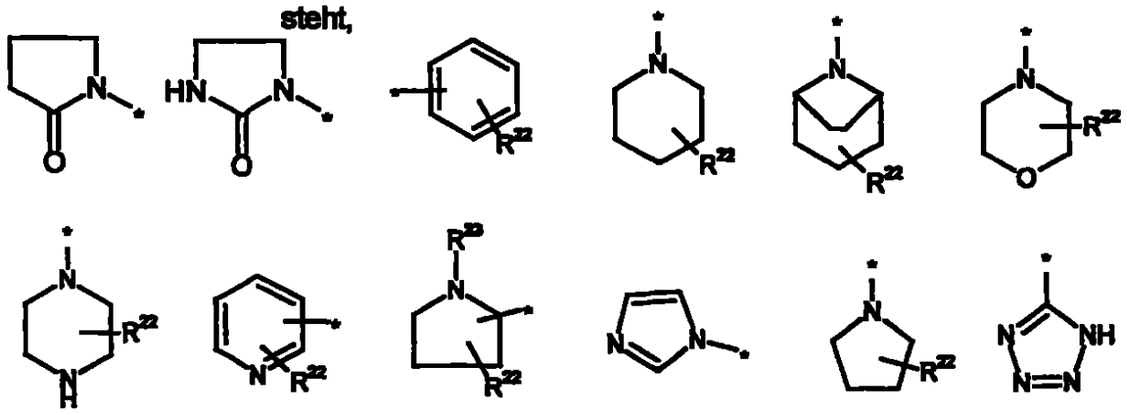


steht,

oder

R^2 und R^3 gemeinsam einen Piperidino- oder Morpholino- Ring bilden,

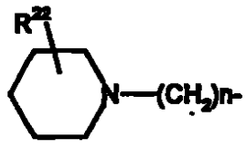
A für die Gruppe

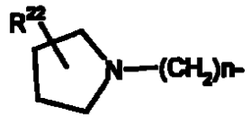


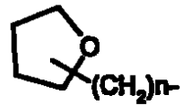
steht,

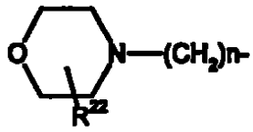
R^4 für Wasserstoff, C_1–C_6-Alkyl, Halo-C_1-C_6-alkyl, Hydroxy-C_1-C_6-alkyl, Hydroxy-$(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_n$-, oder für die Gruppe -$(CH_2)_n$-CO-R^{25}, -$(CH_2)_n$-$NR^{15}R^{16}$, oder für gegebenenfalls mit Hydroxy-C_1-C_6-Alkyl substituiertes Phenyl oder Benzyl steht,

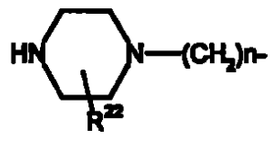
R^8, R^{11}, R^{12}, R^{14}, R^{15} und R^{16} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, C_1-C_{10}-Alkyl, Hydroxy-C_1-C_6-alkylen, $(COOR^{14})$-$(CH_2)_n$- oder für gegebenenfalls mit Halogen oder mit der Gruppe –CO-C_1–C_6-Alkyl substituiertes Phenyl, Pyridyl, Pyrimidinyl stehen, oder für die Gruppe -COR^{13}, -SO_2R^{18}, -$(CH_2)_n$-$NR^{15}R^{16}$, -$(CH_2)_n$-$C(CH_3)_q$-$(CH_2)_n NR^{15}R^{16}$ oder

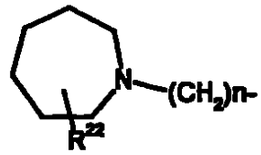


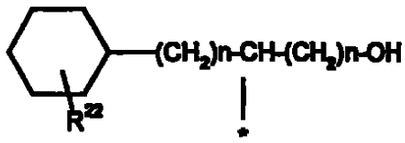










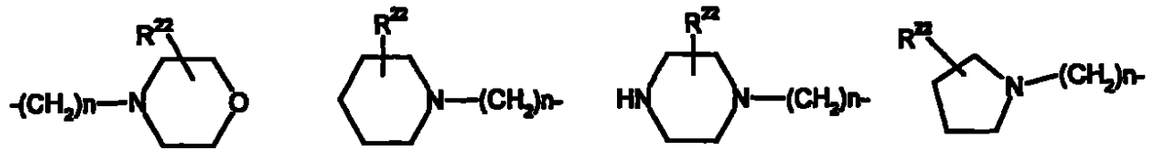


stehen,

R^{10} für Wasserstoff, C_1-C_{10}-Alkyl, Hydroxy-C_1-C_6-alkylen, Hydroxy-C_1-C_6-alkylenoxy-C_1-C_6-alkylen, C_1-C_6-Alkoxy-CO-C_1-C_6-alkylen, -$(CH_2)_n$-CO-$NR^{15}R^{16}$ oder für

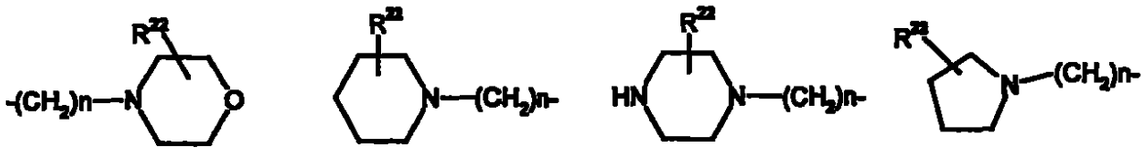
gegebenenfalls mit Halogen oder mit der Gruppe –CO-C_1–C_6-Alkyl substituiertes Phenyl stehen, oder für die Gruppe -COR^{13}, -SO_2R^{18}, $COOR^{14}$-$(CH_2)_n$- steht,

R^{13} für Wasserstoff, C_1-C_{10}-Alkyl, C_1-C_{10}-Alkenyl, C_1-C_{10}-Alkinyl, C_1-C_6-Alkyloxy-C_1-C_6-alkenyl, C_1-C_6-Alkyloxy-C_1-C_6-alkenyloxy-C_1-C_6-alkenyl, Phenyl oder für die Gruppe



steht,

R^{18} für C_1-C_{10}-Alkyl, Hydroxy, Hydroxy-C_1-C_6-alkyl oder für die Gruppe –$NR^{11}R^{12}$



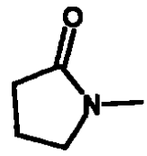
oder für gegebenenfalls ein oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1-C_6-Alkyl substituiertes Phenyl steht,

R^{22} für Wasserstoff, Hydroxy-C_1-C_6-Alkyl, oder für die Gruppe -OR^{10}, –$NR^{11}R^{12}$, -COR^{13}, -$CONR^{15}R^{16}$, -SO_2R^{18}, -NR^{15}-(C=S)-NR^{16}-$(CH_2)_n$-R^{24}, -NR^{15}-(C=O)-NR^{16}-$(CH_2)_n$-R^{24} steht,

R^{23} für Wasserstoff oder C_1-C_6-Alkyl steht,

R^{24} für Wasserstoff, Phenyl, C_1-C_6-Alkoxy oder für die Gruppe -$(CH_2)_n$-COO-C_1-C_6-Alkyl steht,

[redacted] R^{25} für die Gruppe $-OR^{10}$ oder für gegebenenfalls ein oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, C_1-C_6-Alkyl, Hydroxy-C_1-C_6-alkyl oder mit der Gruppe $-OR^{10}$ oder $-COOR^{14}$ substituiertes C_2-C_6-Alkenyl, Phenyl, Pyridyl, Imidazolyl, Morpholinyl, Piperidinyl, C_3-C_6-Cycloalkyl oder



steht,

m, p, k, jeweils unabhängig voneinander für 0 oder 1 stehen,

n für 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 steht,

q für 1 oder 2 steht, bedeuten, sowie deren Stereoisomeren, Gemische der Stereoisomeren und deren Salze.

Zur Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen als Arzneimittel werden diese in die Form eines pharmazeutischen Präparats gebracht, das neben dem Wirkstoff für die enterale oder parenterale Applikation geeignete pharmazeutische, organische oder anorganische inerte Trägermaterialien, wie zum Beispiel, Wasser, Gelatine, Gummi arabicum, Milchzucker, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, pflanzliche Öle, Polyalkylenglykole usw. enthält. Die pharmazeutischen Präparate können in fester Form, zum Beispiel als Tabletten, Dragees, Suppositorien, Kapseln oder in flüssiger Form, zum Beispiel als Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen vorliegen. Gegebenenfalls enthalten sie darüber hinaus Hilfsstoffe, wie Konservierungs-, Stabilisierungs-, Netzmittel oder Emulgatoren; Salze zur Veränderung des osmotischen Drucks oder Puffer.
Diese pharmazeutischen Präparate sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Für die parenterale Anwendung sind insbesondere Injektionslösungen oder Suspensionen, insbesondere wäßrige Lösungen der aktiven Verbindungen in polyhydroxyethoxyliertem Rizinusöl, geeignet.

Als Trägersysteme können auch grenzflächenaktive Hilfsstoffe wie Salze der Gallensäuren oder tierische oder pflanzliche Phospholipide, aber auch Mischungen davon sowie Liposomen oder deren Bestandteile verwendet werden.

Für die orale Anwendung sind insbesondere Tabletten, Dragees oder Kapseln mit Talkum und/oder Kohlenwasserstoffträger oder -binder, wie zum Beispiel Lactose, Mais- oder Kartoffelstärke, geeignet. Die Anwendung kann auch in flüssiger Form erfolgen, wie zum Beispiel als Saft, dem gegebenenfalls ein Süßstoff beigefügt ist.

Die enteralen, parenteralen und oralen Applikationen sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Die Dosierung der Wirkstoffe kann je nach Verabfolgungsweg, Alter und Gewicht des Patienten, Art und Schwere der zu behandelnden Erkrankung und ähnlichen Faktoren variieren. Die tägliche Dosis beträgt 0,5-1000 mg, vorzugsweise 50-200 mg, wobei die Dosis als einmal zu verabreichende Einzeldosis oder unterteilt in 2 oder mehreren Tagesdosen gegeben werden kann.

Ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krebs, Autoimmunerkrankungen, kardiovaskulären Erkrankungen, Chemotherapeutika-induzierter Alopezie und Mukositis, infektiösen Erkrankungen, nephrologischen Erkrankungen, chronischen und akuten neurodegenerativen Erkrankungen und viralen Infektionen, wobei unter Krebs solide Tumoren und Leukämie, unter Autoimmunerkrankungen Psoriasis, Alopezie und Multiple Sklerose, unter kardiovaskulären Erkrankungen Stenosen, Arteriosklerosen und Restenosen, unter infektiösen Erkrankungen durch unizelluläre Parasiten hervorgerufene Erkrankungen, unter nephrologischen Erkrankungen Glomerulonephritis, unter chronisch neurodegenerativen Erkrankungen Huntington's Erkrankung, amyotrophe Lateralsklerose, Parkinsonsche Erkrankung, AIDS Dementia und Alzheimer'sche Erkrankung, unter akut neurodegenerativen Erkrankungen Ischämien des Gehirns und Neurotraumata, und unter viralen Infektionen Cytomegalus-Infektionen, Herpes, Hepatitis B oder C, und HIV Erkrankungen zu verstehen sind.

Ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel zur Behandlung der oben aufgeführten Erkrankungen, die mindestens eine Verbindung gemäß der allgemeinen Formel I enthalten, sowie Arzneimittel mit geeigneten Formulierungs- und Trägerstoffen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I sind unter anderem hervorragende Inhibitoren der Polo-like Kinasen, wie Plk1, Plk2, Plk3 und Plk4.

Soweit die Herstellung der Ausgangsverbindungen nicht beschrieben wird, sind diese bekannt oder analog zu bekannten Verbindungen oder hier beschriebenen Verfahren herstellbar. Es ist ebenfalls möglich, alle hier beschriebenen Umsetzungen in Parallel-Reaktoren oder mittels kombinatorischer Arbeitstechniken durchzuführen.

Die Isomerengemische können nach üblichen Methoden wie beispielsweise Kristallisation, Chromatographie oder Salzbildung in die Isomeren, wie z. B. in die Enantiomeren, Diastereomeren oder E/Z Isomeren aufgetrennt werden, sofern die Isomeren nicht miteinander im Gleichgewicht stehen.

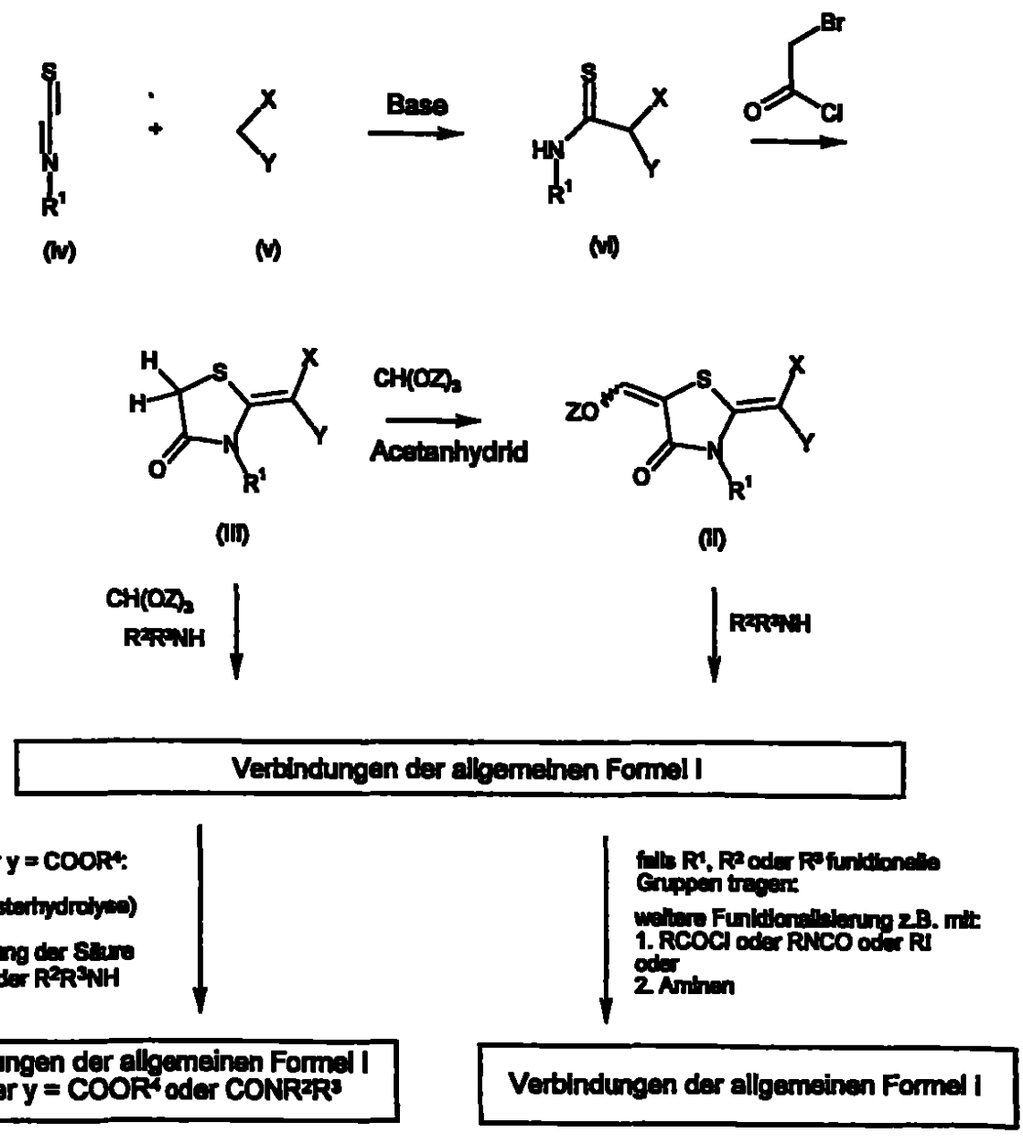
Die Herstellung der Salze erfolgt in üblicher Weise, indem man eine Lösung der Verbindung der Formel I mit der äquivalenten Menge oder einem Überschuß einer Base oder Säure, die gegebenenfalls in Lösung ist, versetzt und den Niederschlag abtrennt oder in üblicher Weise die Lösung aufarbeitet.

Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen, ohne den Umfang der beanspruchten Verbindungen auf diese Beispiele zu beschränken.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich nach folgenden allgemeinen Verfahrenschema herstellen:

Schema 1



Die Herstellung der Zwischenverbindungen der allgemeinen Formeln II und III, in denen X, Y und R^1 die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben und Z für C_1-C_{10}-Alkyl steht, erfolgt aus den Edukten der allgemeinen Formeln (iv) bis (vi), in denen X, Y und R^1 die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben. Zunächst werden Verbindungen der allgemeinen Formel (v) an Isothiocyanate der allgemeinen Formel (iv) addiert. Die Addition wird üblicherweise in Gegenwart von geeigneten Basen durchgeführt. Als Basen kommen z.B. Trialkylamine aber auch Natrium- oder Kaliumhydrid in Frage.

Durch Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel (vi) mit α-Halogen-substituierten Acylhalogeniden oder Estern werden dann die Zwischenprodukte der allgemeinen Formel III erhalten. Diese Umsetzung findet üblicherweise in inerten Lösungsmitteln, wie z.B. Tetrahydrofuran, bei Temperaturen zwischen –20°C und +50°C statt. Die Zwischenprodukte der allgemeinen Formel II werden aus den Zwischenprodukten der allgemeinen Formel III z.B. durch Umsetzung mit Trialkylorthoformiaten und Essigsäure-anhydrid bei zumeist erhöhter Temperatur (100-200°C) erhalten.

Aus den Verbindungen der allgemeinen Formel II werden die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I durch Addition von Aminen hergestellt. Diese Reaktion kann in allen geeigneten organischen Lösungsmitteln, wie z.B. Aceton, Alkoholen, Dialkylethern, Alkanen oder Cycloalkanen erfolgen.

Falls die eingesetzten Amine Flüssigkeiten sind, können die Reaktionen auch ohne Lösungsmittel durchgeführt werden. Die Reaktionstemperaturen liegen zumeist zwischen –20°C und + 80°C. Neben NH_3 können die eingeführten Amine primär oder sekundär sein.

Funktionelle Gruppen der Edukte und Zwischenprodukte können gegebenenfalls während der Einführung geschützt werden.

Die Addition der Amine an Verbindungen der allgemeinen Formel II verläuft unter solchen Reaktionsbedingungen, dass die Anwendung von Parallelsynthesen zur Herstellung einer großen Zahl von Verbindungen der allgemeinen Formel I problemlos möglich ist.

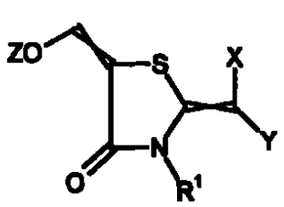
Alternativ können die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I auch direkt aus den Zwischenprodukten der allgemeinen Formel III hergestellt

werden. In diesen Fällen wird das Amin bereits bei der Umsetzung mit $CH(OZ)_3$ zugesetzt, wobei Z die in der allgemeinen Formel II angegebene Bedeutung hat. Diese Umsetzungen werden zumeist bei Temperaturen zwischen 80-220°C durchgeführt.

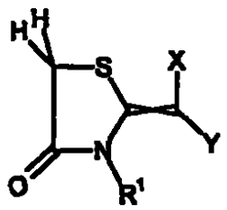
Alle funktionellen Gruppen der allgemeinen Formeln I bis III und iv bis vi können noch weiter modifiziert werden. Hierunter ist z.B. die Einführung von Doppel- und Dreifachbindungen, die Hydrierung von Doppel- und Dreifachbindungen, die Einführung weiterer Substituenten, das Spalten von Estern, Amiden, Ethern usw. zu verstehen. Alle zwischenzeitlich eingeführten Schutzgruppen werden auf geeigneten Zwischen- oder Endstufen wieder abgespalten.
Speziell können funktionelle Gruppen an den Substituenten R^1, R^2 oder R^3 der allgemeinen Formel I wie beispielsweise Amine, Alkohole, Halogenide oder Carbonsäuren weiter funktionalisiert werden um zu weiteren Verbindungen der allgemeinen Formel I zu gelangen.

Falls R^2 oder R^3 in den Verbindungen der allgemeinen Formel I zunächst für Wasserstoff steht, kann dieser Rest durch Umsetzung mit gegebenenfalls substituierten Alkanoylhalogeniden, Arylalkanoylhalogeniden, Alkoxyalkanoylhalogeniden, Aryloxyalkanoyl, Alkylhalogeniden, Isocyanaten, Isothiocyanaten, Alkyl- oder Arylsulfonylchloriden, gegebenenfalls über Parallelsynthesen erfolgen.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit auch Verbindungen der allgemeinen Formeln II und III,



(II) und



(III),

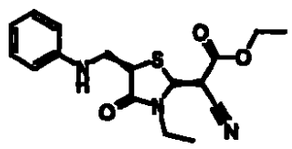
in denen X, Y und R^1 die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben und Z für C_1-C_{10}-Alkyl steht, als wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I.

Bevorzugt sind solche Zwischenverbindungen der allgemeinen Formeln II, in der Z für C_1-C_4 Alkyl steht.

Die nachfolgenden Beispiele beschreiben die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen, ohne diese auf die Beispiele zu beschränken.

Beispiel 1

(E oder Z)-Cyano-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-essigsäureethylester



Verfahrensvariante A

3,4 g der unter Beispiel b) beschriebenen Verbindung werden in 15 ml Ethylenglykol suspendiert. Man addiert 2,8 ml Triethylorthoformiat und 1,5 ml Anilin. Das Reaktionsgemisch wird 2 Stunden am Wasserabscheider unter Rückfluß gekocht. Anschließend wird auf Eiswasser gegossen. Man läßt 3 Stunden nachrühren und filtriert dann den Niederschlag ab. Der erhaltene Feststoff wird mit Wasser gewaschen. Danach wird aus einem Gemisch von Ethylacetat und Diisopropylether umkristallisiert. Es werden 2,9 g Produkt erhalten.

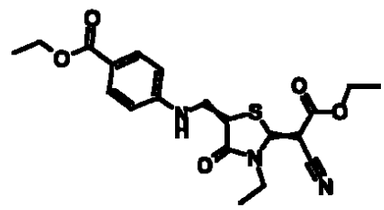
Verfahrensvariante B

Eine Lösung von 200 mg der unter Beispiel c) beschriebenen Substanz und 0,2 ml Anilin in 2 ml Aceton wird 3 Stunden bei 50°C gerührt. Das nach dem Abkühlen ausgefallene Produkt wird abfiltriert und aus Diisopropylether umkristallisiert. Man erhält 185 mg Produkt.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,30-1,47 (6H); 4,30 (2H); 4,42 (2H); 7,04-7,18 (3H); 7,37 (2H); 7,62 1H); 8,13 (1H, Isomer B); 8,13 (1H, Isomer B); 10,55 (1H) ppm.

Beispiel 2

4-{[2-((E oder Z)-Cyano-ethoxycarbonyl-methylen)-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-5-(E/Z)-ylidenemethyl]-amino}-benzoesäureethylester

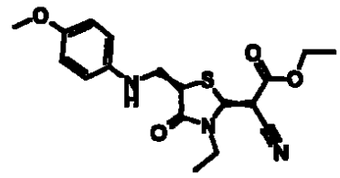


Analog zu Beispiel 1, Verfahrensvariante A, werden aus 2 g der unter Beispiel b) beschriebenen Substanz, 1,7 ml Triethylorthoformiat und 1,65 g 4-Aminobenzoesäureethylester 1,57 g Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (D6-DMSO): δ = 1,20-1,35 (9H); 4,20-4,35 (6H); 7,42 (2H); 7,49 (2H, Isomer B); 7,90 (2H); 8,22 (1H); 8,51 (1H, Isomer B); 10,70 (1H) ppm.

Beispiel 3

(E oder Z)-Cyano-{3-ethyl-5-(E/Z)-[(4-methoxy-phenylamino)-methylen]-4-oxo-thiazolidin-2-yliden}-essigsäureethylester

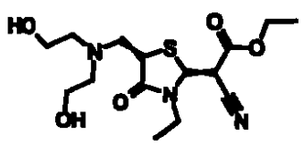


Analog zu Beispiel 1, Verfahrensvariante A, werden aus 2 g der unter Beispiel b) beschriebenen Substanz, 1,7 ml Triethylorthoformiat und 1,23 g 4-Aminoanisol 1,8 g Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (D6-DMSO): δ = 1,22 (6H); 3,61 (3H); 4,22 (4H); 6,93 (2H); 7,28 (2H); 8,10 (1H); 8,38 (1H, Isomer B); 10,49 (1H); 19,58 (1H, Isomer B) ppm.

Beispiel 4

(E oder Z)-(5-(E/Z)-{[Bis-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-methylen}-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-2-yliden)-cyanoessigsäureethylester

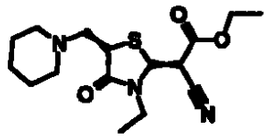


Analog zu Beispiel 1, Verfahrensvariante B, werden aus 150 mg der unter Beispiel c) beschriebenen Substanz, 0,05 ml Diethanolamin in 2 ml Aceton 80 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (D6-DMSO): δ = 1,15-1,28 (6H); 3,50-3,70 (8H); 4,15-4,30 (4H); 4,92 (1H); 5,09 (1H); 7,80 (1H) ppm.

Beispiel 5

(E oder Z)-Cyano-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-(piperidin-1-ylmethylen)-thiazolidin-2-yliden)- essigsäureethylester

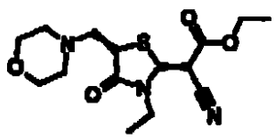


Analog zu Beispiel 1, Verfahrensvariante B, werden aus 150 mg der unter Beispiel c) beschriebenen Substanz, 0,056 ml Piperidin in 2 ml Aceton 126 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,32 (6H); 1,72 (6H); 3,55 (4H); 4,29 (2H); 4,41 (2H); 7,65 (1H) ppm.

Beispiel 6

(E oder Z)-Cyano-(3-ethyl-5-(E/Z)-(morpholin-4-ylmethylen)-4-oxo-thiazolidin-2-yliden)- essigsäureethylester

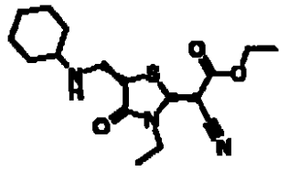


Analog zu Beispiel 1, Verfahrensvariante B, werden aus 150 mg der unter Beispiel c) beschriebenen Substanz, 0,05 ml Morpholin in 2 ml Aceton 146 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,32 (6H); 3,60 (4H); 3,78 (4H); 4,29 (2H); 4,40 (2H); 7,60 (1H) ppm.

Beispiel 7

(E oder Z)-Cyano-(5-(E/Z)-cyclohexylaminomethylen-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-2-yliden)- essigsäureethylester

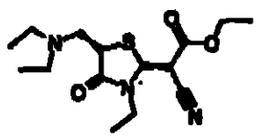


Analog zu Beispiel 1, Verfahrensvariante B, werden aus 150 mg der unter Beispiel c) beschriebenen Substanz, 0,065 ml Cyclohexylamin in 2 ml Aceton 148 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,15-1,45 (12 H); 1,78 (2H); 1,97 (2H); 3,25 (1H); 4,22-4,42 (4H); 5,00 (1H); 7,18 (1H, Isomer B); 7,70 (1H); 8,82 (1H; Isomer B) ppm.

Beispiel 8

(E oder Z)-Cyano-(5-(E/Z)-diethylaminomethylen-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-2-yliden)- essigsäureethylester

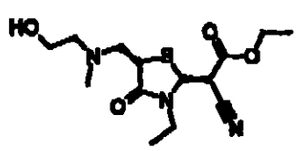


Analog zu Beispiel 1, Verfahrensvariante B, werden aus 150 mg der unter Beispiel c) beschriebenen Substanz, 0,058 ml Diethylamin in 2 ml Aceton 116 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (D6-DMSO): δ = 1,10-1,30 (12H); 3,50 (4H); 4,20 (4H); 7,80 (1H) ppm.

Beispiel 9

(E oder Z)-Cyano-(3-ethyl-5-(E/Z)-[[(2-hydroxy-ethyl)-methyl-amino]-methylen]-4-oxo-thiazolidin-2-yliden)- essigsäureethylester

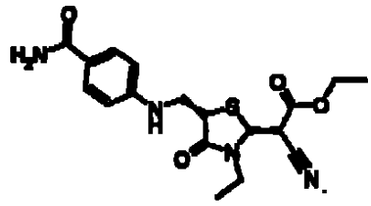


Analog zu Beispiel 1, Verfahrensvariante B, werden aus 150 mg der unter Beispiel c) beschriebenen Substanz, 0,045 ml N-Methylethanolamin in 2 ml Aceton 156 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (D6-DMSO): δ = 1,22 (6H); 3,27 (3H); 3,46-3,68 (4H); 4,20 (4H); 4,91 (1H); 7,78 (1H) ppm.

Beispiel 10

(E oder Z)-[5-(E/Z)-[(4-Carbamoyl-phenylamino)-methylen]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-2-yliden]-cyanoessigsäureethylester

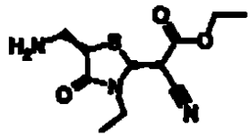


Analog zu Beispiel 1, Verfahrensvariante B, werden aus 150 mg der unter Beispiel c) beschriebenen Substanz, 76 mg 4-Aminobenzamid in 2 ml Aceton 165 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (D6-DMSO): δ = 1,23 (6H); 4,24 (4H); 7,26 (1H); 7,38 (2H); 7,45 (2H, Isomer B); 7,89 (3H); 8,24 (1H); 8,51 (1H, Isomer B); 10,65 (1H) ppm.

Beispiel 11

(E oder Z)-(5-(E/Z)-Aminomethylene-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-2-yliden)-cyanoessigsäureethylester

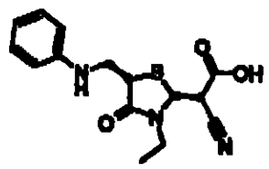


Zu einer Lösung von 150 mg der unter Beispiel c) beschriebenen Verbindung in 2 ml Ethanol werden 0,3 ml einer 2 molaren ethanolischen Ammoniaklösung addiert. Man läßt 1 Stunde bei 50°C nachrühren. Das nach dem Abkühlen ausgefallene Produkt wird abfiltriert und aus Diisopropylether umkristallisiert. Man erhält 109 mg Produkt.

^{1}H-NMR (D6-DMSO): δ = 1,13-1,28 (6H); 4,18 (4H); 7,70 (1H); 8,00-8,20 (2H) ppm.

Beispiel 12

(E oder Z)-Cyano-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-essigsäure

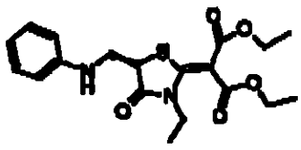


200 mg der unter Beispiel 1 beschriebenen Verbindung werden in 1 ml Dioxan gelöst. Man addiert eine Lösung von 200 mg Kaliumhydroxid in 1 ml Ethanol und rührt 6 Stunden bei 70°C nach. Anschließend wird 1 n HCL addiert (pH1). Man rührt 2 Stunden nach und filtriert den Niederschlag ab. Das Rohprodukt wird aus Dichlormethan/Methanol (8+2) umkristallisiert. Man erhält 100 mg Produkt.

^{1}H-NMR (D6-DMSO): δ = 1,21 (3H); 4,22 (2H); 7,08 (1H); 7,28-7,41 (4H); 8,17 (1H); 8,43 (1H, Isomer B); 10,47 (1H); 10,52 (1H, Isomer B) ppm.

Beispiel 13

2-(3-Ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-malonsäurediethylester

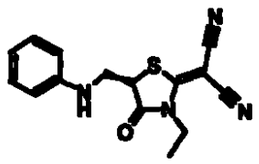


Analog zu Beispiel 1, Verfahrensvariante A, werden aus 440 mg der unter Beispiel e) beschriebenen Verbindung, 0,4 ml Triethylorthoformiat und 0,2 ml Anilin in 5 ml Ethylenglykol 230 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,15-1,38 (9H); 3,79 (2H); 4,25-4,38 (4H); 7,00-7,15 (3H); 7,42 (2H); 7,65 (1H); 10,46 (1H) ppm.

Beispiel 14

2-(3-Ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-malononitril

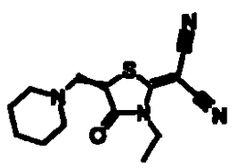


Analog zu Beispiel 1, Verfahrensvariante B, werden aus 150 mg der unter Beispiel i) beschriebenen Substanz, 0,06 ml Anilin in 2 ml Aceton 124 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (D6-DMSO): δ = 1,21 (3H); 4,10 (2H): 7,11 (1H); 7,30-7,43 (4H); 8,33 (1H); 10,58 (1H) ppm.

Beispiel 15

2-(3-Ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-[piperidin-1-ylmethylen]-thiazolidin-2-yliden)-malononitril

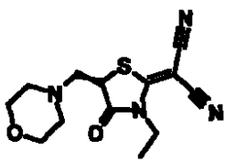


Analog zu Beispiel 1, Verfahrensvariante B, werden aus 150 mg der unter Beispiel i) beschriebenen Substanz, 0,066 ml Piperidin in 2 ml Aceton 140 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,32 (3H); 1,72 (6H); 3,51 (4H); 4,21 (2H); 7,69 (1H) ppm.

[redacted]

2-(3-Ethyl-5-(E/Z)-[morpholin-4-ylmethylen]-4-oxo-thiazolidin-2-yliden)-malononitril

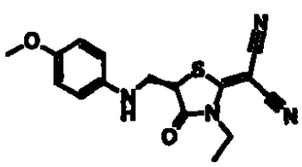


Analog zu Beispiel 1, Verfahrensvariante B, werden aus 150 mg der unter Beispiel i) beschriebenen Substanz, 0,058 ml Morpholin in 2 ml Aceton 138 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,31 (3H); 3,56 (4H); 3,78 (4H); 4,23 (2H); 7,67 (1H) ppm.

Beispiel 17

2-{3-Ethyl-5-(E/Z)-[(4-methoxy-phenylamino)-methylen]-4-oxo-thiazolidin-2-yliden}-malononitril

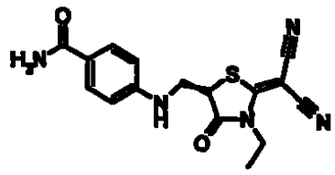


Analog zu Beispiel 1, Verfahrensvariante B, werden aus 150 mg der unter Beispiel i) beschriebenen Substanz, 82 mg 4-Aminoanisol in 2 ml Aceton 157 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (D6-DMSO): δ = 1,20 (3H, 3,72 (3H); 4,07 (2H); 6,94 (2H); 7,28 (2H); 8,23 (1H); 10,53 (1H) ppm.

Beispiel 18

4-[(2-Dicyanomethylen-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-5-(E/Z)-ylidenemethyl)-amino]-benzamid

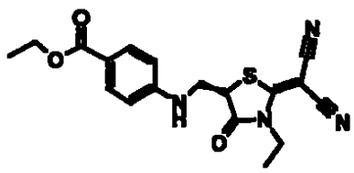


Analog zu Beispiel 1, Verfahrensvariante B, werden aus 150 mg der unter Beispiel I) beschriebenen Substanz, 90 mg 4-Aminobenzamid in 2 ml Ethanol 154 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (D6-DMSO): δ = 1,22 (3H); 4,08 (2H); 7,28 (1H); 7,38 (2H); 7,83-8,00 (3H); 8,40 (1H); 8,52 (1H, Isomer B); 10,65 (1H) ppm.

Beispiel 19

4-[(2-Dicyanomethylen-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-5-(E/Z)-ylidenemethyl)-amino]-benzoesäureethylester

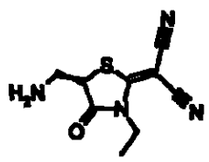


Analog zu Beispiel 1, Verfahrensvariante B, werden aus 150 mg der unter Beispiel I) beschriebenen Substanz, 110 mg 4-Aminobenzoesäureethylester 2 ml Aceton 140 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (D6-DMSO): δ = 1,38 (6H); 4,28 (2H); 4,37 (2H); 7,11 (2H); 7,14 (2H, Isomer B); 7,69 (1H); 7,90 (1H, Isomer B); 8,08 (2H); 8,25 (2H, Isomer B); 10,57 ppm.

Beispiel 20

2-(5-(E/Z)-Aminomethylen-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-2-yliden)-malononitril

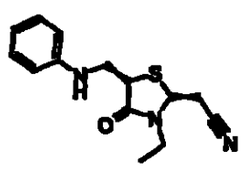


Analog zu Beispiel 11 werden aus 150 mg der unter Beispiel i) beschriebenen Verbindung und 0,3 ml einer 2 molaren ethanolischen Ammoniaklösung in 2 ml Ethanol 101 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,16 (3H); 4,02 (2H); 7,82 (1H); 8,10-8,40 (2H) ppm.

Beispiel 21

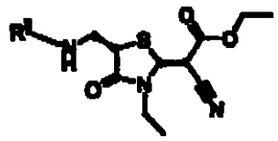
(E oder Z)-(3-Ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-acetonitril

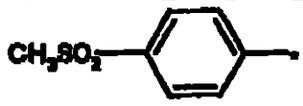
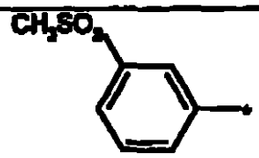
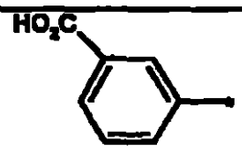
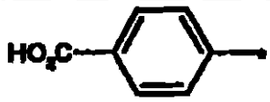
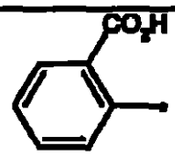
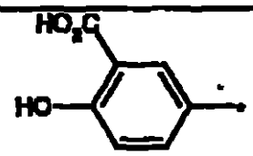


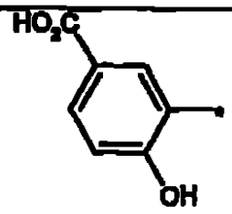
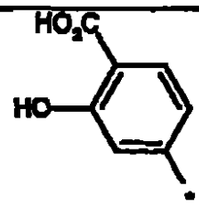
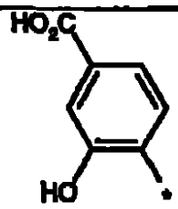
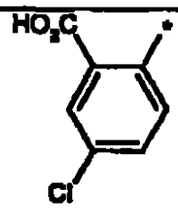
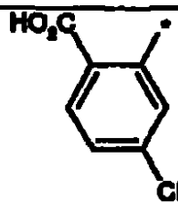
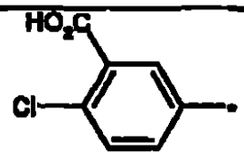
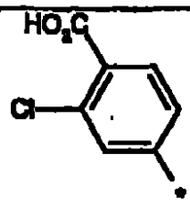
85 mg der unter Beispiel 12 beschriebenen Verbindung werden in 1 ml Methanol gelöst. Man addiert 0,2 ml 2 N HCl und rührt 30 Minuten bei 50°C. Anschließend wird auf Eiswasser gegossen. Der Niederschlag wird abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert. Man erhält 53 mg Produkt.

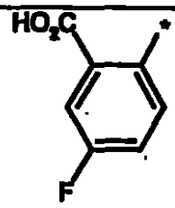
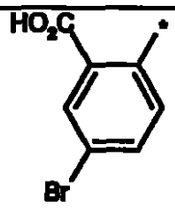
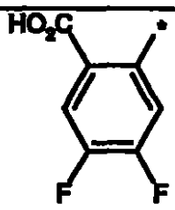
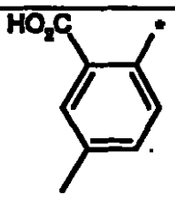
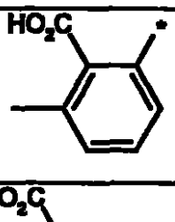
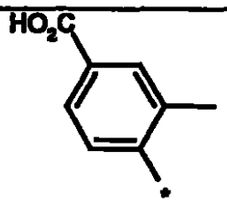
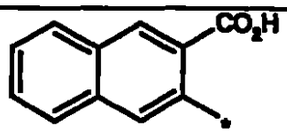
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,03 (3H); 3,70 (2H); 5,31 (1H); 7,03 (1H); 7,22 (2H); 7,31 (2H); 8,04 (1H); 9,76 (1H) ppm.

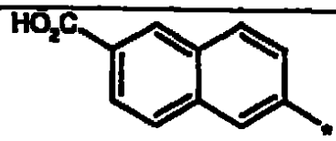
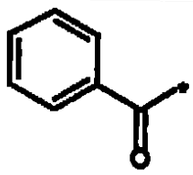
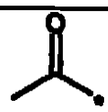
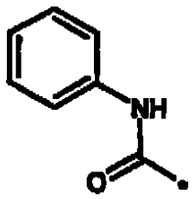
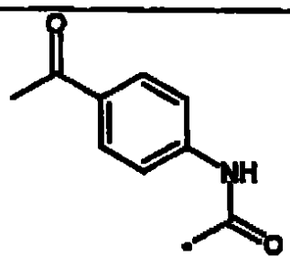
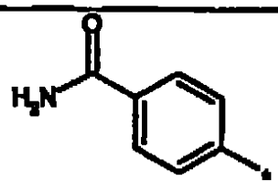
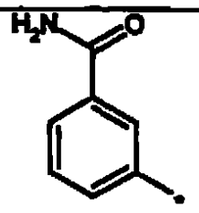
Analog zu Beispiel 1, Verfahrensvariante B, werden folgende Verbindungen aus dem unter Beispiel c) beschriebenen Zwischenprodukt hergestellt:

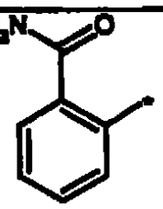
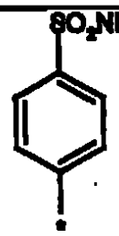
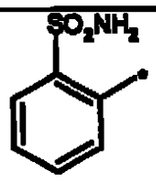
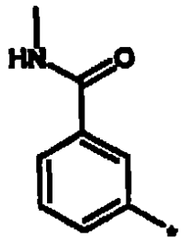
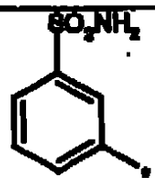
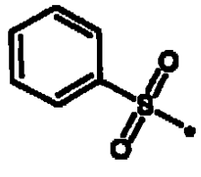
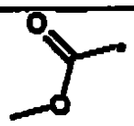


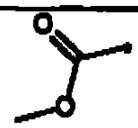
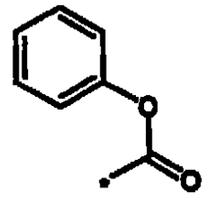
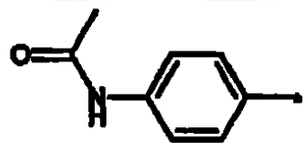
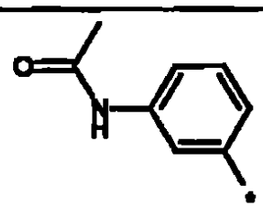
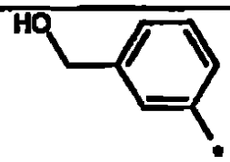
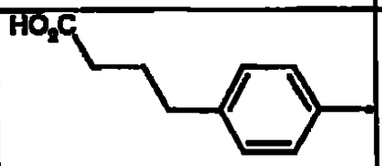
Beispiel Nr.	R^4	Molekular-gewicht	MS (ESI) M+1
22		421,48	422
23		421,48	422
24		387,41	388
25		387,41	388
26		387,41	388
27		403,41	404

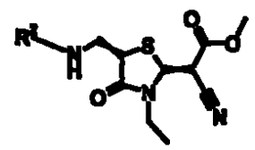
Beispiel Nr.	R^4	Molekular-gewicht	MS (ESI) M+1
28		403,41	404
29		403,41	404
30		403,41	404
31		421,86	422/424
32		421,86	422/424
33		421,86	422/424
34		421,86	422/424

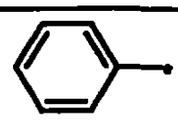
Beispiel Nr.	R^4	Molekular-gewicht	MS (ESI) M+1
35		405,41	406
36		466,30	466/468
37		423,39	424
38		401,43	402
39		401,43	402
40		401,43	402
41		437,48	438

Beispiel Nr.	R^2	Molekular-gewicht	MS (ESI) M+1
42		437,48	438
43		371,41	372
44		309,34	310
45		386,42	387
46		428,47	429
47		386,42	387
48		386,42	387

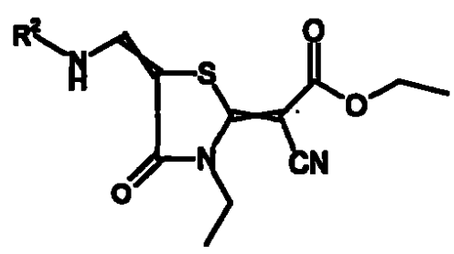
Beispiel Nr.	R^2	Molekular-gewicht	MS (ESI) M+1
49		386,42	387
50		422,49	423
51		422,49	423
52		400,45	401
53		422,49	423
54		407,46	408
55		325,34	326

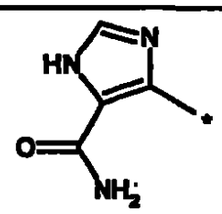
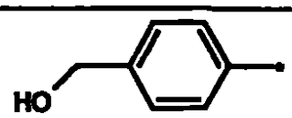
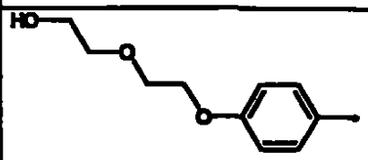
Beispiel Nr.	R^2	Molekular-gewicht	MS (ESI) M+1
56		325,34	326
57		387,41	388
58		400,45	401
59		400,45	401
60		373,42	374
61		429,49	430

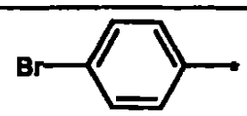
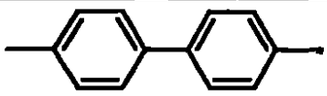
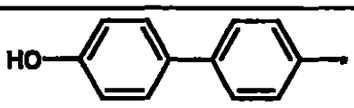
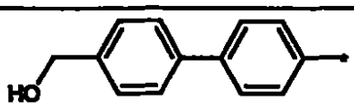
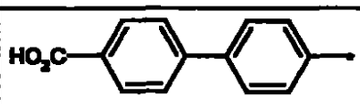


Beispiel Nr.	R^2	Molekular-gewicht	MS (ESI) M+1
62		329,37	330

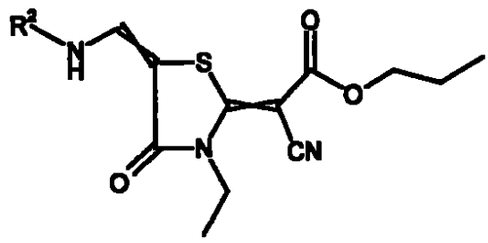
Analog zu Beispiel 1, Verfahrensvariante B, werden folgende Verbindungen aus dem unter Beispiel c) beschriebenen Zwischenprodukt hergestellt:

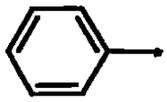
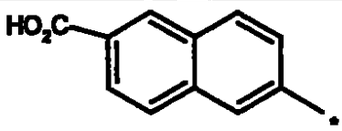
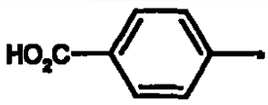
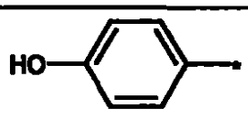
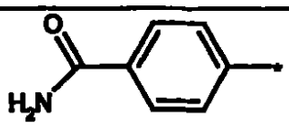
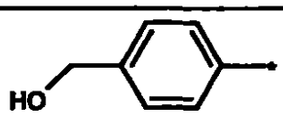


Beispiel Nr.	R^2	Molekular-gewicht	MS (ESI) M+1
63		376,40	377
64		373,43	374
65		447,51	448

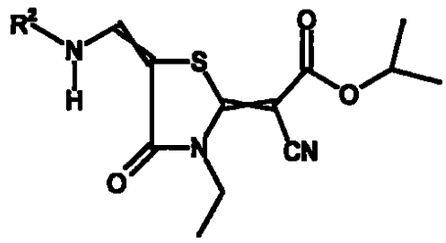
Beispiel Nr.	R^2	Molekular-gewicht	MS (ESI) M+1
66		422,30	423
67		433,53	434
68		435,50	436
69		449,53	450
70		463,51	464

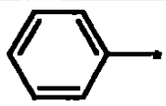
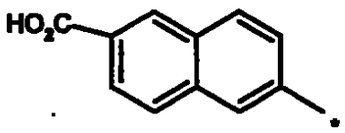
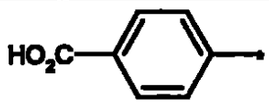
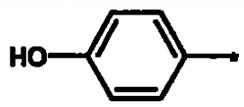
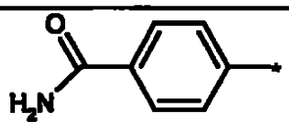
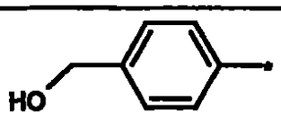
Analog zu Beispiel 1, Verfahrensvariante B, werden aus dem unter Beispiel I) beschriebenen Zwischenprodukt folgende Verbindungen hergestellt:



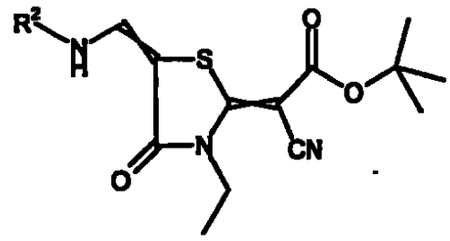
Beispiel Nr.	R^2	Molekular-gewicht	MS (ESI) M+1
71		357,43	358
72		451,50	452
73		401,44	402
74		373,43	374
75		400,46	401
76		387,46	388

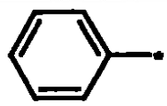
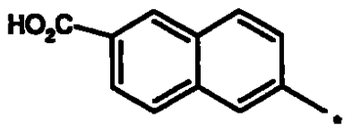
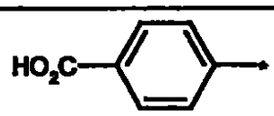
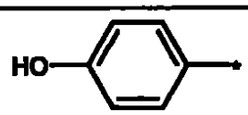
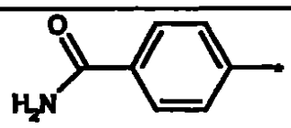
Analog zu Beispiel 1, Verfahrensvariante B, werden aus dem unter Beispiel o) beschriebenen Zwischenprodukt folgende Verbindungen hergestellt:



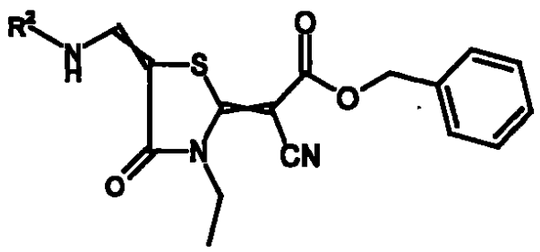
Beispiel Nr.	R^2	Molekular-gewicht	MS (ESI) M+1
77		357,43	358
78		451,50	452
79		401,44	402
80		373,43	374
81		400,46	401
82		387,46	388

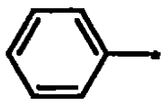
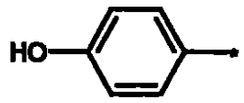
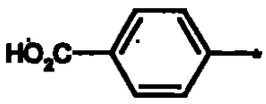
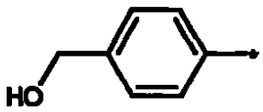
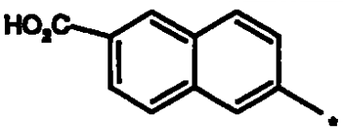
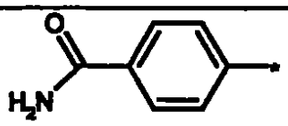
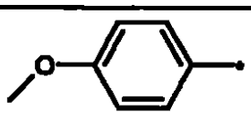
Analog zu Beispiel 1, Verfahrensvariante B, werden aus dem unter Beispiel r) beschriebenen Zwischenprodukt folgende Verbindungen hergestellt:



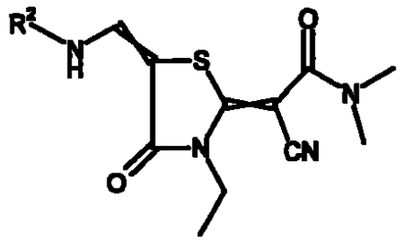
Beispiel Nr.	R^2	Molekular-gewicht	MS (ESI) M+1
83		371,46	372
84		465,53	466
85		414,47	415
86		387,46	388
87		414,48	415

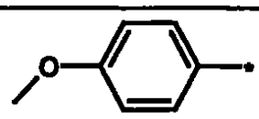
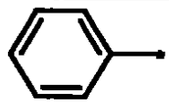
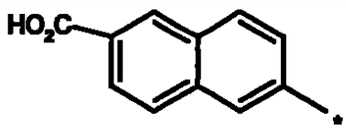
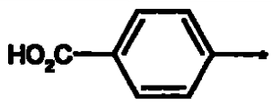
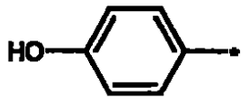
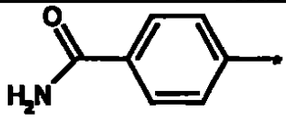
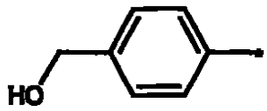
Analog zu Beispiel 1, Verfahrensvariante B, werden aus dem unter Beispiel t) beschriebenen Zwischenprodukt folgende Verbindungen hergestellt:



Beispiel Nr.	R^2	Molekular-gewicht	MS (ESI) M+1
88		405,48	406
89		421,48	422
90		449,49	450
91		435,50	436
92		499,55	500
93		448,50	449
94		435,50	436

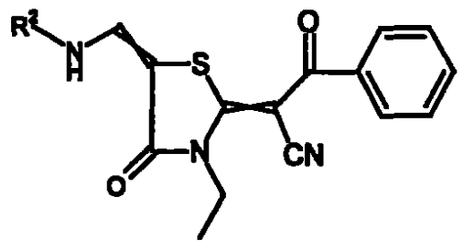
Analog zu Beispiel 1, Verfahrensvariante B, werden aus dem unter Beispiel w) beschriebenen Zwischenprodukt folgende Verbindungen hergestellt:

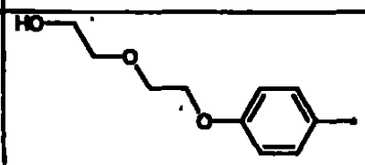
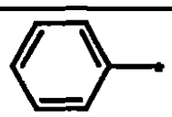
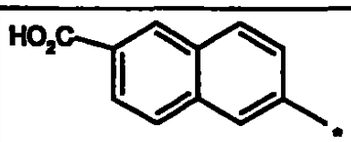
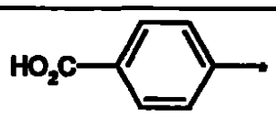
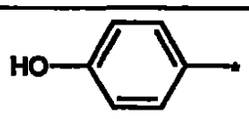
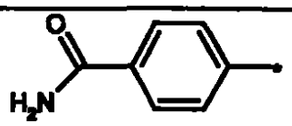
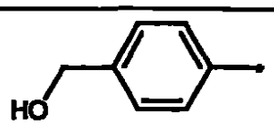
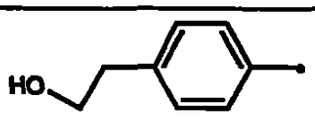


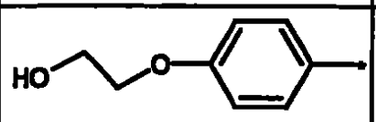
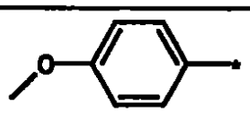
Beispiel Nr.	R^2	Molekular-gewicht	MS (ESI) M+1
95		372,45	373
96		342,42	343
97		436,49	437
98		386,43	387
99		358,42	359
100		385,45	386
101		372,45	373

5

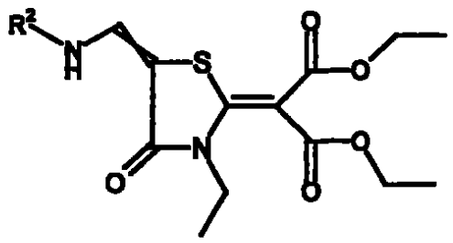
Analog zu Beispiel 1, Verfahrensvariante B, werden aus dem unter Beispiel z) beschriebenen Zwischenprodukt folgende Verbindungen hergestellt:

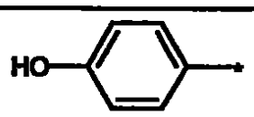
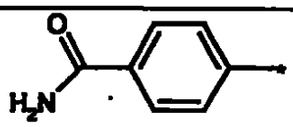
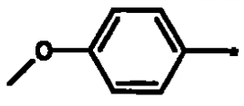
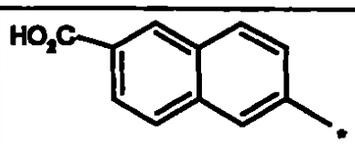


Beispiel Nr.	R^2	Molekular-gewicht	MS (ESI) M+1
102		479,56	480
103		375,45	376
104		469,52	470
105		419,46	420
106		391,45	392
107		418,48	419
108		405,48	406
109		419,50	420

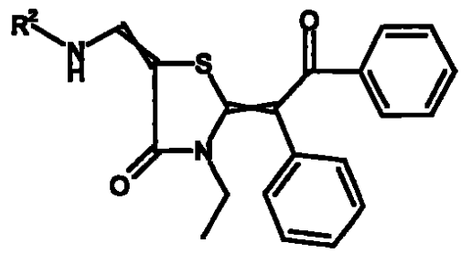
Beispiel Nr.	R^2	Molekular-gewicht	MS (ESI) M+1
110		435,50	436
111		405,48	406

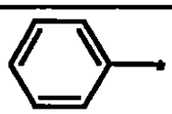
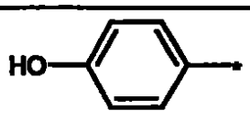
Analog zu Beispiel 13, werden aus dem unter Beispiel e) beschriebenen Zwischenprodukt folgende Verbindungen hergestellt:



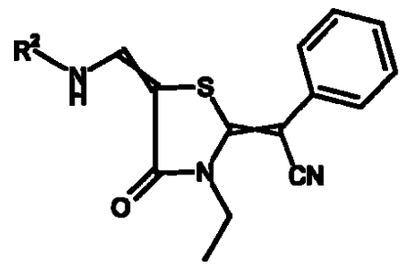
Beispiel Nr.	R^2	Molekular-gewicht	MS (ESI) M+1
112		406,46	407
113		433,49	434
114		420,49	421
115		484,53	485

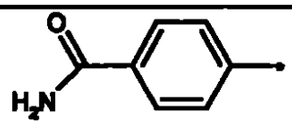
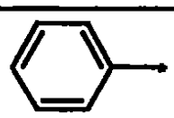
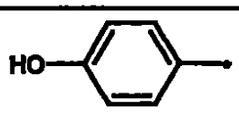
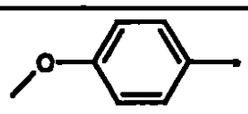
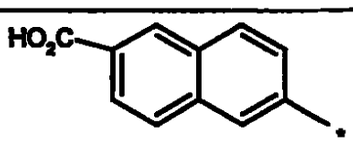
[redacted] Beispiel 1, Verfahrensvariante A, werden aus dem unter Beispiel aa) beschriebenen Zwischenprodukt folgende Verbindungen hergestellt



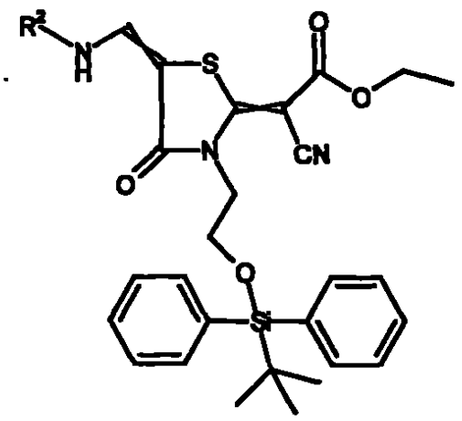
Beispiel Nr.	R^2	Molekular-gewicht	MS (ESI) M+1
116		426,54	427
117		442,54	443

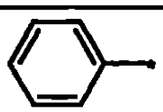
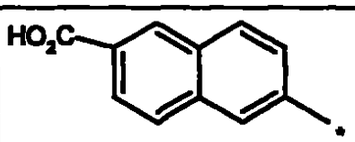
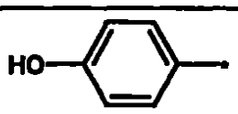
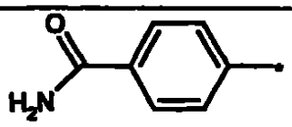
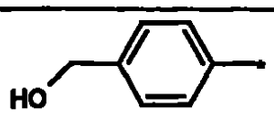
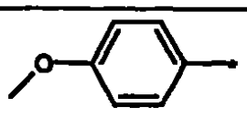
Analog zu Beispiel 1, Verfahrensvariante A, werden aus dem unter Beispiel ab) beschriebenen Zwischenprodukt folgende Verbindungen hergestellt



Beispiel Nr.	R^2	Molekular-gewicht	MS (ESI) M+1
118		390,47	391
119		347,44	348
120		363,44	364
121		377,47	378
122		441,51	442

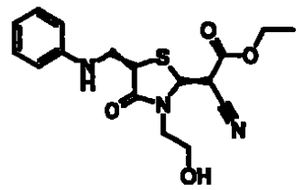
Analog zu Beispiel 1, Verfahrensvariante B, werden aus dem unter Beispiel ag) beschriebenen Zwischenprodukt folgende Verbindungen hergestellt:



Beispiel Nr.	R^2	Molekular-gewicht	MS (ESI) M+1
123		597,80	598
124		691,88	692
125		613,81	614
126		640,83	641
127		627,83	628
128		627,83	628

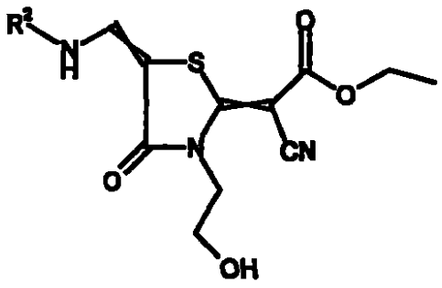
Beispiel 129

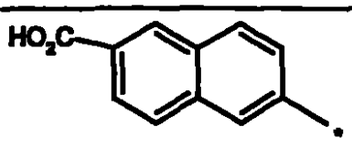
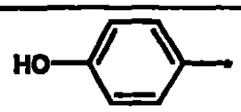
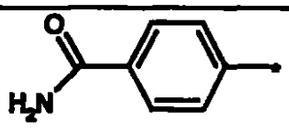
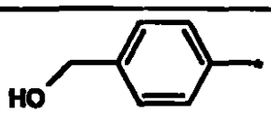
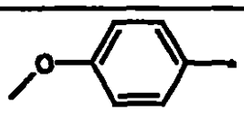
(E oder Z)-Cyano-[3-(2-hydroxy-ethyl)-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden]-essigsäureethylester



Zu 125 mg der unter Beispiel 123 beschriebenen Verbindung in 5 ml Tetrahydrofuran werden 0,3 ml einer 1 molaren Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran addiert. Man läßt 3 Stunden bei 50°C nachrühren. Danach wird das Reaktionsgemisch auf eiskalte gesättigte Ammoniumchloridlösung gegossen. Man läßt 2 Stunden nachrühren und filtriert. Das Rohprodukt wird aus einem Gemisch aus Ethanol und Dichlormethan umkristallisiert. Es werden 38 mg Produkt erhalten. Molekulargewicht: 359,40; MS (ESI): $[M+1]^+$-Peak: 360.

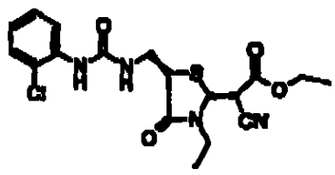
Analog zu Beispiel 129), werden aus den unter Beispiel 124), 125), 126), 127) und 128) beschriebenen Verbindungen die folgende Beispiele 130), 131), 132), 133) und 134)hergestellt:



Beispiel Nr.	R^2	Molekular-gewicht	MS (ESI) M+1
130		453,47	454
131		375,40	376
132		402,43	403
133		389,43	390
134		389,43	390

Beispiel 135

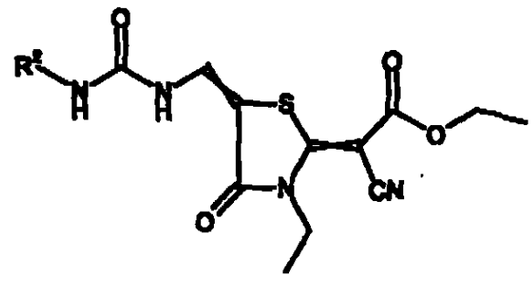
(E oder Z)-{5-(E/Z)-[3-(2-Chloro-phenyl)-ureidomethylen]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-2-yliden}-cyanoessigsäureethylester

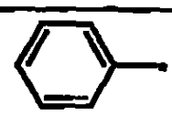
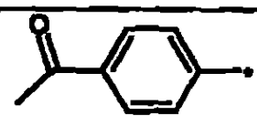


Zu einer Lösung aus 150 mg der unter Beispiel 11 beschriebenen Verbindung in 5 r Tetrahydrofuran werden 135 µl 2-Chlorphenylisocyanat addiert. Man erwärmt im Bombenrohr über 48 Stunden auf 100°C. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat aufgereinigt. Man erhält 181 mg Produkt.

1H-NMR (DMSO-d6), Hauptisomer: δ = 1,30-1,42 (6H); 4,18-4,30 (4H); 7,12 (1H); 7,35 (1H); 7,51 (1H); 8,00 (1H); 8,25 (1H); 8,78 (1H); 11,08 (1H) ppm.

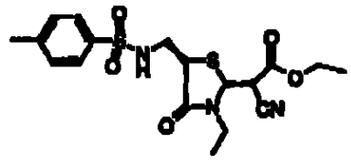
Analog zu Beispiel 135) werden folgende Verbindungen hergestellt:



Beispiel Nr.	R^2	Molekular-gewicht	MS (ESI) M+1
136		386,43	387
137		428,47	429

Beispiel 138

(E oder Z)-Cyano-[3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-[(toluol-4-sulfonylamino)-methylen]-thiazolidin-2-yliden]- essigsäureethylester



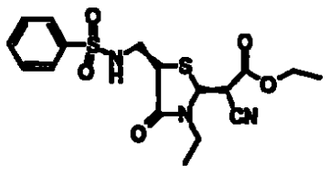
Zu einer Lösung aus 150 mg der unter Beispiel 11 beschriebenen Verbindung in ! Tetrahydrofuran werden 233 µl Triethylamin und 161 mg p-Toluolsulfonsäurechlo addiert. Man kocht 48 Stunden unter Rückfluß. Anschließend wird das Reaktionsgemisch auf eiskalte 2 normale Salzsäure gegossen. Man extrahiert mi Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Der Rückstand wird durch

Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat aufgereinigt. Man erhält 155 mg Produkt.

1H-NMR (DMSO-d6):.δ = 1,12-1,24 (6H); 2,33 (3H); 4,15-4,22 (4H); 7,31 (2H); 7,62 (2H); 8,18 (1H) ppm.

Beispiel 139

(E oder Z)-[5-(E/Z)-(Benzenesulfonylamino-methylen)-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-2-yliden]-cyanoessigsäureethylester

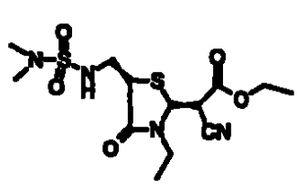


Beispiel 139 wird analog zu der unter Beispiel 138) beschriebenen Verbindung hergestellt.

1H-NMR (DMSO-d6): δ = 1,12-1,25 (6H); 4,10-4,22 (4H); 7,52-7,67 (3H); 7,78 (2H); 8,05 (1H) ppm.

Beispiel 140

(E oder Z)-Cyano-[5-(E/Z)-(N,N-dimethylaminosulfonylamino-methylen)-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-2-yliden]- essigsäureethylester

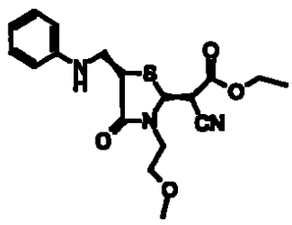


Zu einer Lösung aus 150 mg der unter Beispiel 11 beschriebenen Verbindung in 5 ml Toluol werden 470 µl Triethylamin und 180 µl N,N-Dimethylamidosulfonsäurechlorid addiert. Man kocht 16 Stunden unter Rückfluß. Anschließend wird das Reaktionsgemisch auf eiskalte 2 normale Salzsäure gegossen. Man extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat aufgereinigt. Man erhält 52 mg Produkt.

1H-NMR (DMSO-d6): δ = 1,12-1,22 (6H); 2,60 (6H); 4,10-4,25 (4H); 8,05 (1H) ppm.

Beispiel 141

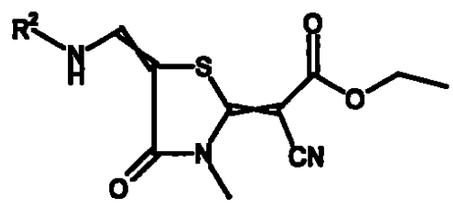
(E oder Z)-Cyano-[3-(2-methoxy-ethyl)-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden]- essigsäureethylester

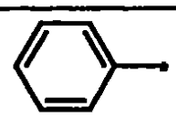
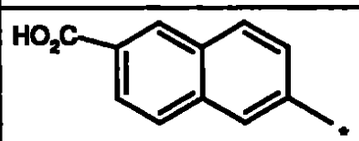
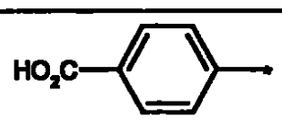
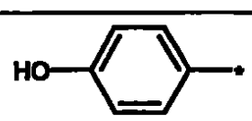
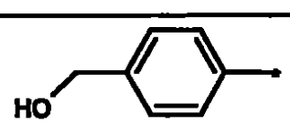
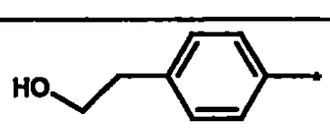
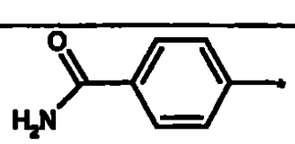
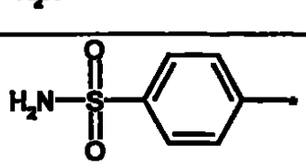


Analog zu Beispiel 1, Verfahrensvariante B, werden aus 150 mg der unter Beispiel aj) beschriebenen Verbindung und 46 µl Anilin in 3 ml Ethanol 123 mg Produkt erhalten.

1H-NMR (DMSO-d6), Hauptisomer: δ = 1,23 (3H); 3,25 (3H); 3,61 (2H); 4,20 (2H); 4,46 (2H); 7,11 (1H); 7,30-7,43 (5H); 8,20 (1H) ppm

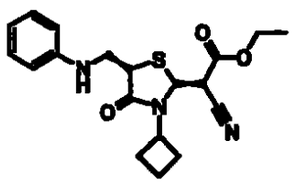
Analog zu Beispiel 1, Verfahrensvariante B, werden aus dem unter Beispiel am) beschriebenen Zwischenprodukt folgende Verbindungen hergestellt:



Beispiel Nr.	R^4	Molekular-gewicht	MS (ESI) M+1
142		329,38	330
143		423,45	424
144		373,39	374
145		345,38	346
146		359,40	360
147		373,43	374
148		372,40	373
149		408,46	409

Beispiel 150

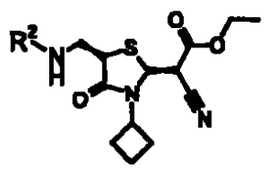
(E oder Z)-Cyano-(3-cyclobutyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)- essigsäureethylester

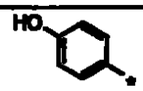
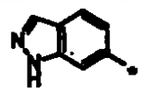
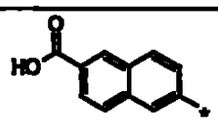
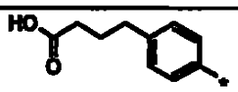
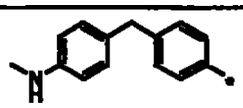
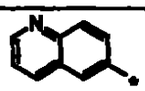
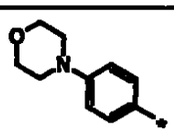
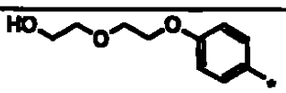


50 mg der unter Beispiel aq) beschriebenen Verbindung und 17 mg Anilin werden in 2 ml Ethanol vorgelegt und 3 Stunden unter Rückfluß gerührt. Das nach dem Abkühlen ausgefallene Produkt wird abfiltriert und zweimal aus Ethanol umkristallisiert. Man erhält 12 mg der Titelverbindung als pH abhängiges 5-(E/Z)-Isomerengemisch.

1H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,25 (3H); 1,40-1,90 (2H); 2,35 (2H); 2,90 (2H); 4,23 (2H); 5,13 (1H); 7,10 (1H); 7,25-7,43 (4H); 8,15 (1H); 10,45 (1H) ppm.

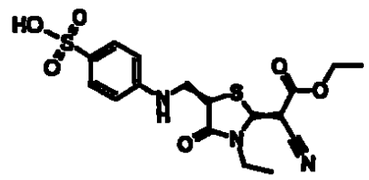
Analog zu der unter Beispiel 150) beschriebenen Verbindung werden auch folgende Verbindungen hergestellt:



Beispiel Nr.	R^2	Molekular-gewicht	MS (ESI) $[M+1]^+$	Synthese analog
151		385.44	386	Beispiel Nr. 150
152		409.47	410	Beispiel Nr. 150
153		463.51	464	Beispiel Nr. 150
154		455.53	456	Beispiel Nr. 150
155		488.61	489	Beispiel Nr. 150
156		420.49	421	Beispiel Nr. 150
157		454.55	455	Beispiel Nr. 150
158		473.55	474	Beispiel Nr. 150

Beispiel 159

(E oder Z)-Cyano-{3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-[(4-sulfo-phenylamino)-methylen]-thiazolidin-2-yliden}- essigsäureethylester

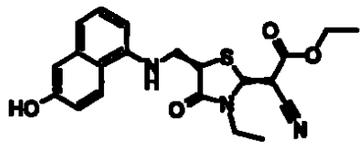


100 mg der unter Beispiel c) beschriebenen Verbindung, 0,1 ml Triethylamin und 74 mg 4-Sulfanilsäure werden in 2 ml Ethanol vorgelegt und 3 Stunden unter Rückfluß gerührt. Das Lösungsmittel wird entfernt und das roh-Produkt aus Ethanol umkristallisiert. Nach Behandeln mit saurem Ionenaustauscher erhält man 40 mg der Titelverbindung als pH abhängiges 5-(E/Z)-Isomerengemisch.

1H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,10-1,45 (6H); 4,15-4,35 (4H); 7,27 (2H); 7,57 (2H); 8,21 (1H); 10,60 (1H) ppm.

Beispiel 160

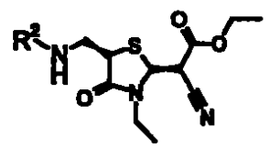
(E oder Z)-Cyano-{3-ethyl-5-(E/Z)-[(6-hydroxy-naphthalen-1-ylamino)-methylen]-4-oxo-thiazolidin-2-yliden}- essigsäureethylester

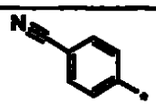
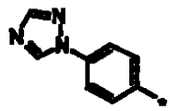
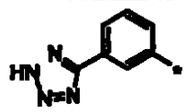
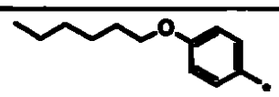
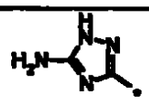
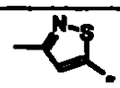
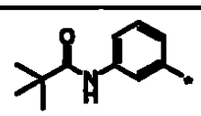
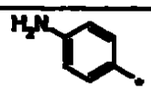
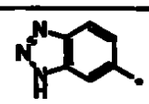


100 mg der unter Beispiel c) beschriebenen Verbindung und 68 mg 1-Amino-6-hydroxynaphthalin werden in 2 ml Ethanol vorgelegt und 3 Stunden unter Rückfluß gerührt. Das Lösungsmittel wird entfernt und das Rohprodukt aus Ethanol umkristallisiert. Man erhält 82 mg der Titelverbindung als pH abhängiges 5-(E/Z)-Isomerengemisch.

1H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert): δ = 1,15-1,35 (6H); 4,10-4,30 (4H); 7,08-7,22 (3H); 7,40 (1H); 7,60 (1H); 8,01 (1H, Isomer A); 8,08 (1H); 8,70 (1H, Isomer B); 9,95 (1H, Isomer A); 10,01 (1H, Isomer B); 10,65 (1H, Isomer A); 11,40 (1H, Isomer B) ppm.

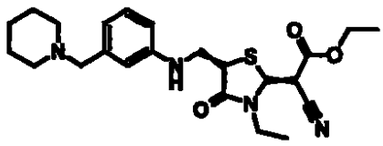
In analoger Verfahrensweise werden auch folgende Verbindungen hergestellt:



Beispiel Nr.	R^2	Molekular-gewicht	MS (ESI) $[M+1]^+$	Synthese analog
161		368.42	369	Beispiel Nr. 160
162		334.36	335	Beispiel Nr. 160
163		410.46	411	Beispiel Nr. 160
164		411.44	412	Beispiel Nr. 160
165		443.57	444	Beispiel Nr. 160
166		349.37	350	Beispiel Nr. 160
167		364.45	365	Beispiel Nr. 160
168		442.54	443	Beispiel Nr. 160
169		358.42	359	Beispiel Nr. 160
170		384.418	385	Beispiel Nr. 160

[redacted]

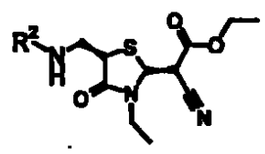
(E oder Z)-Cyano-{3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-[(3-piperidin-1-ylmethyl-phenylamino)-methylen]-thiazolidin-2-yliden}- essigsäureethylester

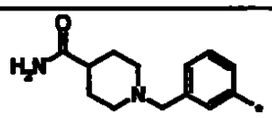
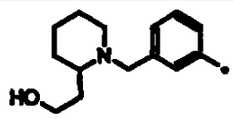
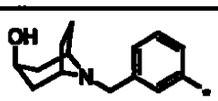
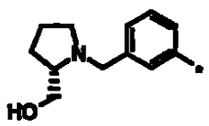
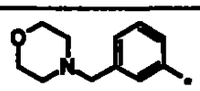
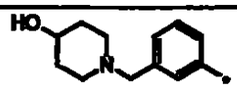


60 mg der unter Beispiel ar) beschriebenen Verbindung, 110 mg Kaliumcarbonat und 18 µl Piperidin werden in 2 ml DMF gelöst und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Dichlormethan versetzt und dreimal mit Wasser gewaschen. Nach Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel werden 22 mg der Titelverbindung als pH abhängiges 5-(E/Z)-Isomerengemisch erhalten.

1H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,13-1,34 (6H); 1,34-1,57 (6H); 2,20-2,37 (4H); 3,40 (2H); 4,15-4,33 (4H); 7,00 (1H); 7,12-7,34 (3H); 8,20 (1H); 10,56 (1H) ppm.

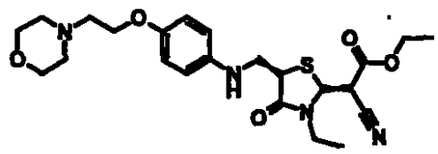
In analoger Verfahrensweise werden auch folgende Verbindungen hergestellt:



Beispiel Nr.	R^2	Molekular-gewicht	MS (ESI) $[M+1]^+$	Synthese analog
172		483.59	484	Beispiel Nr. 171
173		484.62	485	Beispiel Nr. 171
174		482.6	483	Beispiel Nr. 171
175		456.56	457	Beispiel Nr. 171
176		442.54	443	Beispiel Nr. 171
177		456.56	457	Beispiel Nr. 171

Beispiel 178

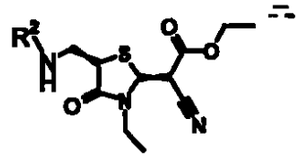
(E oder Z)-Cyano-(3-ethyl-5-(E/Z)-[[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenylamino]-methylen]-4-oxo-thiazolidin-2-yliden)- essigsäureethylester

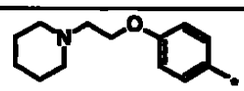
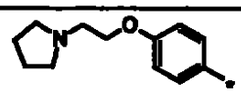
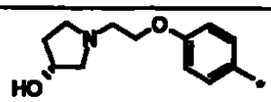
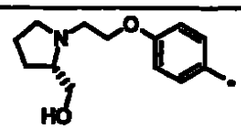
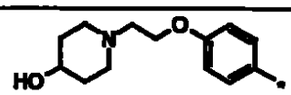
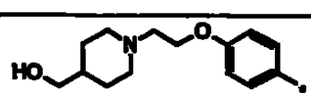
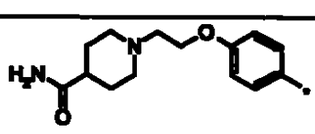
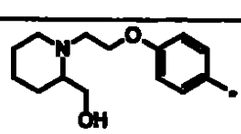
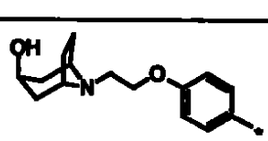
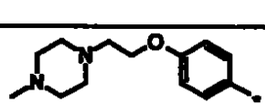


84 mg der unter Beispiel av) beschriebenen Verbindung, 97 mg Kaliumcarbonat und 18 µl Morpholin werden in 5 ml DMF gelöst und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird im Hochvakuum abkondensiert, der Rückstand wird in Essigsäureethylester aufgenommen und dreimal mit Wasser gewaschen. Nach Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel werden 23 mg der Titelverbindung als pH abhängiges 5-(E/Z)-Isomerengemisch erhalten.

1H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,15-1,30 (6H); 2,38-2,55 (4H); 2,68 (2H); 3,54 (4H); 4,05 (2H); 4,15-4,30 (4H); 6,94 (2H); 7,20 (2H); 8,14 (1H); 10,48 (1H) ppm.

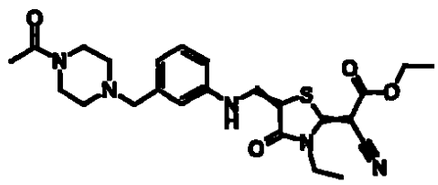
In analoger Verfahrensweise werden auch folgende Verbindungen hergestellt:



Beispiel Nr.	R^2	Molekular-gewicht	MS (ESI) $[M+1]^+$	Synthese analog
179		470.6	471	Beispiel Nr. 178
180		456.6	457	Beispiel Nr. 178
181		472.6	473	Beispiel Nr. 178
182		486.6	487	Beispiel Nr. 178
183		486.6	487	Beispiel Nr. 178
184		500.6	501	Beispiel Nr. 178
185		513.6	514	Beispiel Nr. 178
186		500.6	501	Beispiel Nr. 178
187		512.6	513	Beispiel Nr. 178
188		485.6	486	Beispiel Nr. 178

Beispiel 189

(E oder Z)-(5-(E/Z)-{[3-(4-Acetyl-piperazin-1-ylmethyl)-phenylamino]-methylen}-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-2-yliden)-cyanoessigsäureethylester

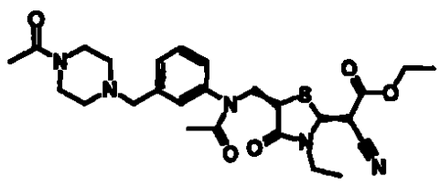


60 mg der unter Beispiel at) beschriebenen Verbindung werden in 2 ml THF gelöst, mit 41 µl Triethylamin und 8,5 µl Acetylchlorid versetzt und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Wasser versetzt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Nach Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel werden 19 mg der Titelverbindung als pH abhängiges 5-(E/Z)-Isomerengemisch erhalten.

1H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,11-1,35 (6H); 1,18 (3H); 2,22-2,42 (4H); 3,38-3,55 (6H); 4,13-4,31 (4H); 7,03 (1H); 7,15-7,38 (3H); 8,20 (1H); 10,57 (1H) ppm.

Beispiel 190

(E oder Z)-[5-(E/Z)-({Acetyl-[3-(4-acetyl-piperazin-1-ylmethyl)-phenyl]-amino}-methylen)-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-2-yliden]-cyanoessigsäureethylester

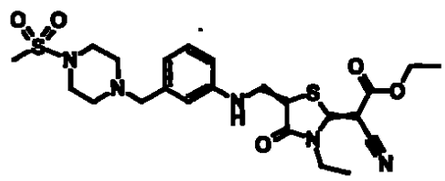


60 mg der unter Beispiel at) beschriebenen Verbindung werden in 2 ml THF gelöst, mit 45 µl Triethylamin und 16 µl Acetylchlorid versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Wasser versetzt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Nach Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel werden 42 mg der Titelverbindung als pH abhängiges 5-(E/Z)-Isomerengemisch erhalten.

1H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,10-1,30 (6H); 1,95 (3H); 2,02 (3H); 2,26-2,47 (4H); 3,25-3,40 (4H); 3,55 (2H); 4,01-4,25 (4H); 7,37-7,49 (2H); 7,51-7,68 (2H); 8,58 (1H) ppm.

Beispiel 191

(E oder Z)-Cyano-(3-ethyl-5-(E/Z)-{[3-(4-methanesulfonyl-piperazin-1-ylmethyl)-phenylamino]-methylen}-4-oxo-thiazolidin-2-yliden)- essigsäureethylester

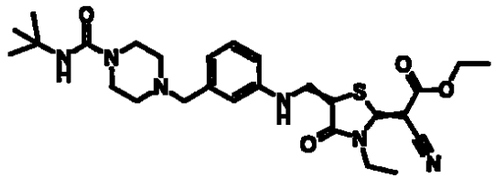


Analog zu Beispiel 189) werden aus 60 mg der unter Beispiel at) beschriebenen Verbindung, 45 µl Triethylamin und 16 mg Methansulfonsäurechlorid, nach Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel 35 mg der Titelverbindung als pH abhängiges 5-(E/Z)-Isomerengemisch erhalten.

1H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,12-1,34 (6H); 2,38-2,56 (4H); 2,88 (3H); 3,04-3,18 (4H); 3,51 (2H); 4,14-4,32 (4H); 7,05 (1H); 7,18-7,38 (3H); 8,20 (1H); 10,56 (1H) ppm.

Beispiel 192

(E oder Z)-(5-(E/Z)-{[3-(4-*tert*-Butylcarbamoyl-piperazin-1-ylmethyl)-phenylamino]-methylen}-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-2-yliden)-cyano-essigsäureethylester

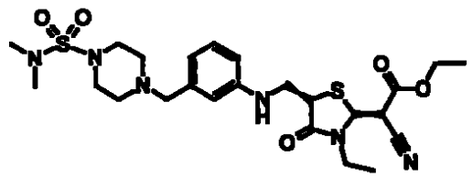


Analog zu Beispiel 189) werden aus 60 mg der unter Beispiel at) beschriebenen Verbindung, 45 µl Triethylamin und 14 mg tert-Butylisocyanat, nach Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel 31 mg der Titelverbindung als pH abhängiges 5-(E/Z)-Isomerengemisch erhalten.

1H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,14-1,35 (15H); 2,20-2,35 (4H); 3,15-3,28 (4H); 3,46 (2H); 4,15-4,33 (4H); 5,68-5,79 (1H); 7,03 (1H); 7,15-7,38 (3H); 8,21 (1H); 10,57 (1H) ppm.

Beispiel 193

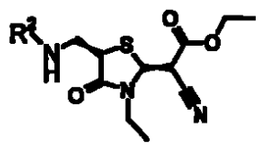
(E oder Z)-Cyano-(5-(E/Z)-{[3-(4-dimethylsulfamoyl-piperazin-1-ylmethyl)-phenylamino]-methylen}-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-2-yliden)-essigsäureethylester

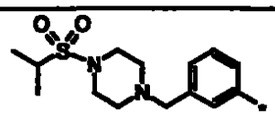
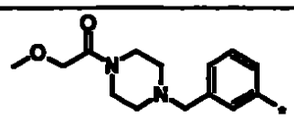
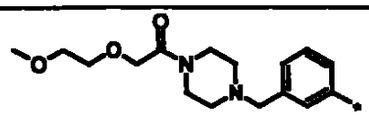


Analog zu Beispiel 189) werden aus 60 mg der unter Beispiel at) beschriebenen Verbindung, 45 µl Triethylamin und 20 mg N,N-Dimethylamidosulfonsäurechlorid, nach Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel 15 mg der Titelverbindung als pH abhängiges 5-(E/Z)-Isomerengemisch erhalten.

1H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,15-1,35 (6H); 2,35-2,50 (4H); 2,75 (6H); 3,16 (4H); 3,51 (2H); 4,15-4,32 (4H); 7,02 (1H); 7,14-7,37 (3H); 8,22 (1H); 10,59 (1H) ppm.

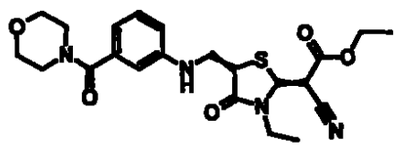
In analoger Verfahrensweise werden auch folgende Verbindungen hergestellt:



Beispiel Nr.	R^2	Molekular-gewicht	MS (ESI) $[M+1]^+$	Synthese analog
194		547.7	548	Beispiel Nr. 191
195		513.6	514	Beispiel Nr. 189
196		557.7	558	Beispiel Nr. 189

Beispiel 197

(E oder Z)-Cyano-(3-ethyl-5-(E/Z)-[[3-(morpholine-4-carbonyl)-phenylamino]-methylen]-4-oxo-thiazolidin-2-yliden)- essigsäureethylester

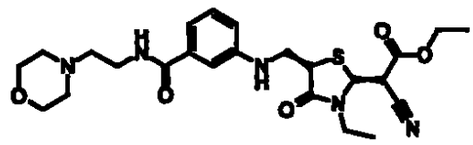


100 mg der unter Beispiel 24) beschriebenen Verbindung, 0,04 ml Triethylamin und 93 mg TBTU werden in 2 ml DMF vorgelegt und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. 26 µl Morpholin werden zugegeben und es wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Natriumbicarbonatlösung versetzt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Nach Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel werden 57 mg der Titelverbindung als pH abhängiges 5-(E/Z)-Isomerengemisch erhalten.

1H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,18-1,32 (6H); 3,45-3,75 (8H); 4,15-4,30 (4H); 7,10 (1H); 7,30-7,48 (3H); 8,25 (1H); 10,57 (1H) ppm.

Beispiel 198

(E oder Z)-Cyano-(3-ethyl-5-(E/Z)-[[3-(2-morpholin-4-yl-ethylcarbamoyl)-phenylamino]-methylen]-4-oxo-thiazolidin-2-yliden)- essigsäureethylester

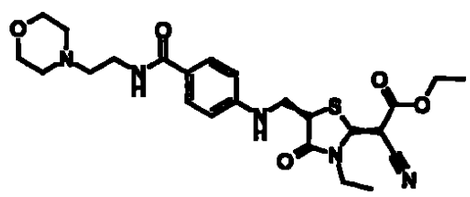


Analog zu Beispiel 197) werden aus 100 mg der unter Beispiel 24) beschriebenen Verbindung, 0,04 ml Triethylamin, 93 mg TBTU und 39 µl 4-(2-Aminoethyl)morpholin, nach Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel 26 mg der Titelverbindung als pH abhängiges 5-(E/Z)-Isomerengemisch erhalten.

1H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,18-1,35 (6H); 2,35-2,50 (6H); 3,40 (2H); 3,58 (4H); 4,15-4,35 (4H); 7,45 (2H); 7,57 (1H); 7,77 (1H); 8,30 (1H); 8,53 (1H); 10,65 (1H) ppm.

Beispiel 199

(E oder Z)-Cyano-(3-ethyl-5-(E/Z)-[[4-(2-morpholin-4-yl-ethylcarbamoyl)-phenylamino]-methylen}-4-oxo-thiazolidin-2-yliden)- essigsäureethylester

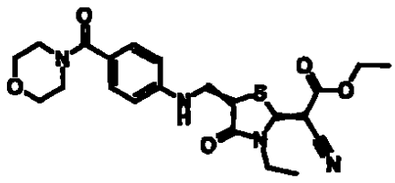


Analog zu Beispiel 197) werden aus 100 mg der unter Beispiel 25) beschriebenen Verbindung, 0,04 ml Triethylamin, 93 mg TBTU und 39 µl 4-(2-Aminoethyl)morpholin, nach Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel 84 mg der Titelverbindung als pH abhängiges 5-(E/Z)-Isomerengemisch erhalten.

1H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,15-1,34 (6H); 2,34-2,48 (6H); 3,30-3,45 (2H); 3,50-3,64 (4H); 4,15-4,33 (4H); 7,33 (2H); 7,82 (2H); 8,21-8,40 (2H); 10,65 (1H) ppm.

Beispiel 200

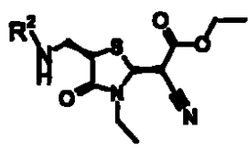
(E oder Z)-Cyano-(3-ethyl-5-(E/Z)-[[4-(morpholine-4-carbonyl)-phenylamino]-methylen}-4-oxo-thiazolidin-2-yliden)- essigsäureethylester

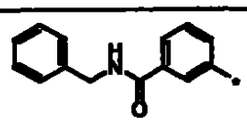
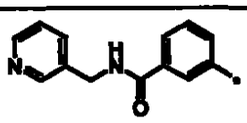
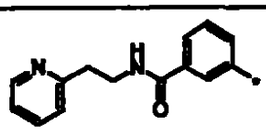
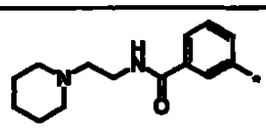
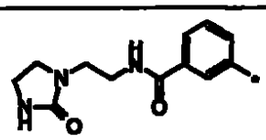
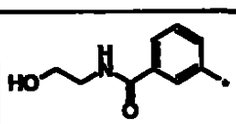
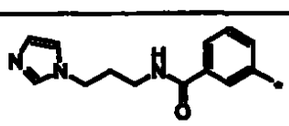
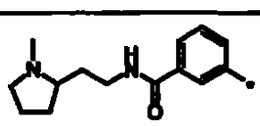
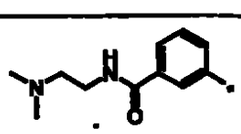
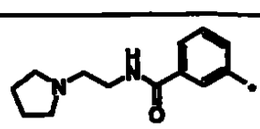


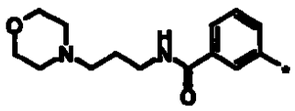
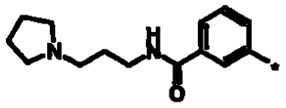
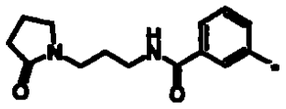
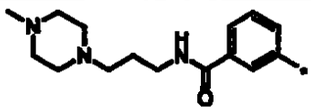
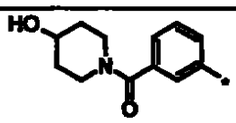
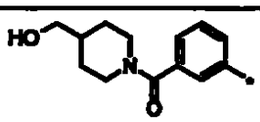
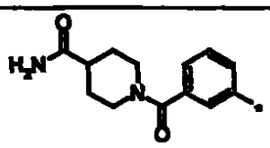
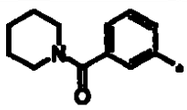
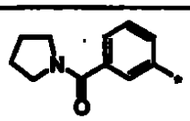
Analog zu Beispiel 197) werden aus 100 mg der unter Beispiel 25) beschriebenen Verbindung, 0,04 ml Triethylamin, 93 mg TBTU und 28 µl Morpholin, nach Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel 40 mg der Titelverbindung als pH abhängiges 5-(E/Z)-Isomerengemisch erhalten.

1H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,15-1,35 (6H); 3,40-3,70 (8H); 4,16-4,32 (4H); 7,27-7,48 (4H); 8,25 (1H); 10,64 (1H) ppm.

In analoger Verfahrensweise werden auch folgende Verbindungen hergestellt:

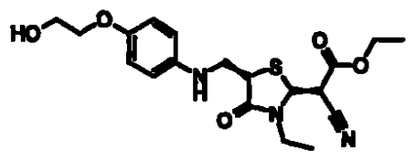


Beispiel Nr.	R^2	Molekular-gewicht	MS (ESI) $[M+1]^+$	Synthese analog
201		476.56	477	Beispiel Nr. 197
202		477.54	478	Beispiel Nr. 197
203		491.57	492	Beispiel Nr. 197
204		497.62	498	Beispiel Nr. 197
205		498.56	499	Beispiel Nr. 197
206		430.48	431	Beispiel Nr. 197
207		494.57	495	Beispiel Nr. 197
208		497.62	498	Beispiel Nr. 197
209		457.55	458	Beispiel Nr. 197
210		483.59	484	Beispiel Nr. 197

Beispiel Nr.	R^2	Molekular-gewicht	MS (ESI) $[M+1]^+$	Synthese analog
211		513.62	514	Beispiel Nr. 197
212		497.62	498	Beispiel Nr. 197
213		511.60	512	Beispiel Nr. 197
214		526.66	527	Beispiel Nr. 197
215		470.547	471	Beispiel Nr. 197
216		484.574	485	Beispiel Nr. 197
217		497.573	498	Beispiel Nr. 197
218		454.548	455	Beispiel Nr. 197
219		440.522	441	Beispiel Nr. 197

Beispiel 220

(E oder Z)-Cyano-(3-ethyl-5-(E/Z)-{[4-(2-hydroxy-ethoxy)-phenylamino]-methylen}-4-oxo-thiazolidin-2-yliden)-essigsäureethylester

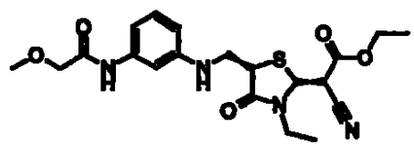


2 g der unter Beispiel c) beschriebenen Verbindung und 1,14 g der unter Beispiel au) beschriebenen Verbindung werden in 50 ml Ethanol vorgelegt und 4 Stunden unter Rückfluß gerührt. Die Reaktionsmischung wird heiß filtriert und der Feststoff aus Ethanol umkristallisiert. Man erhält 1,78 g der Titelverbindung als pH abhängiges 5-(E/Z)-Isomerengemisch.

1H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,14-1,34 (6H); 3,70 (2H); 3,95 (2H); 4,15-4,32 (4H); 4,88 (1H); 6,94 (2H); 7,25 (2H); 8,12 (1H); 10,50 (1H) ppm.

Beispiel 221

(E oder Z)-Cyano-(3-ethyl-5-(E/Z)-{[3-(2-methoxy-acetylamino)-phenylamino]-methylen}-4-oxo-thiazolidin-2-yliden)- essigsäureethylester

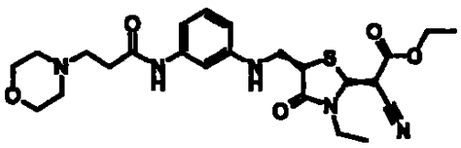


75 mg der unter Beispiel be) beschriebenen Verbindung werden in 5 ml Dichlormethan gelöst, mit 6 ml zweimolarer Salzsäure in Diethylether versetzt und 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird am Rotationsverdampfer zur Trockene eingenengt und in 5 ml Ethanol gelöst. Es werden 93 µl Triethylamin und 63 mg der unter Beispiel c) beschriebenen Verbindung zugegeben und 7 Stunden unter Rückfluß gerührt. Die Reaktionsmischung wird eingeengt und nach Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel werden 41 mg der Titelverbindung als pH abhängiges 5-(E/Z)-Isomerengemisch erhalten.

[redacted]MSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,14-1,33 (6H); 3,39 (3H); 4,00 (2H); 4,15-4,32 (4H); 6,98 (1H); 7,25 (1H); 7,33 (1H); 7,72 (1H); 8,15 (1H); 9,80 (1H); 10,65 (1H) ppm.

Beispiel 222

(E oder Z)-Cyano-(3-ethyl-5-(E/Z)-{[3-(3-morpholin-4-yl-propionylamino)-phenylamino]-methylen}-4-oxo-thiazolidin-2-yliden)- essigsäureethylester

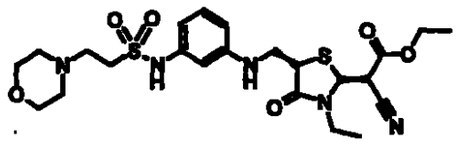


92 mg der unter Beispiel bg) beschriebenen Verbindung werden in 4 ml Dichlormethan gelöst, mit 5 ml zweimolarer Salzsäure in Diethylether versetzt und 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird am Rotationsverdampfer zur Trockene eingenengt und in 3 ml Ethanol gelöst. Es werden 166 µl Triethylamin und 60 mg der unter Beispiel c) beschriebenen Verbindung zugegeben und 4 Stunden unter Rückfluß gerührt. Die Reaktionsmischung wird eingeengt, mit Wasser versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Die Lösung wird eingeengt und nach Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel werden 65 mg der Titelverbindung als pH abhängiges 5-(E/Z)-Isomerengemisch erhalten.

1H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,19-1,35 (6H); 2,35-2,46 (6H); 3,40 (2H); 3,58 (4H); 4,18-4,33 (4H); 7,40-7,50 (2H); 7,51-7,59 (1H); 7,75 (1H); 8,53 (1H); 10,64 (1H) ppm.

Beispiel 223

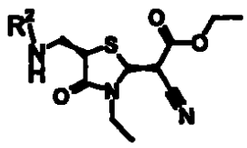
(E oder Z)-Cyano-(3-ethyl-5-(E/Z)-{[3-(2-morpholin-4-yl-ethanesulfonylamino)-phenylamino]-methylen}-4-oxo-thiazolidin-2-yliden)- essigsäureethylester

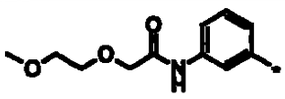
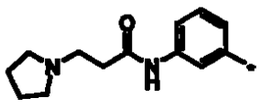
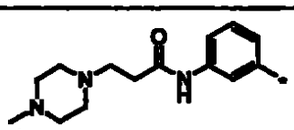
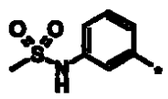
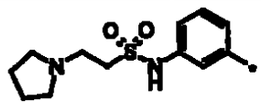
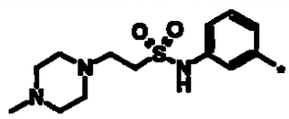
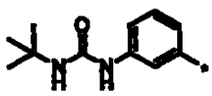
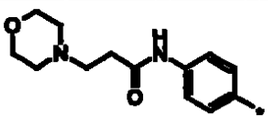
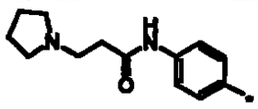
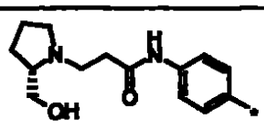


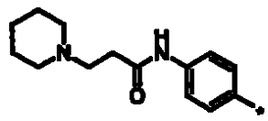
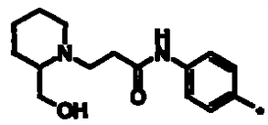
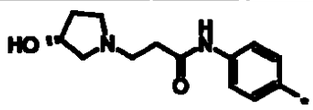
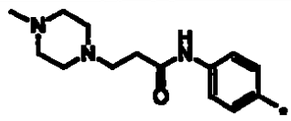
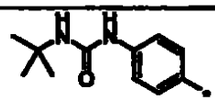
52 mg der unter Beispiel bi) beschriebenen Verbindung werden in 3 ml Dichlormethan gelöst, mit 6 ml zweimolarer Salzsäure in Diethylether versetzt und 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird am Rotationsverdampfer zur Trockene eingenengt und in 3 ml Ethanol gelöst. Es werden 55 µl Triethylamin und 30 mg der unter Beispiel c) beschriebenen Verbindung zugegeben und 7 Stunden unter Rückfluß gerührt. Die Reaktionsmischung wird eingeengt, mit Wasser versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Die Lösung wird eingeengt und nach Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel werden 11 mg der Titelverbindung als pH abhängiges 5-(E/Z)-Isomerengemisch erhalten.

1H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,16-1,31 (6H); 2,29 (4H); 2,67 (2H); 3,20-3,34 (2H); 3,47 (4H); 4,16-4,30 (4H); 6,90 (1H); 7,01 (1H); 7,11(1H); 7,28 (1H); 8,14 (1H); 9,93 (1H); 10,61 (1H); ppm.

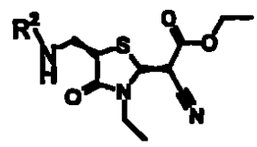
Analog zu den Beispielen 221, 222 und 223), werden aus dem unter Beispiel c) beschriebenen Zwischenprodukt folgende Verbindungen hergestellt:

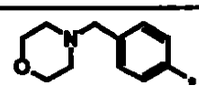
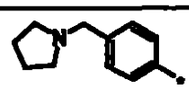
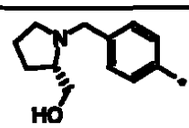


Beispiel Nr.	R^2	Molekular-gewicht	MS (ESI) $[M+1]^+$	Synthese analog
224		474.535	475	Beispiel Nr. 221
225		483.59	484	Beispiel Nr. 222
226		512.632	513	Beispiel Nr. 222
227		436.511	437	Beispiel Nr. 221
228		519.644	520	Beispiel Nr. 223
229		548.686	549	Beispiel Nr. 223
230		457.552	458	Beispiel Nr. 221
231		499.589	500	Beispiel Nr. 222
232		483.59	484	Beispiel Nr. 222
233		513.616	514	Beispiel Nr. 222

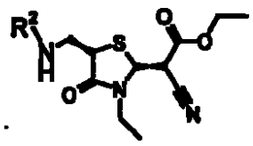
Beispiel Nr.	R^2	Molekular-gewicht	MS (ESI) $[M+1]^+$	Synthese analog
234		497.617	498	Beispiel Nr. 222
235		527.643	528	Beispiel Nr. 222
236		499.589	500	Beispiel Nr. 222
237		512.632	513	Beispiel Nr. 222
238		457.552	458	Beispiel Nr. 221

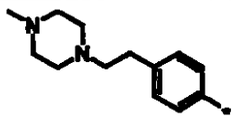
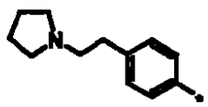
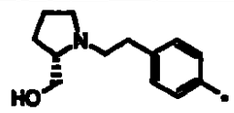
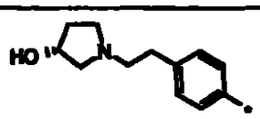
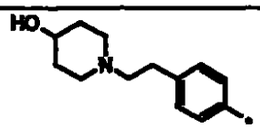
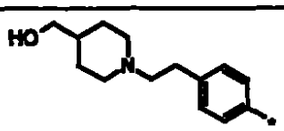
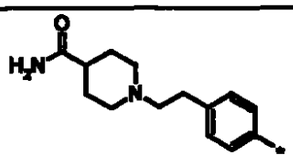
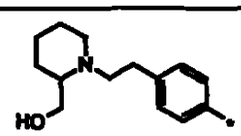
Analog zu Beispiel 160) werden aus dem unter Beispiel c) beschriebenen Zwischenprodukt folgende Verbindungen hergestellt:

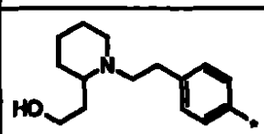
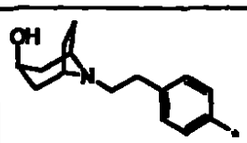
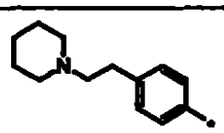
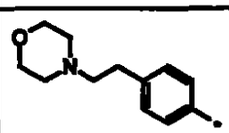


Beispiel Nr.	R^2	Molekular-gewicht	MS (ESI) $[M+1]^+$	Synthese analog
239		442.537	443	Beispiel Nr. 160
240		426.538	427	Beispiel Nr. 160
241		455.58	456	Beispiel Nr. 160
242		456.564	457	Beispiel Nr. 160

Analog zu Beispiel 178) werden aus dem unter Beispiel ba) beschriebenen Zwischenprodukt folgende Verbindungen hergestellt:

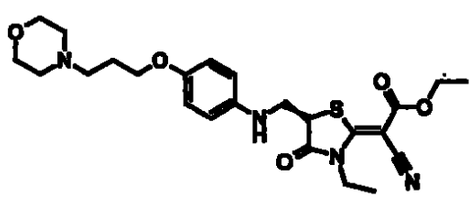


Beispiel Nr.	R^2	Molekular-gewicht	MS (ESI) $[M+1]^+$	Synthese analog
243		469.607	470	Beispiel Nr. 178
244		440.565	441	Beispiel Nr. 178
245		470.591	471	Beispiel Nr. 178
246		456.564	457	Beispiel Nr. 178
247		470.591	471	Beispiel Nr. 178
248		484.618	485	Beispiel Nr. 178
249		497.617	498	Beispiel Nr. 178
250		484.618	485	Beispiel Nr. 178

Beispiel Nr.	R^2	Molekular-gewicht	MS (ESI) $[M+1]^+$	Synthese analog
251		498.645	499	Beispiel Nr. 178
252		496.629	497	Beispiel Nr. 178
253		454.592	455	Beispiel Nr. 178
254		456.564	457	Beispiel Nr. 178

Beispiel 255

(E oder Z)-Cyano-(3-ethyl-5-(E/Z)-{[4-(3-morpholin-4-yl-propoxy)-phenylamino]-methylen}-4-oxo-thiazolidin-2-yliden)-essigsäureethylester

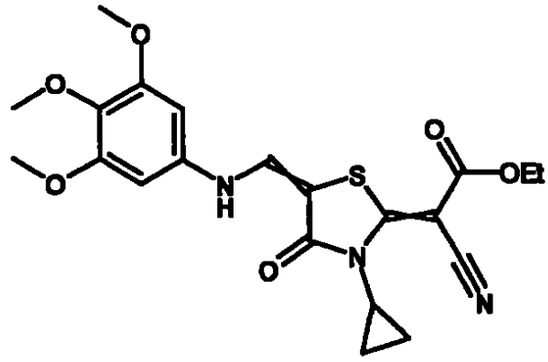


130 mg der unter Beispiel bc) beschriebenen Verbindung werden in 5 ml Dichlormethan gelöst, mit 3 ml zweimolarer Salzsäure in Diethylether versetzt und 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird am Rotationsverdampfer zur Trockene eingenengt und in 3 ml Ethanol gelöst. Es werden 168 µl Triethylamin und 89 mg der unter Beispiel c) beschriebenen Verbindung zugegeben und 4 Stunden unter Rückfluß gerührt. Die Reaktionsmischung wird eingeengt, mit Wasser versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Die Lösung wird eingeengt und nach Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel werden 33 mg der Titelverbindung als pH abhängiges 5-(E/Z)-Isomerengemisch erhalten.

1H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,15-1,30 (6H); 1,85 (2H); 2,29-2,45 (6H); 3,58 (4H); 3,97 (2H); 4,16-4,30 (4H); 6,95 (2H); 7,25 (2H); 8,12 (1H); 10,48 (1H); ppm.

Beispiel 256

(E oder Z)-Cyano-[3-cyclopropyl-4-oxo-5-(E/Z)-[(3,4,5-trimethoxy-phenylamino)-methylen]-thiazolidin-2-yliden]- essigsäureethylester



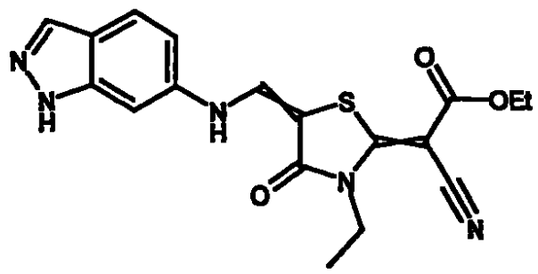
Verfahrensvariante C

Eine Lösung von 31 mg der unter Beispiel ay) beschriebenen Substanz und 18 mg 3,4,5-Trimethoxyanilin in 1 ml DMSO wird 6 Stunden bei 100°C geschüttelt. Es werden Ethylacetat und eine halbgesättigte wässrige Ammoniumchlorid-Lsg. Zugegeben. Das Gemisch wird mit Ethylacetat extrahiert. Das nach Verdampfung des organischen Lösungsmittels erhaltene Rohprodukt wird durch HPLC gereinigt. Man erhält 4 mg der Titelverbindung als ph-abhängiges 5-(E/Z)-Isomerengemisch.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ = 1.00 (2H), 1.18 (2H), 1.28 (3H), 3.02 (1H), 3.61 (3H), 3.81 (6H), 4.23 (2H), 6.63 (2H), 6.78 (2H, *Z*-Isomer), 8.18 (1H), 8.42 (1H, *Z*-Isomer), 11.10 (1H), 11.20 (1H, *Z*-Isomer) ppm.

Beispiel 257

(E oder Z)-Cyan-{3-ethyl-5-(E/Z)-[(1*H*-indazol-6-ylamino)-methylen]-4-oxo-thiazolidin-2-yliden}- essigsäureethylester

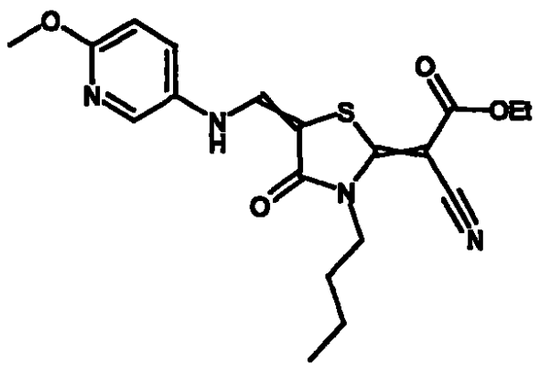


Verfahrensvariante D

Eine Lösung von 30 mg der unter Beispiel c) beschriebenen Substanz und 13 mg 6-Aminoindazol in 1 ml DMSO wird 6h bei 100°C geschüttelt. Das erhaltene Reaktionsgemisch wird direkt durch HPLC gereinigt. Man erhält 8 mg der Titelverbindung als ph-abhängiges 5-(E/Z)-Isomerengemisch.
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ = 1.28 (6H), 4.27 (4H), 6.75 (2H), 7.13 (1H), 7.40 (1H), 7.55 (1H, *Z-Isomer*), 7.72 (1H), 8.00 (1H), 8.28 (1H), 8.59 (1H, *Z-Isomer*), 11.31 (1H), 12.46 (1H), 12.55 (1H, *Z-Isomer*) ppm.

Beispiel 258

(E oder Z)-Cyano-{3-Butyl-5-(E/Z)-[(6-methoxy-pyridin-3-ylamino)-methylen]-4-oxo-thiazolidin-2-yliden}- essigsäureethylester

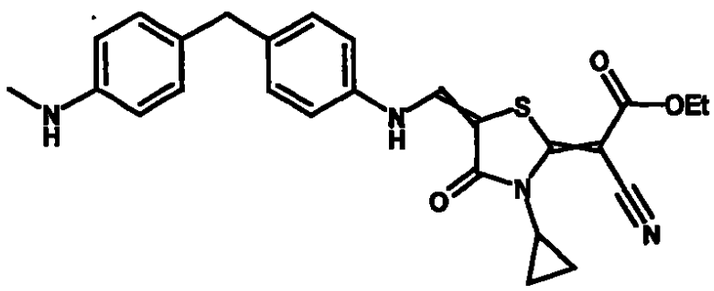


Analog zu Beispiel 63, Verfahrensvariante C, werden aus 31 mg des analog zu Beispiel c) hergestellten N-*n*-Butylderivates und 12 mg 2-Methoxy-5-amino-pyridin in 1 ml DMSO 12 mg der Titelverbindung als ph-abhängiges 5-(E/Z)-Isomerengemisch erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ = 0.91 (3H), 1.27 (3H), 1.32 (2H), 1.61 (2H), 3.82 (3H), 4.2 (4H), 6.82 (1H), 7.77 (1H), 8.15 (2 H), 11.25 (1H), 11.30 ppm.

Beispiel 259

(E oder Z)-Cyano-(3-cyclopropyl-5-(E/Z)-[[4-(4-methylamino-benzyl)-phenylamino]-methylen]-4-oxo-thiazolidin-2-yliden)- essigsäureethyl-ester

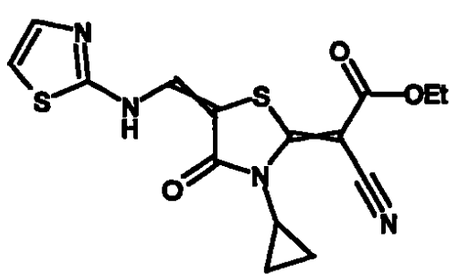


Analog zu Beispiel 63, Verfahrensvariante C, werden aus 31 mg der unter Beispiel yc) beschriebenen Substanz und 22 mg 4-(4-N-Methylaminobenzyl-)-phenylamin in 1 ml DMSO 10 mg der Titelverbindung als ph-abhängiges 5-(E/Z)-Isomerengemisch erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ = 1.0 (2H), 1.15 (2H), 1.28 (3H), 2.62 (3H), 3.02 (1H), 3.74 (2H), 4.23 (2H), 5.43 (1H), 6.46 (2H), 6.93 (2H), 7.16 (4H), 8.05 (1H), 8.35 (1H, *Z-Isomer*), 11.16 (1H), 11.25 (1H, *Z-Isomer*) ppm.

Beispiel 260

(E oder Z)-Cyano-[3-cyclopropyl-4-oxo-5-(E/Z)-(thiazol-2-ylamino-methylen)-thiazolidin-2-yliden]- essigsäureethylester



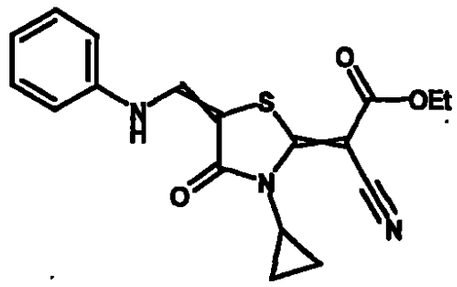
Analog zu Beispiel 63, Verfahrensvariante C, werden aus 31 mg der unter Beispiel yc) beschriebenen Substanz und 10 mg 2-Aminothiazol in 1 ml

DMSO 7 mg der Titelverbindung als ph-abhängiges 5-(E/Z)-Isomerengemisch erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ = 1.02 (2H), 1.18 (2H), 1.28 (3H), 3.04 (1H), 4.22 (2H), 7.20 (1H), 7.39 (1H), 8.22 (1H, 11.86 (1H) ppm.

Beispiel 261

(E oder Z)-Cyano-(3-cyclopropyl-4-oxo-5 (E/Z)-phenylamino-methylen-thiazolidin-2-yliden)- essigsäureethylester

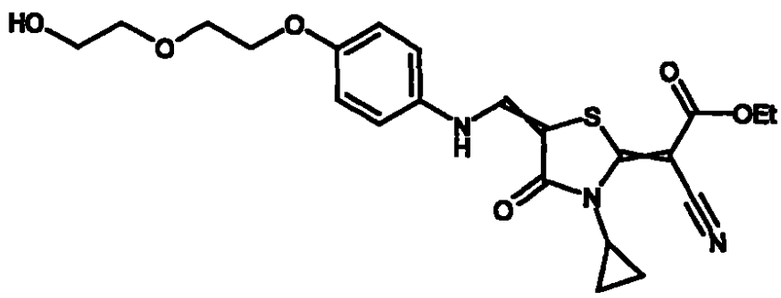


Analog zu Beispiel 1, Verfahrensvariante B, werden aus 154 mg der unter Beispiel yc) beschriebenen Substanz und 52 mg Anilin in 5 ml EtOH 94 mg der Titelverbindung als ph-abhängiges 5-(E/Z)-Isomerengemisch erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ = 1.10 (2H), 1.17 (2H), 1.28 (3H), 3.03 (1H), 4.22 (2H), 7.08 (1H), 7.31 (4H), 8.11 (1H), 8.41 (1H, *Z-Isomer*), 10.39 (1H), 10.51 (1H, *Z-Isomer*) ppm.

Beispiel 262

(E oder Z)-Cyano-[3-cyclopropyl-5-(E/Z)-({4-[2-(2-hydroxy-ethoxy)-ethoxy]-phenylamino}-methylen)-4-oxo-thiazolidin-2-yliden]- essigsäure-ethylester



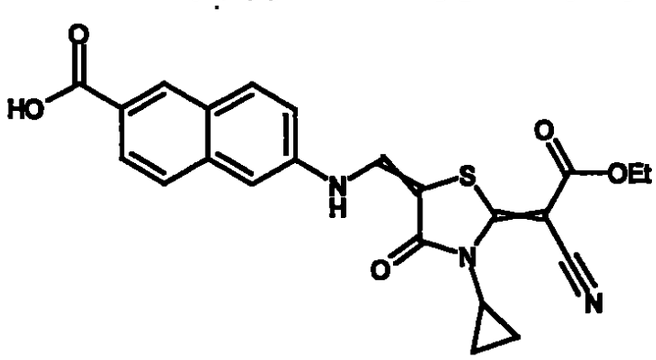
Analog zu Beispiel 1, Verfahrensvariante B, werden aus 154 mg der unter Beispiel yc) beschriebenen Substanz und 111 mg 2-[2-(4-Amino-phenoxy)-

ethoxy]-ethanol in 5 ml EtOH 160 mg der Titelverbindung als ph-abhängiges 5-(E/Z)-Isomerengemisch erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ = 0.99 (2H), 1.17 (2H), 1.25 (3H), 3.02 (1H), 3.49 (4H), 3.72 (2H), 4.07 (2H), 4.22 (2H), 4.62 (1H), 6.93 (2H), 7.23 (2H), 7.32 (2H, *Z-Isomer*), 8.02 (1H), 8.31 (1H, *Z-Isomer*), 10.31 (1H), 10.51 (1H, *Z-Isomer*) ppm.

Beispiel 263

6-{[2-(E oder Z)-(Cyano-ethoxycarbonyl-methylen)-3-cyclopropyl-4-oxo-thiazolidin-5-(*E,Z*)-yliden-methyl]-amino}-naphthalin-2-carbonsäure

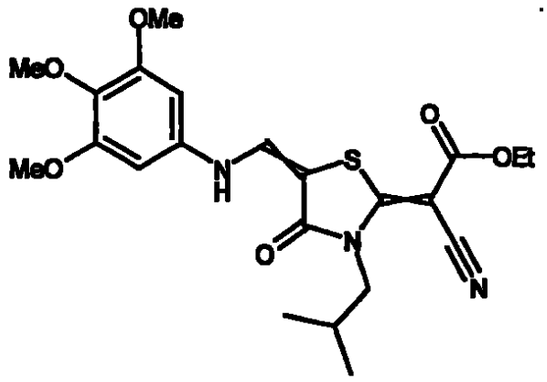


Analog zu Beispiel 1, Verfahrensvariante B, werden aus 154 mg der unter Beispiel yc) beschriebenen Substanz und 105 mg 6-Amino-naphthalin-2-carbonsäure in 5 ml EtOH 147 mg der Titelverbindung als ph-abhängiges 5-(E/Z)-Isomerengemisch erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ = 1.02 (2H), 1.20 (2H), 1.28 (3H), 3.08 (1H), 4.24 (2H), 7.59 (1H), 7.36 (1H), 7.92 (2H), 8.08 (1H), 8.29 (1H), 8.52 (1H), 10.62 (1H), 10.70 (1H, *Z-Isomer*), 12.96 (1H) ppm.

Beispiel 264

(E oder Z)-Cyano-[3-isobutyl-4-oxo-5-(E/Z)-[(3,4,5-trimethoxy-phenylamino)-methylen]-thiazolidin-2-yliden]- essigsäureethylester

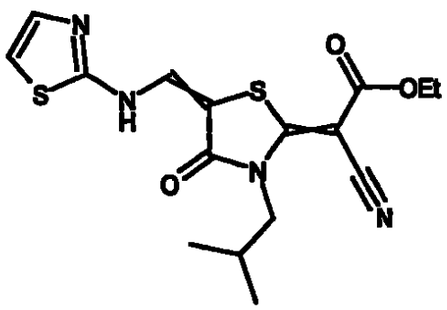


Analog zu Beispiel 63, Verfahrensvariante C, werden aus 32 mg des analog zu Beispiel c) hergestellten N-*iso*-Butylderivates und 18 mg 3,4,5-Trimethoxyanilin in 1 ml DMSO 9 mg der Titelverbindung als ph-abhängiges 5-(E/Z)-Isomerengemisch erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ = 0.88 (6H), 1.27 (3H), 2.12 (1H), 3.63 (3H), 3.81 (6H), 4.06 (2H), 4.22 (2H), 6.67 (2H), 6.78 (2H, *Z-Isomer*), 8.30 (1H), 8.54 (1H, *Z-Isomer*), 11.20 (1H), 11.25 ppm.

Beispiel 265

(E oder Z)-Cyano-[3-isobutyl-4-oxo-5-(E/Z)-(thiazol-2-ylamino-methylen)-thiazolidin-2-yliden]- essigsäureethylester

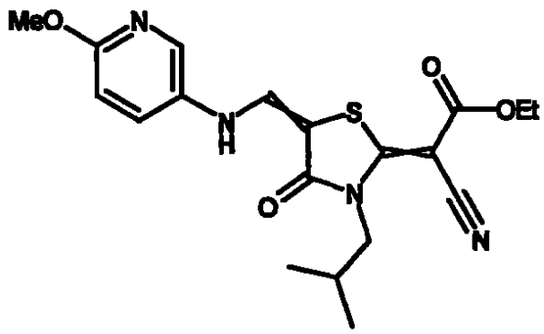


Analog zu Beispiel 63, Verfahrensvariante C, werden aus 32 mg des analog zu Beispiel c) hergestellten N-*iso*-Butylderivates und 10 mg 2-Aminothiazol in 1 ml DMSO 5 mg der Titelverbindung als ph-abhängiges 5-(E/Z)-Isomerengemisch erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ = 0.89 (6H), 1.28 (3H), 2.12 (1H), 4.05 (2H), 4.24 (2H), 7.25 (1H), 7.42 (1H), 8.32 (1H, 11.95 (1H) ppm.

Beispiel 266

(E oder Z)-Cyano-[3-isobutyl-(E/Z)-5-[(6-methoxy-pyridin-3-ylamino)-methylen]-4-oxo-thiazolidin-2-(Z)-yliden]- essigsäureethylester

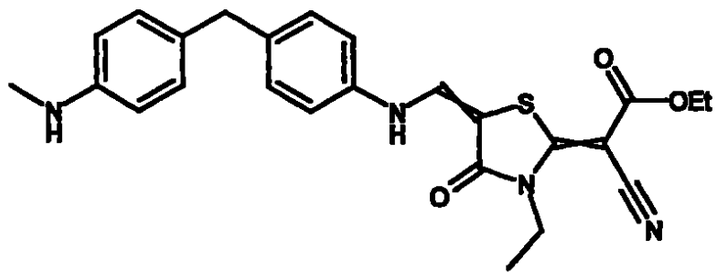


Analog zu Beispiel 63, Verfahrensvariante C, werden aus 32 mg des analog zu Beispiel c) hergestellten N-*iso*-Butylderivates und 13 mg 2-Methoxy-4-aqmino-pyridin in 1 ml DMSO 8 mg der Titelverbindung als ph-abhängiges 5-(E/Z)-Isomerengemisch erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ = 0.88 (6H), 1.27 (3H), 2.12 (1H), 3.82 (3H), 4.08 (2H), 4.22 (2H), 6.82 (2H), 7.78 (1H), 8.18 (2H), 8.31 (2H, *Z-Isomer*), 11.25 (1H), 11.30 (1H, *Z-Isomer*) ppm.

Beispiel 267

(E oder Z)-Cyano-(3-ethyl-5-(E/Z)-[[4-(4-methylamino-benzyl)-phenylamino]-methylen]-4-oxo-thiazolidin-2-yliden)- essigsäureethyl-ester

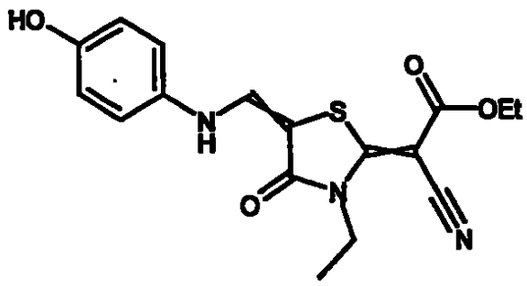


Analog zu Beispiel 64, Verfahrensvariante D, werden aus 30 mg der unter Beispiel c) beschriebenen Substanz und 21 mg 4-(4-N-Methylaminobenzyl-)-phenylamin in 1 ml DMSO 9 mg der Titelverbindung als ph-abhängiges 5-(E/Z)-Isomerengemisch erhalten.

[redacted]SO-d_6): δ = 1.22 (6H), 2.64 (3H), 3.73 (2H), 4.21 (4H), 6.51 (2H), 6.95 (2H), 7.19 (4H), 8.16 (1H), 8.42 (1H, *Z-Isomer*), 11.25 (1H), 11.30 (1H, *Z-Isomer*) ppm.

Beispiel 268

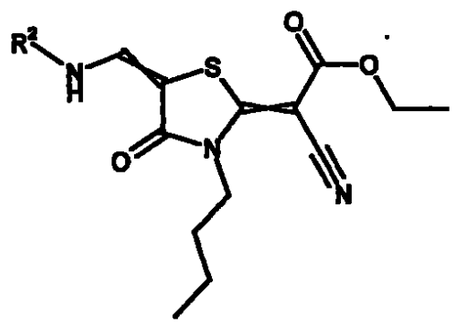
(E oder Z)-Cyano-[3-ethyl-5-(E/Z)-[(4-hydroxy-phenylamino)-methylen]-4-oxo-thiazolidin-2-yliden]- essigsäureethylester

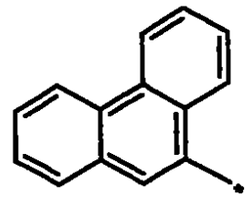
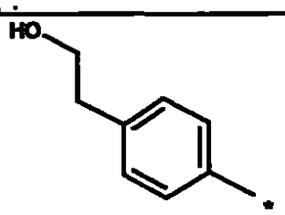
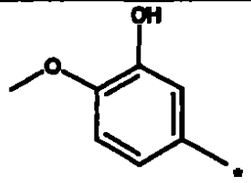
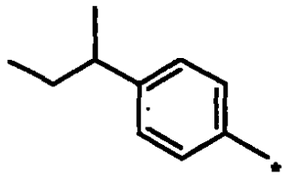


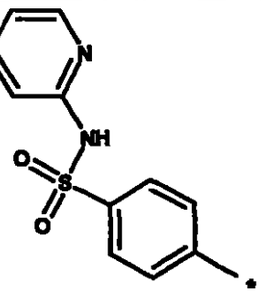
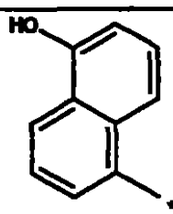
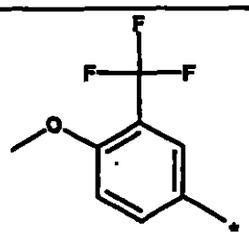
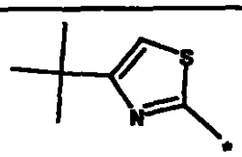
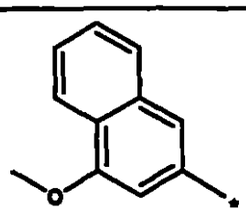
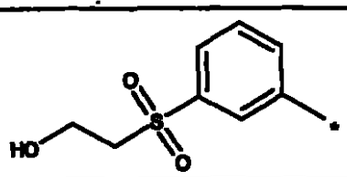
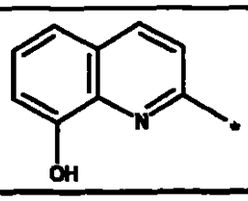
Analog zu Beispiel 1, Verfahrensvariante B, werden aus 50 mg der unter Beispiel c) beschriebenen Substanz und 20 mg 4-Hydroxyanilin in 1 ml EtOH 37 mg der Titelverbindung als ph-abhängiges 5-(E/Z)-Isomerengemisch erhalten.

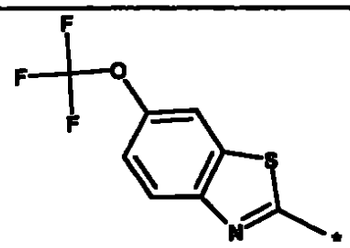
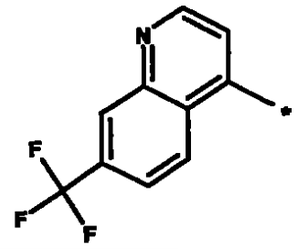
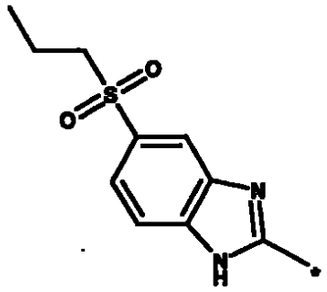
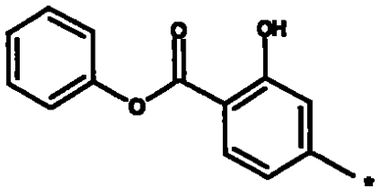
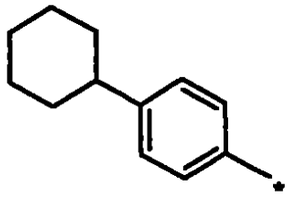
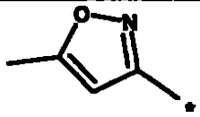
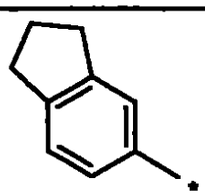
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ = 1.24 (6H), 4.20 (4H), 6.75 (2H), 7.15 (2H), 7.21 (2H, *Z-Isomer*), 8.05 (1H), 8.35 (1H, *Z-Isomer*), 9.40 (1H), 9.45 (1H, *Z-Isomer*), 11.45 (1H), 11.60 (1H, *Z-Isomer*) ppm.

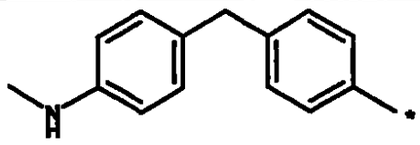
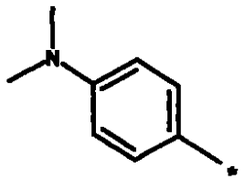
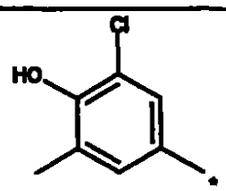
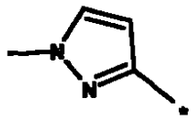
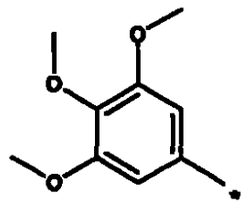
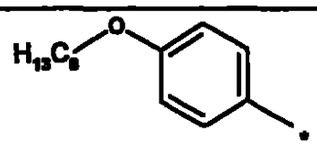
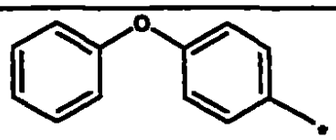
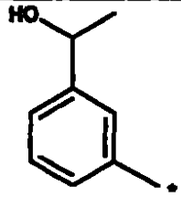
In analoger Verfahrensweise gemäss Verfahrensvarianten B), C) oder D) werden auch folgende Verbindungen hergestellt:

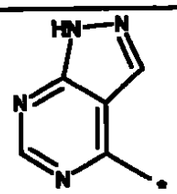
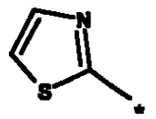
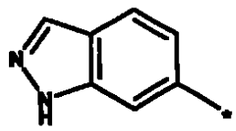
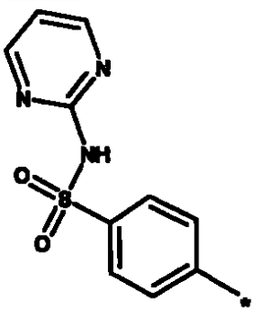
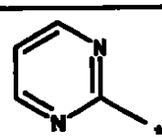
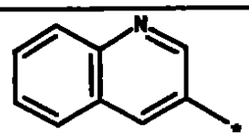
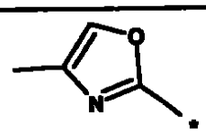
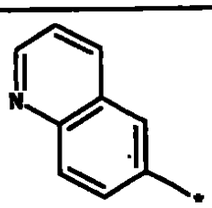


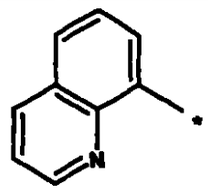
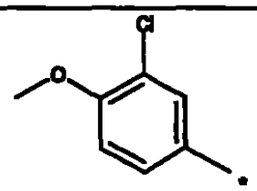
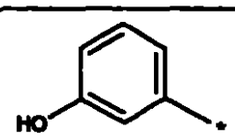
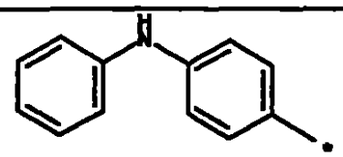
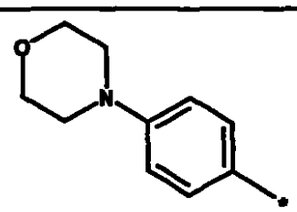
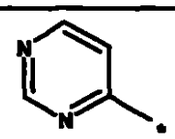
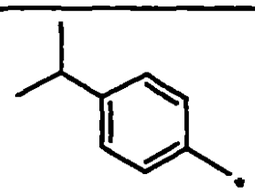
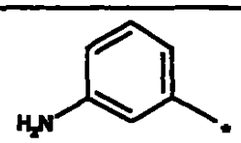
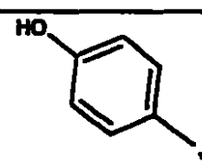
Bsp.- Nr.	R^2	Molekular-gewicht	MS (ESI) M+1
269		471.58	472
270		415.51	416
271		417.48	418
272		427.57	428

Bsp.- Nr.	R^2	Molekular-gewicht	MS (ESI) M+1
273		527.62	528
274		437.52	438
275		469.48	470
276		434.58	435
277		451.54	452
278		479.58	480
279		438.51	439

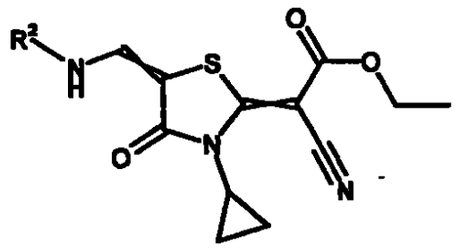
Bsp.- Nr.	R^2	Molekular-gewicht	MS (ESI) M+1
280		512.53	513
281		490.50	491
282		517.63	518
283		507.57	508
284		453.60	454
285		376.44	377
286		411.52	412

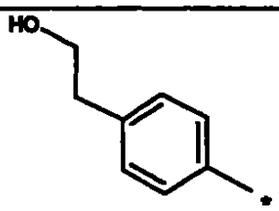
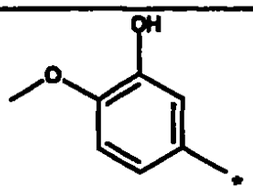
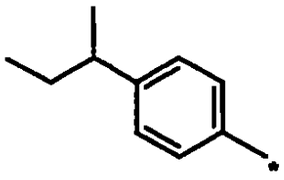
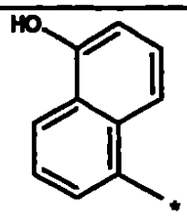
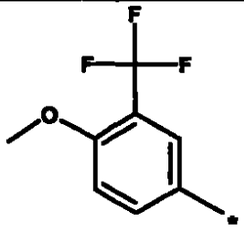
Bsp.- Nr.	R^2	Molekular-gewicht	MS (ESI) M+1
287		490.63	491
288		414.53	415
289		435.93	436
290		375.45	376
291		461.54	462
292		471.62	472
293		463.56	464
294		415.51	416

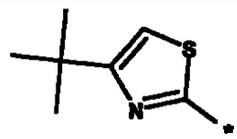
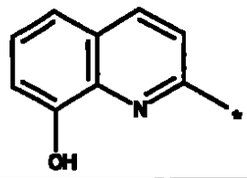
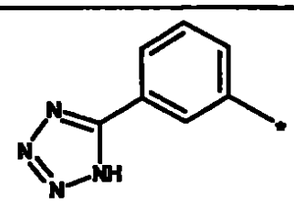
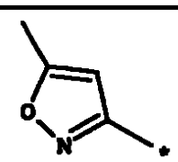
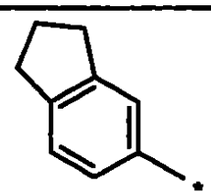
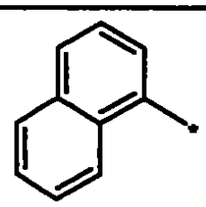
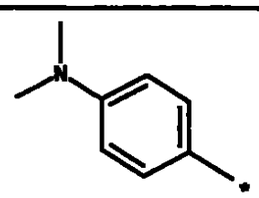
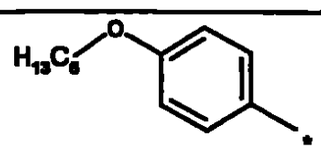
Bsp.- Nr.	R^2	Molekular-gewicht	MS (ESI) M+1
295		413.46	414
296		378.48	379
297		411.48	412
298		528.61	529
299		373.44	374
300		422.51	423
301		376.44	377
302		422.51	423

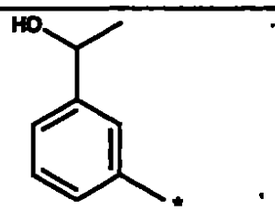
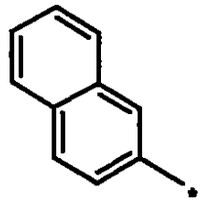
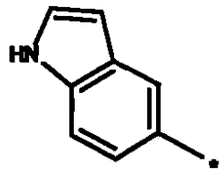
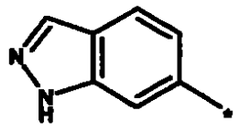
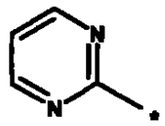
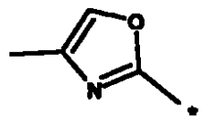
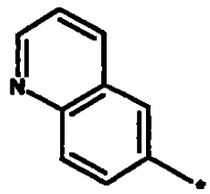
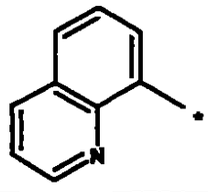
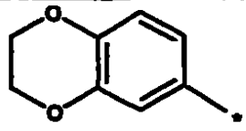
Bsp.- Nr.	R^2	Molekular-gewicht	MS (ESI) M+1
303		422.51	423
304		435.93	436
305		387.46	388
306		462.57	463
307		456.56	457
308		373.44	374
309		413.54	414
310		386.47	387
311		387.46	388

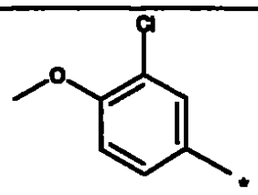
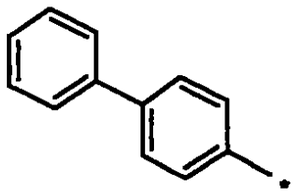
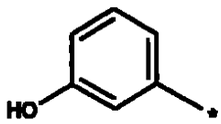
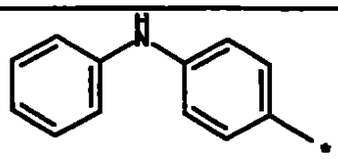
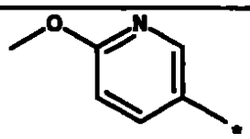
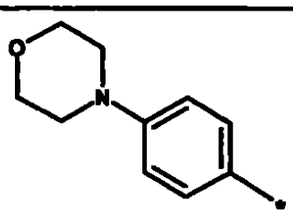
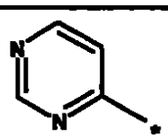
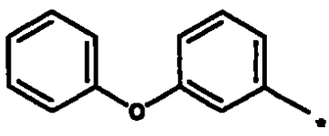
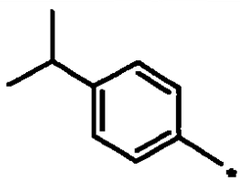
In analoger Verfahrensweise gemäss Verfahrensvarianten B), C) oder D) werden auch folgende Verbindungen hergestellt:

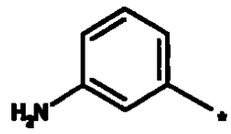
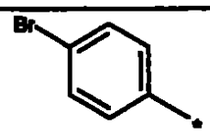
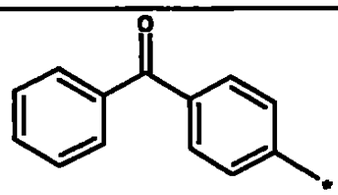
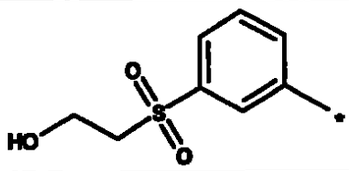
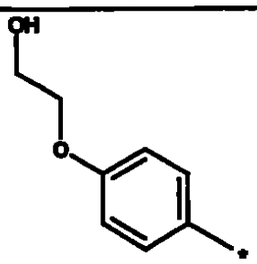
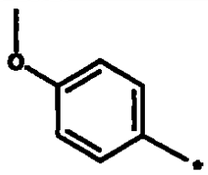
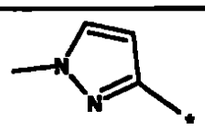
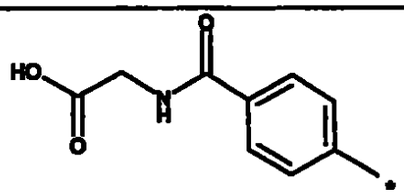
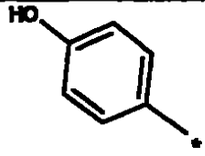


Bsp.-Nr.	R^2	Molekular-gewicht	MS (ESI) M+1
312		399.47	400
313		401.44	402
314		411.52	412
315		421.48	422
316		453.44	454

Bsp.- Nr.	R^2	Molekular-gewicht	MS (ESI) M+1
317		418.54	419
318		422.46	423
319		423.46	424
320		360.39	361
321		395.48	396
322		405.48	406
323		398.49	399
324		455.58	456

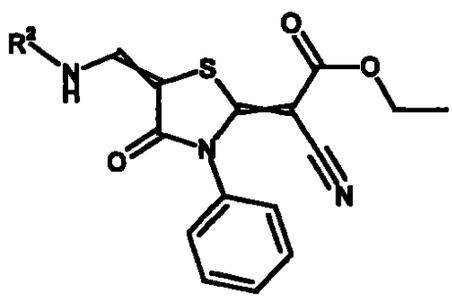
Bsp.- Nr.	R^2	Molekular-gewicht	MS (ESI) M+1
325		399.47	400
326		405.48	406
327		394.45	395
328		395.44	396
329		357.39	358
330		360.39	361
331		406.46	407
332		406.46	407
333		413.45	414

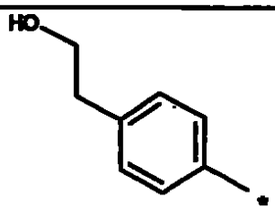
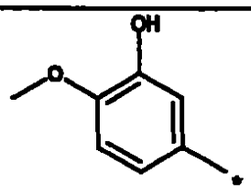
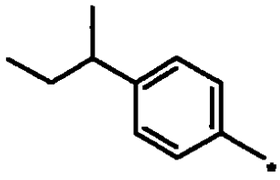
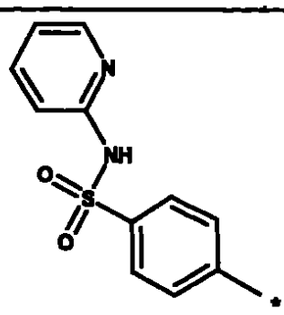
Bsp.- Nr.	R^2	Molekular-gewicht	MS (ESI) M+1
334		419.89	420
335		431.51	432
336		371.42	372
337		446.53	447
338		386.43	387
339		440.52	441
340		357.39	358
341		447.51	448
342		397.50	398

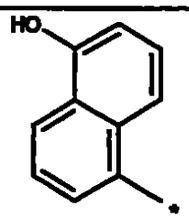
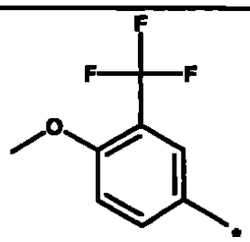
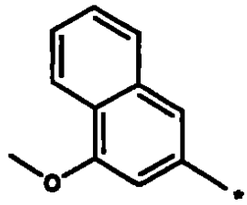
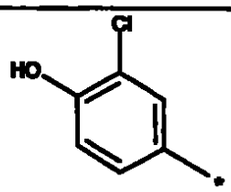
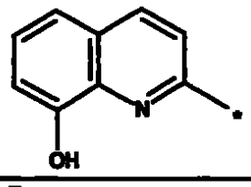
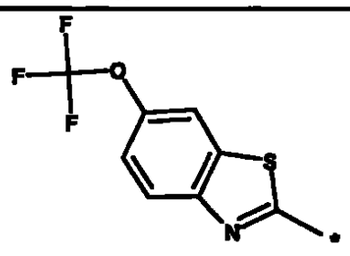
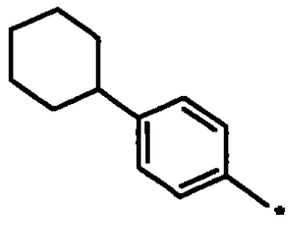
Bsp.- Nr.	R^2	Molekular-gewicht	MS (ESI) M+1
343		370.43	371
344		434.31	435
345		459.52	460
346		463.53	464
347		415.47	416
348		385.44	386
349		359.41	360
350		456.48	457
351		371.42	372

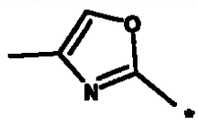
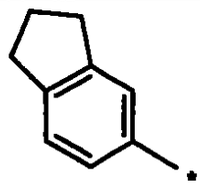
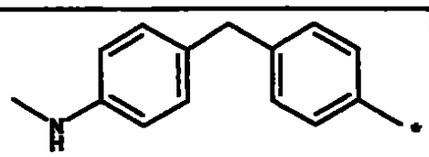
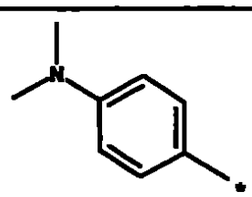
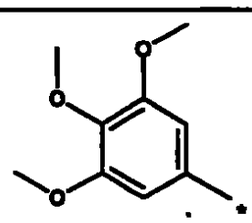
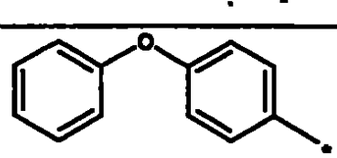
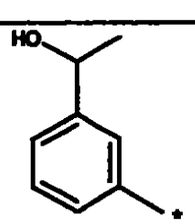
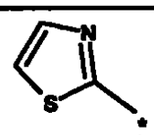
[redacted]

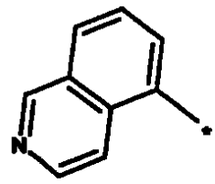
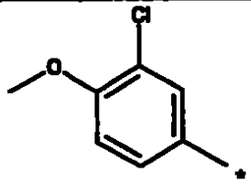
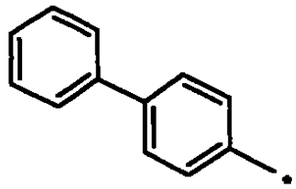
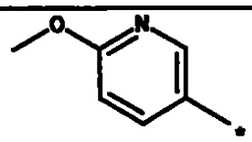
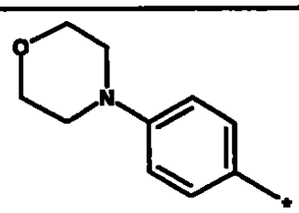
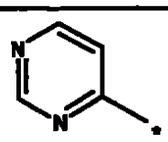
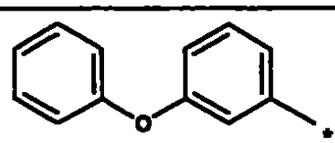
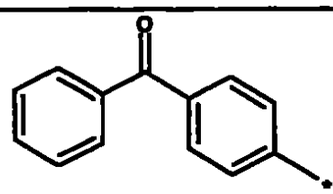
In analoger Verfahrensweise gemäss Verfahrensvarianten B), C) oder D) werden auch folgende Verbindungen hergestellt:

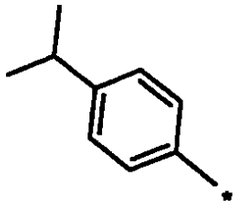
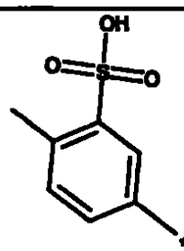


Bsp.- Nr.	R^2	Molekular-gewicht	MS (ESI) M+1
352		435.50	436
353		437.47	438
354		447.56	448
355		547.61	548

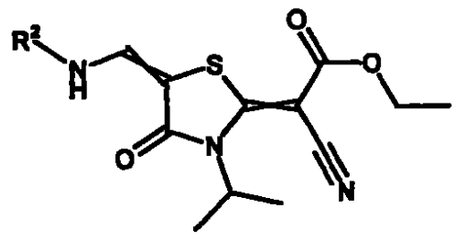
Bsp.- Nr.	R^2	Molekular-gewicht	MS (ESI) M+1
356		457.51	458
357		489.47	490
358		471.54	472
359		441.89	442
360		458.50	459
361		532.52	533
362		473.59	474

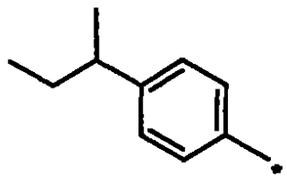
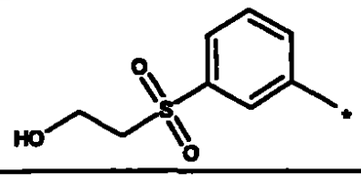
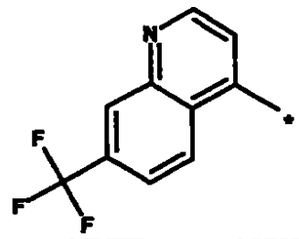
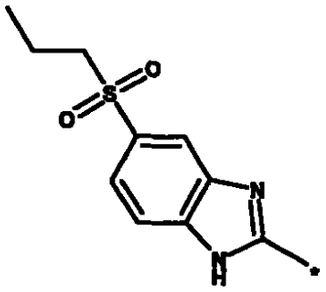
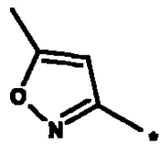
Bsp.- Nr.	R^2	Molekular-gewicht	MS (ESI) M+1
363		396.43	397
364		431.51	432
365		510.62	511
366		434.52	435
367		481.53	482
368		483.55	484
369		435.50	436
370		398.47	399

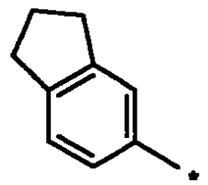
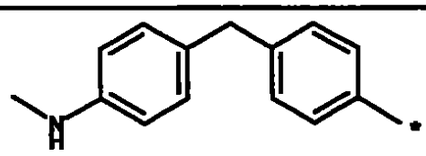
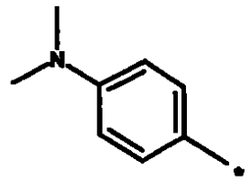
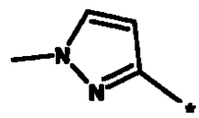
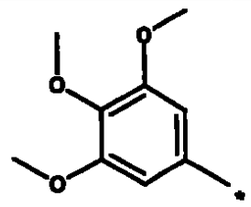
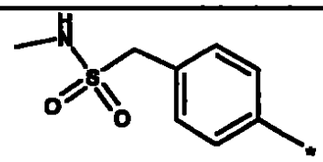
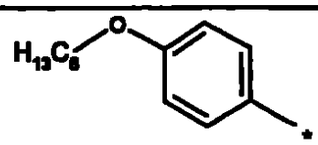
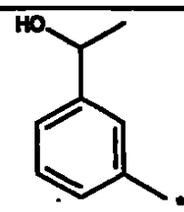
Bsp.- Nr.	R^2	Molekular-gewicht	MS (ESI) M+1
371		442.50	443
372		455.92	456
373		467.55	468
374		422.46	423
375		476.56	477
376		393.43	394
377		483.55	484
378		495.56	496

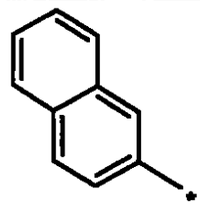
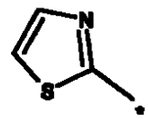
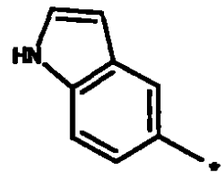
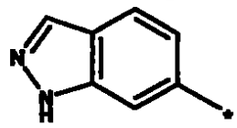
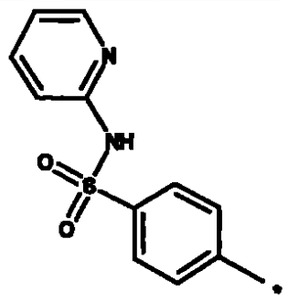
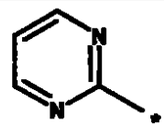
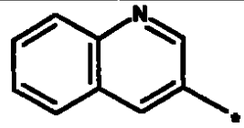
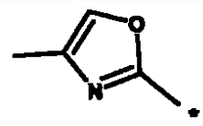
Bsp.- Nr.	R^2	Molekular-gewicht	MS (ESI) M+1
379		433.53	434
380		485.54	486

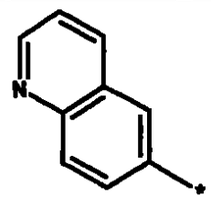
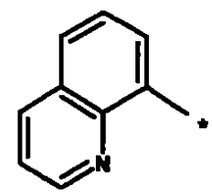
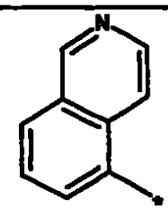
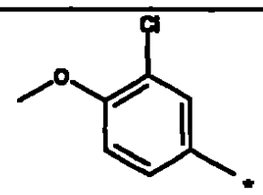
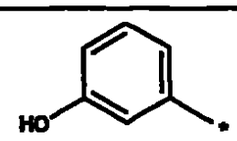
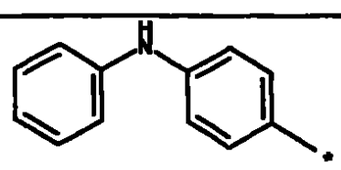
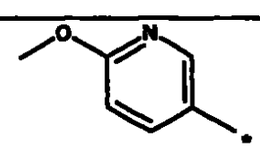
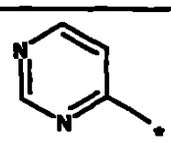
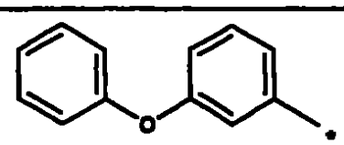
In analoger Verfahrensweise gemäss Verfahrensvarianten B), C) oder D) werden auch folgende Verbindungen hergestellt:

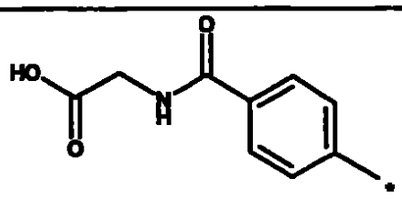
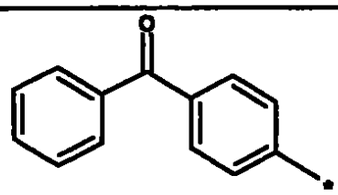
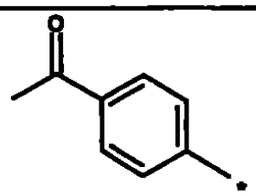


Bsp.- Nr.	R^2	Molekular-gewicht	MS (ESI) M+1
381		413.54	414
382		465.55	466
383		476.48	477
384		503.60	504
385		362.41	363

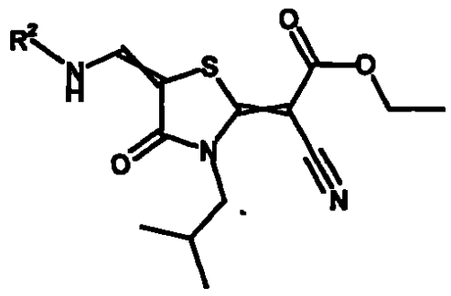
Bsp.- Nr.	R^2	Molekular-gewicht	MS (ESI) M+1
386		397.50	398
387		476.60	477
388		400.50	401
389		361.42	362
390		447.51	448
391		464.57	465
392		457.59	458
393		401.49	402

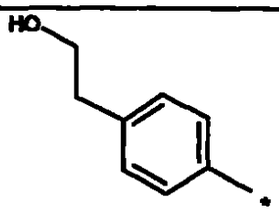
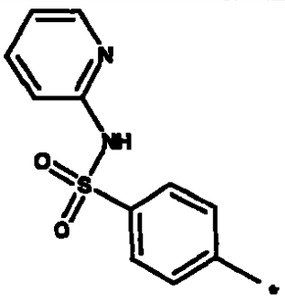
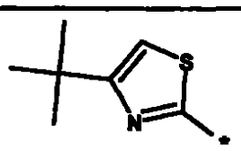
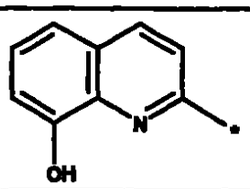
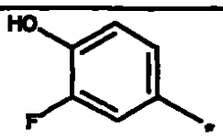
Bsp.- Nr.	R^2	Molekular-gewicht	MS (ESI) M+1
394		407.49	408
395		364.45	365
396		396.47	397
397		397.46	398
398		514.59	515
399		359.41	360
400		408.48	409
401		362.41	363

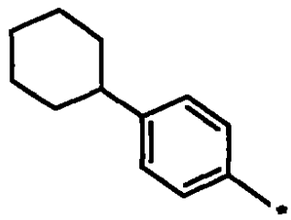
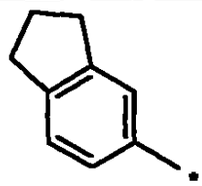
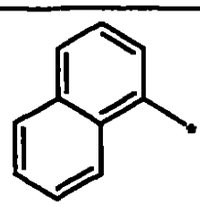
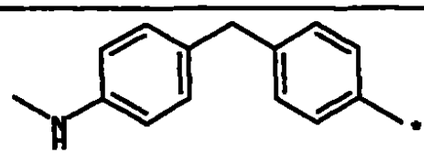
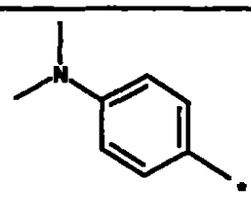
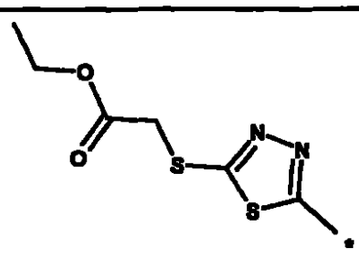
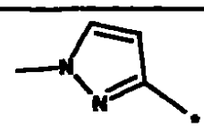
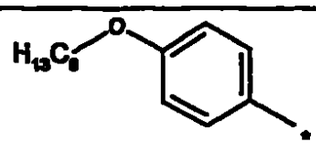
Bsp.- Nr.	R^2	Molekular-gewicht	MS (ESI) M+1
402		408.48	409
403		408.48	409
404		408.48	409
405		421.90	422
406		373.43	374
407		448.55	449
408		388.45	389
409		359.41	360
410		449.53	450

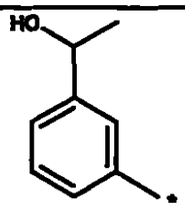
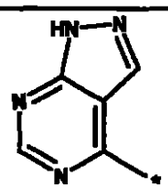
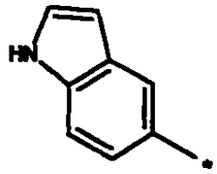
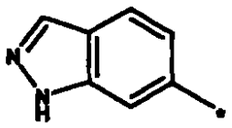
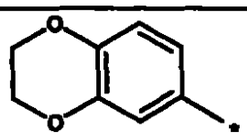
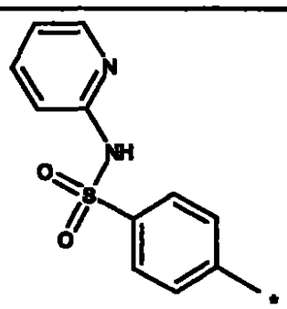
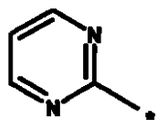
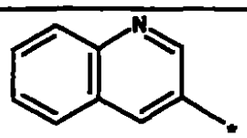
Bsp.- Nr.	R^2	Molekular-gewicht	MS (ESI) M+1
411		458.49	459
412		461.54	462
413		399.47	400

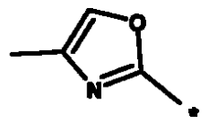
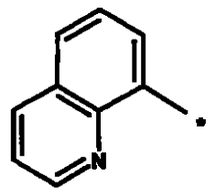
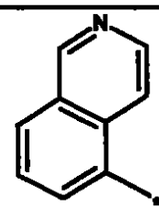
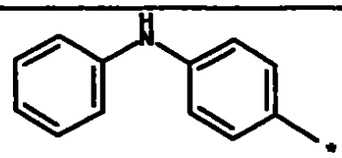
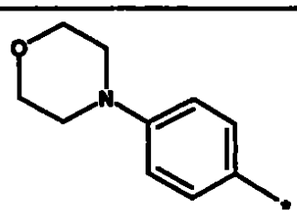
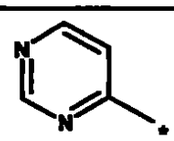
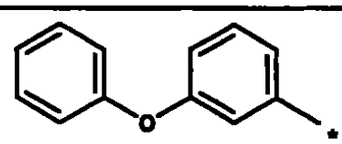
In analoger Verfahrensweise gemäss Verfahrensvarianten B), C) oder D) werden auch folgende Verbindungen hergestellt:



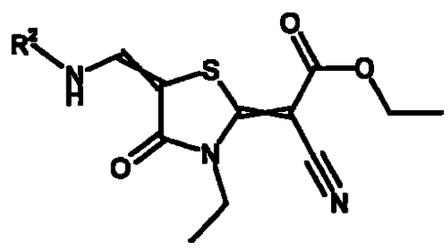
Bsp.- Nr.	R^2	Molekular-gewicht	MS (ESI) M+1
414		415.51	416
415		527.62	528
416		434.58	435
417		438.51	439
418		405.45	406

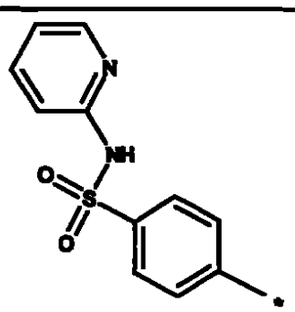
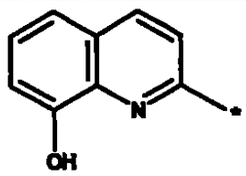
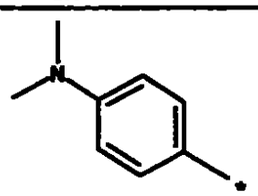
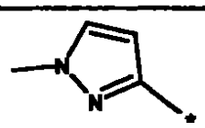
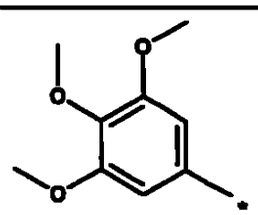
Bsp.- Nr.	R^2	Molekular-gewicht	MS (ESI) M+1
419		453.60	454
420		411.52	412
421		421.52	422
422		490.63	491
423		414.53	415
424		497.62	498
425		375.45	376
426		471.62	472

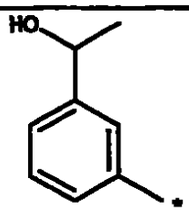
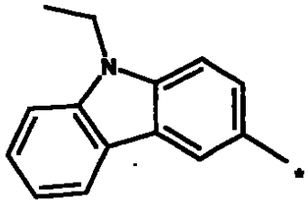
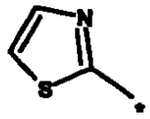
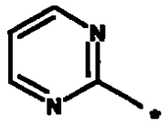
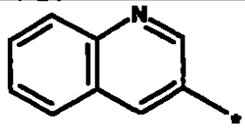
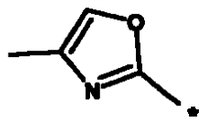
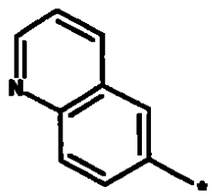
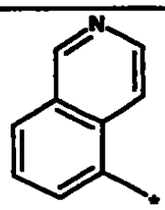
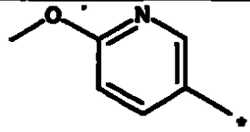
Bsp.- Nr.	R^2	Molekular-gewicht	MS (ESI) M+1
427		415.51	416
428		413.46	414
429		410.50	411
430		411.48	412
431		415.47	416
432		528.61	529
433		373.44	374
434		422.51	423

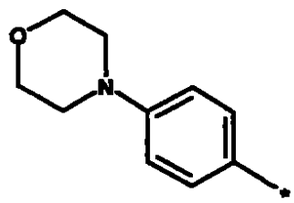
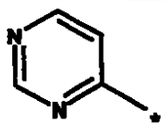
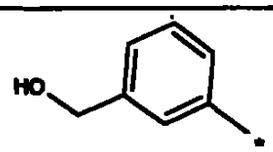
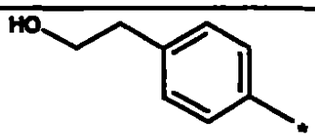
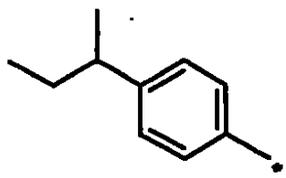
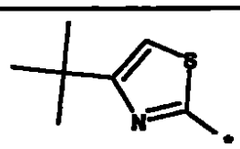
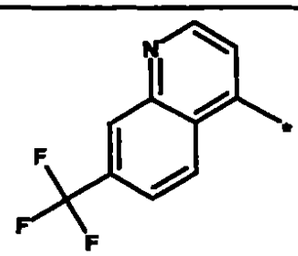
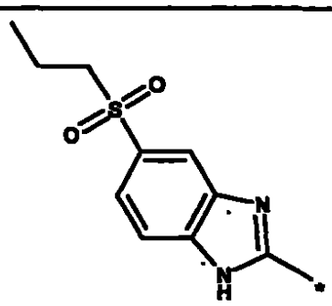
Bsp.- Nr.	R^2	Molekular-gewicht	MS (ESI) M+1
435		376.44	377
436		422.51	423
437		422.51	423
438		462.57	463
439		456.56	457
440		373.44	374
441		463.56	464

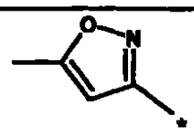
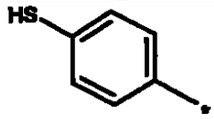
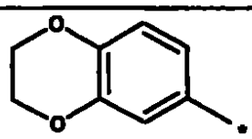
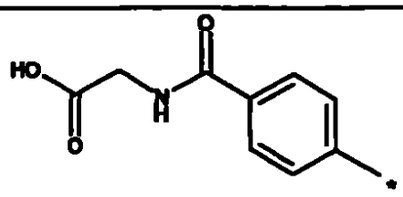
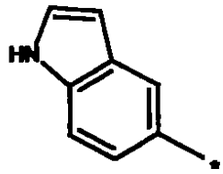
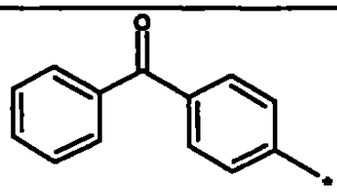
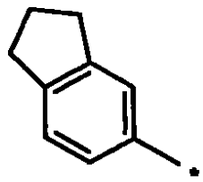
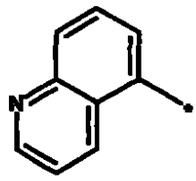
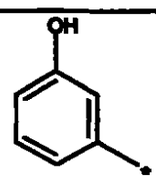
In analoger Verfahrensweise gemäss Verfahrensvarianten C) bzw. D) werden auch folgende Verbindungen hergestellt:

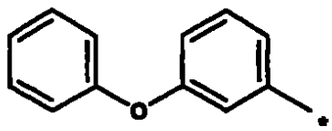
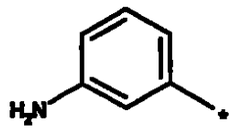
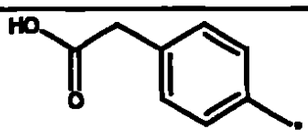
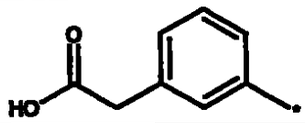
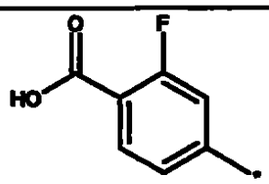
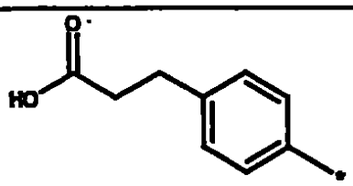


Bsp.-Nr.	R^2	Molekular-gewicht	MS (ESI) M+1
442		499.57	500
443		410.45	411
444		386.47	387
445		347.40	348
446		433.48	434

Bsp.- Nr.	R^2	Molekular-gewicht	MS (ESI) M+1
447		387.46	388
448		460.56	461
449		350.42	351
450		345.38	346
451		394.45	395
452		348.38	349
453		394.45	395
454		394.45	395
455		374.42	375

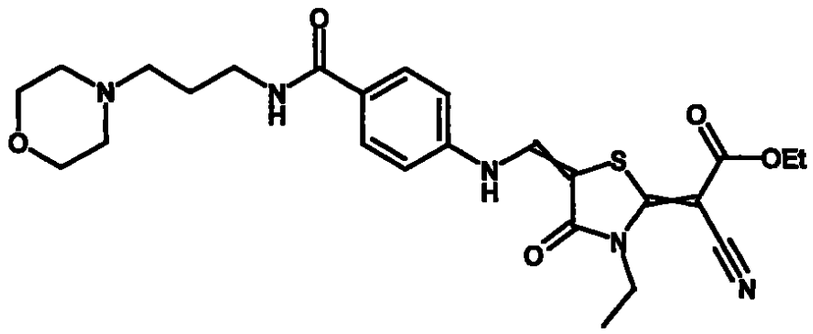
Bsp.- Nr.	R^2	Molekular-gewicht	MS (ESI) M+1
456		428.51	429
457		345.38	346
458		373.43	374
459		387.46	388
460		399.51	400
461		406.53	407
462		462.45	463
463		489.58	490

Bsp.- Nr.	R^2	Molekular-gewicht	MS (ESI) M+1
464		348.38	349
465		375.47	376
466		401.44	402
467		444.47	445
468		382.44	383
469		447.51	448
470		383.47	384
471		394.45	395
472		359.40	360

Bsp.- Nr.	R^2	Molekular-gewicht	MS (ESI) M+1
473		435.50	436
474		358.42	359
475		401.44	402
476		401.44	402
477		405.41	406
478		415.47	416

Beispiel 479

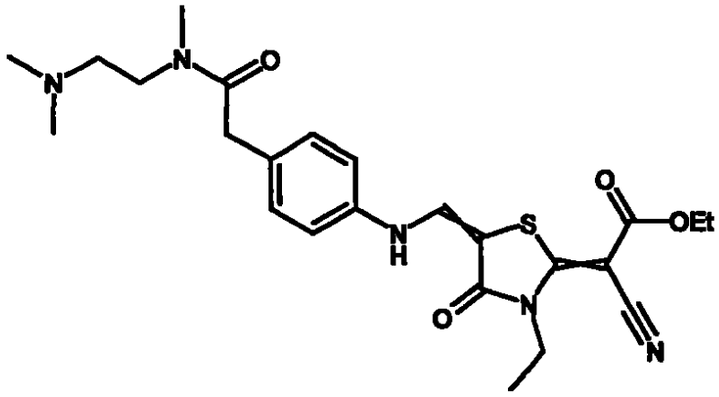
(E oder Z)-Cyano-(3-ethyl-5-(E/Z)-{[4-(3-morpholin-4-yl-propylcarbamoyl)-phenylamino]-methylen}-4-oxo-thiazolidin-2-yliden)-essigsäureethylester



Zu einer Suspension von 39 mg der in Beispiel 25) beschriebenen Verbindung in 1 ml DMF wird zunächst eine Lösung von 0.018 mL Triethylamin und 42 mg TBTU in 0.5 mL DMF gegeben. Anschliessend werden 19 mg N-(3-Aminopropyl)-morpholin in 0.5 mL DMF zugegeben. Das Gemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur geschüttelt. Das Lösungsmittel wird verdampft und das erhaltenene Rohprodukt durch präparative HPLC gereinigt. Es werden 11 mg der Titelverbindung als pH abhängiges 5-(E/Z)-Isomerengemisch erhalten. 1H-NMR (DMSO-d6): δ = 1,32-1,48 (6H); 1,77-1,90 (2H); 2,52- 2,68 (6H); 3,58 (2H); 3,70-3,80 (4H); 4,23-4,35 (2H); 4,40-4,50 (2H); 7,1 (2H); 7,85 (2H); 8,03 (1H); 9,00 (1H); 11,65 (1H) ppm.

Beispiel 480

(E oder Z)- Cyano-{5-(E/Z)-[(4-{[(2-dimethylamino-ethyl)-methyl-carbamoyl]-methyl}-phenylamino)-methylen]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-2-yliden}- essigsäureethylester

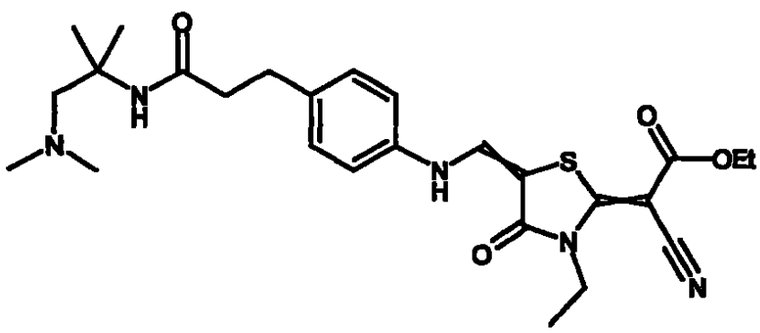


In analoger Verfahrensweise wie in Beispiel 479 werden 25 mg der Titelverbindung als pH abhängiges 5-(E/Z)-Isomerengemisch erhalten.

1H-NMR (DMSO-d6): δ = 1,20-1,32 (6H); 2,80- 2,88 (6H); 3,05 (3H); 3,20-3,26 (2H); 3,58-3,73 (4H); 4,18-4,4,30 (4H); 7,21 (2H); 7,28 (2H); 8,18 (1H); 8,87 (1H); 10,53 (1H) ppm.

Beispiel 481

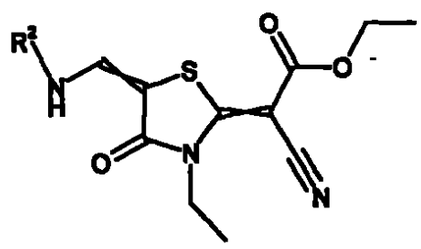
(E oder Z)-Cyano-[5-({4-[2-(2-dimethylamino-1,1-dimethyl-ethylcarbamoyl)-ethyl]-phenylamino}-methylen)-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-2-yliden]- essigsäureethylester

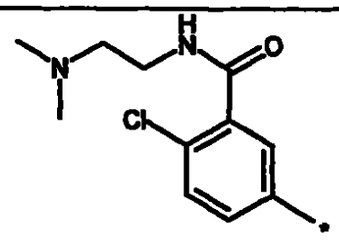
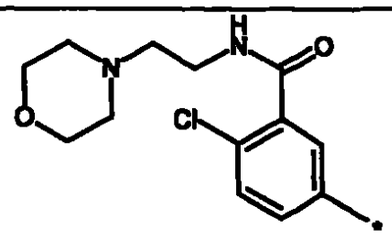
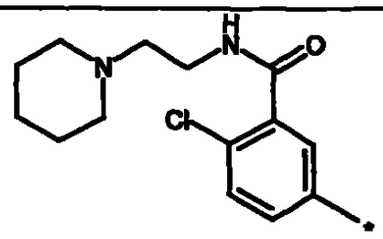
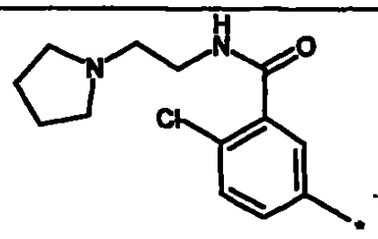


In analoger Verfahrensweise wie in Beispiel 479 werden 17 mg der Titelverbindung als pH abhängiges 5-(E/Z)-Isomerengemisch erhalten.

1H-NMR (DMSO-d6): δ = 0,90 (6 H); 1,20-1,32 (6H); 2,65- 2,90 (10H); 3,03 (2H); 4,19-4,31 (4H); 7,17-7,29 (4H); 7,28 (2H); 8,18 (1H); 8,80 (1H); 10,50 (1H) ppm.

In analoger Verfahrensweise werden auch folgende Verbindungen hergestellt:



Bsp.-Nr.	R^2	Molekular-gewicht	MS (ESI) $[M+1]^+$
482		492.00	493
483		534.03	535
484		532.06	533
485		518.04	519

This page is not part of

the document!

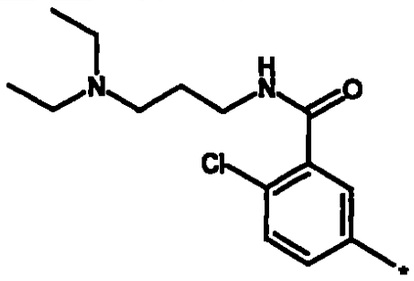
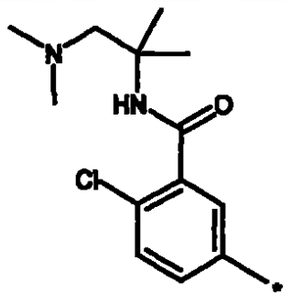
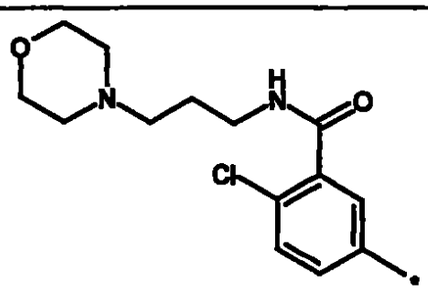
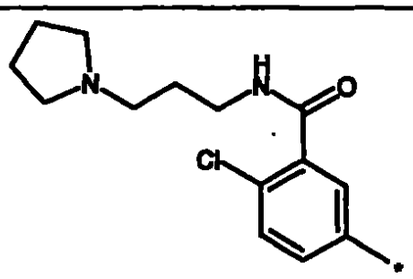
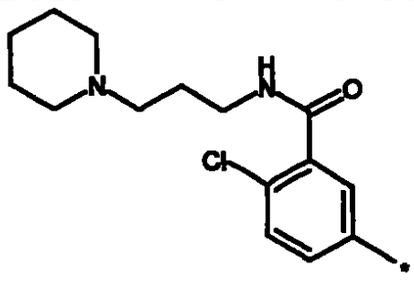
EP2003004450 / 2003-093249

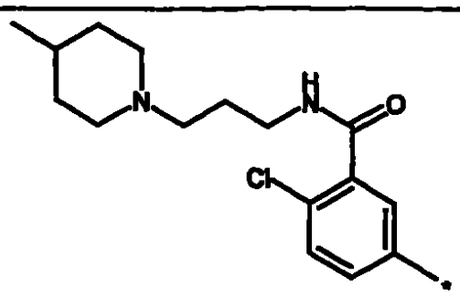
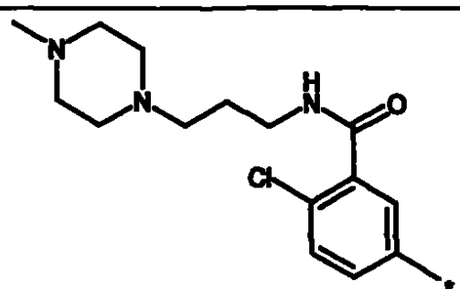
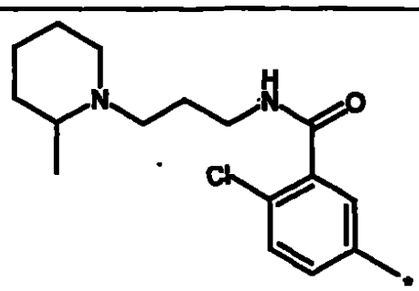
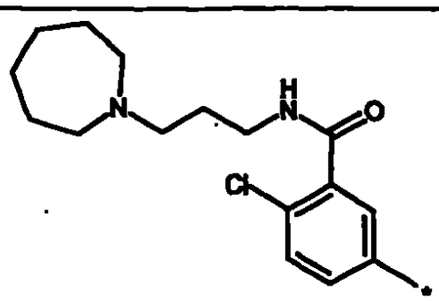
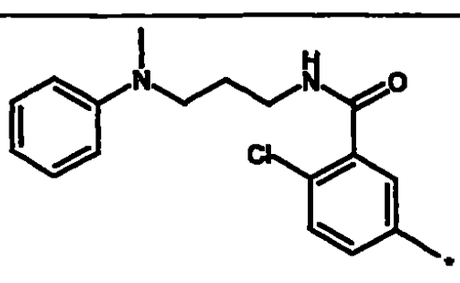
2/2

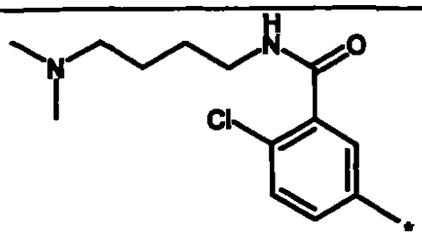
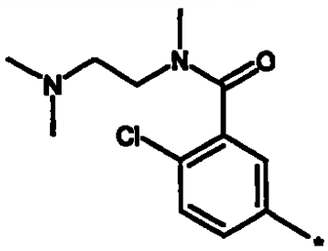
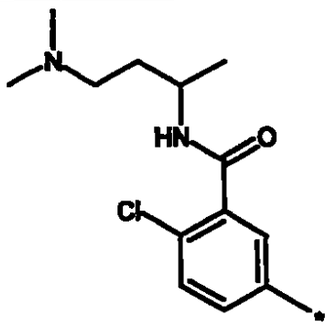
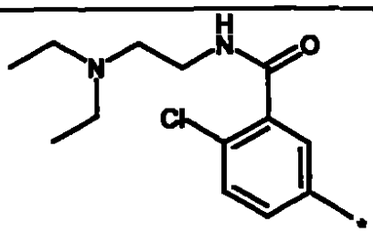
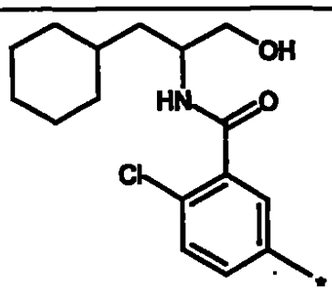
Date: Nov 13, 2003

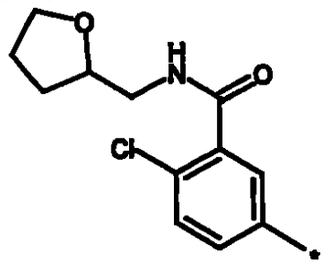
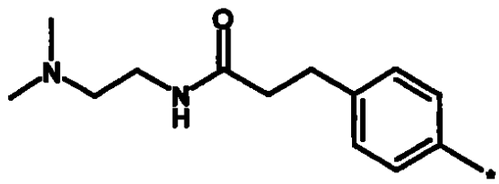
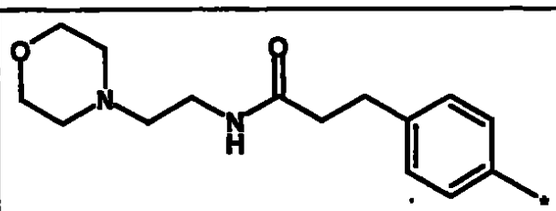
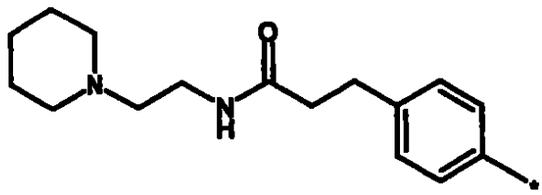
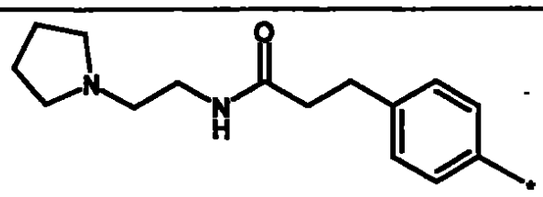
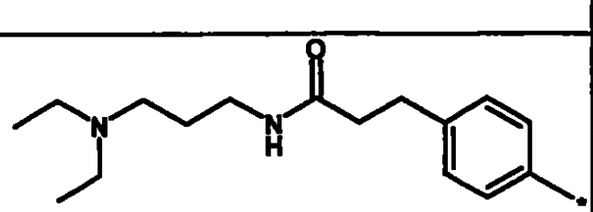
Recipient: IB

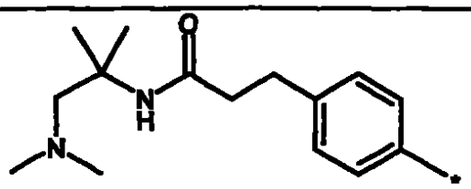
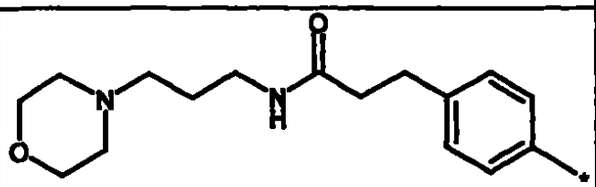
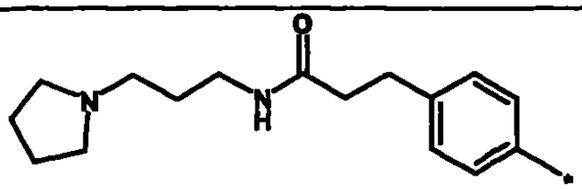
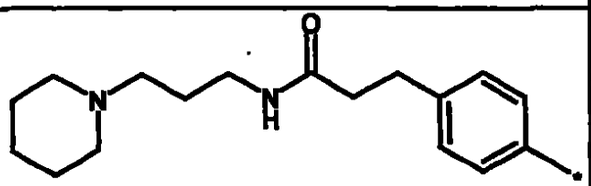
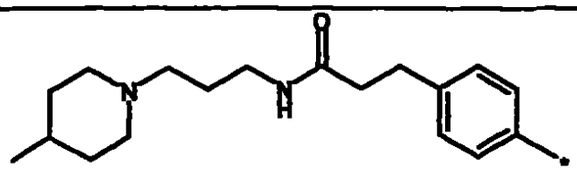
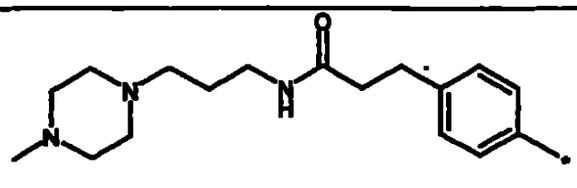
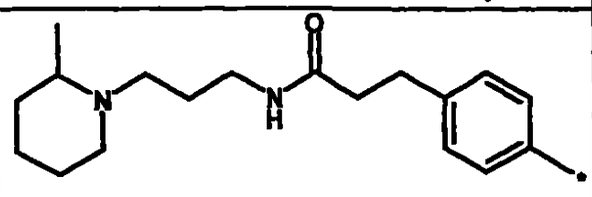
Address: Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes Geneve 20 1211 CH

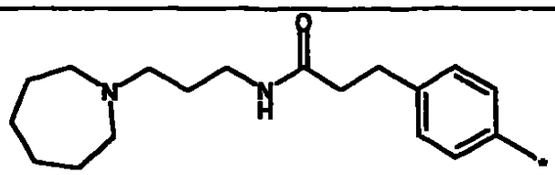
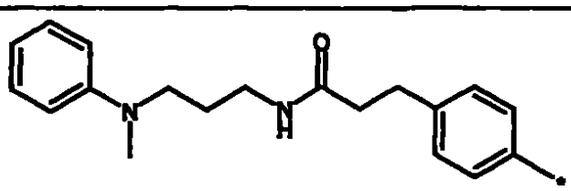
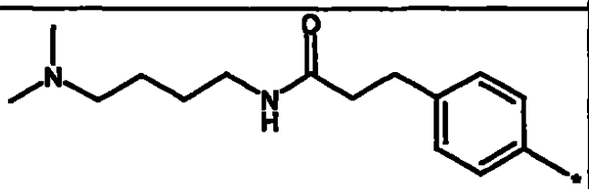
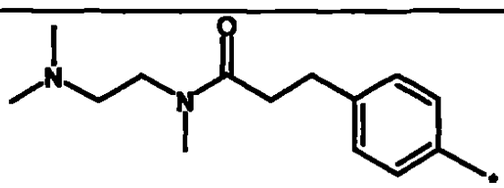
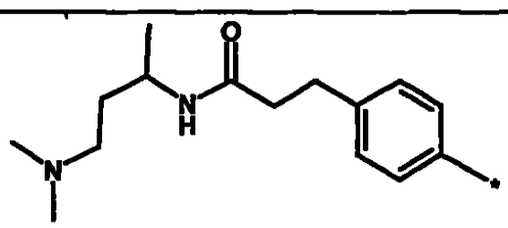
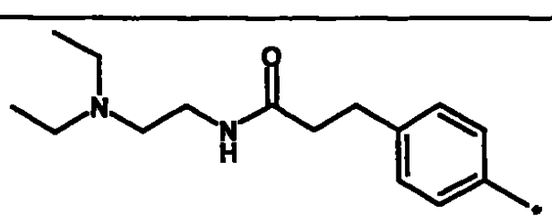
Bsp. Nr.	R^2	Molekular-gewicht	MS (ESI) $[M+1]^+$
486		534.08	535
487		534.08	535
488		548.06	549
489		532.06	533
490		546.09	547

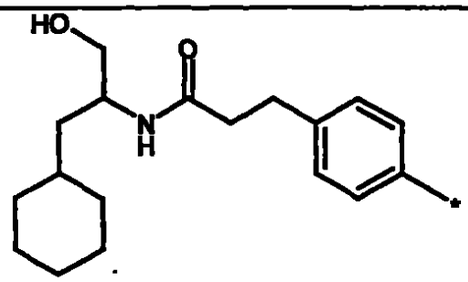
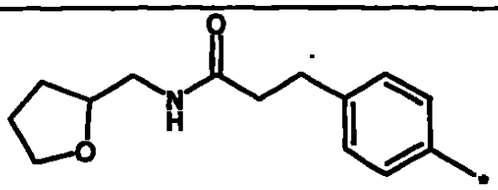
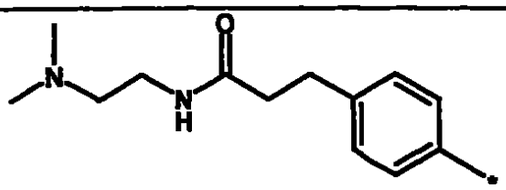
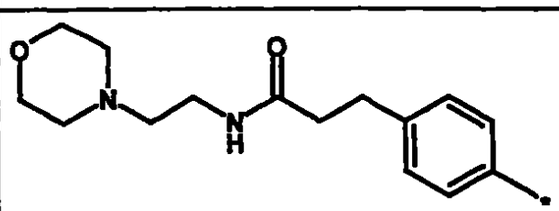
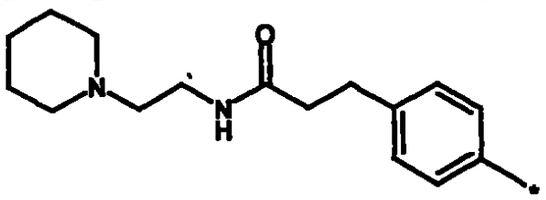
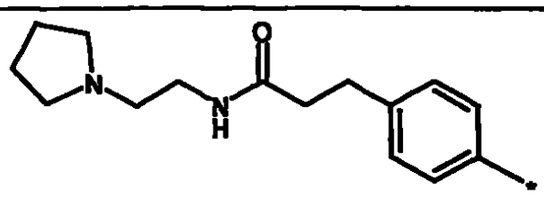
Bsp.-Nr.	R^2	Molekular-gewicht	MS (ESI) $[M+1]^+$
491		560.12	561
492		561.10	562
493		560.12	561
494		560.12	561
495		568.10	569

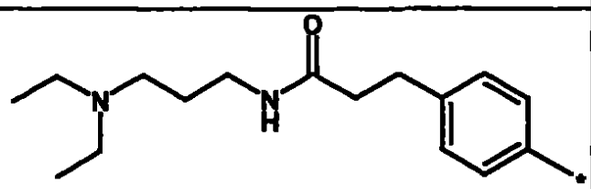
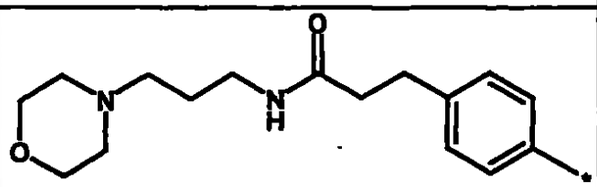
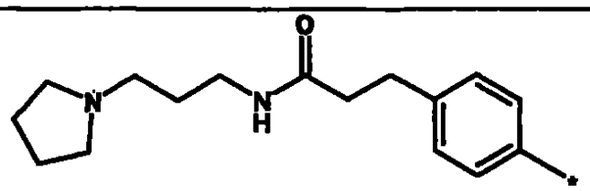
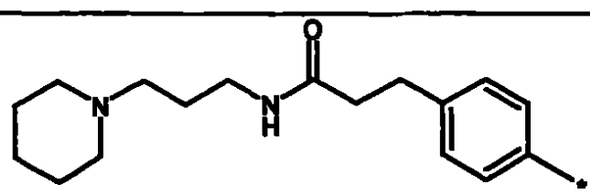
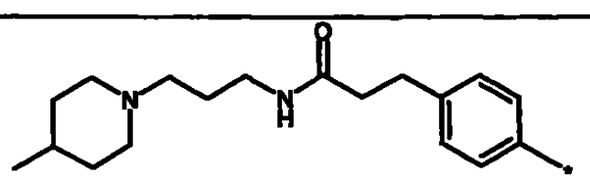
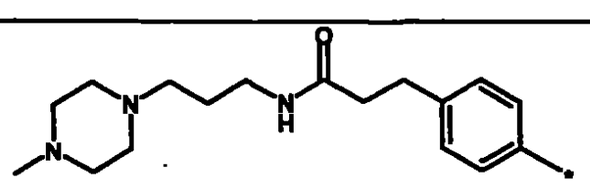
Bsp.-Nr.	R^2	Molekular-gewicht	MS (ESI) $[M+1]^+$
496		520.05	521
497		506.02	507
498		562.13	563
499		520.05	521
500		561.10	562

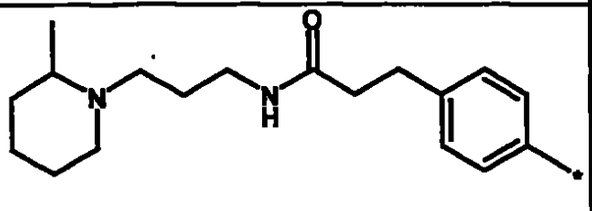
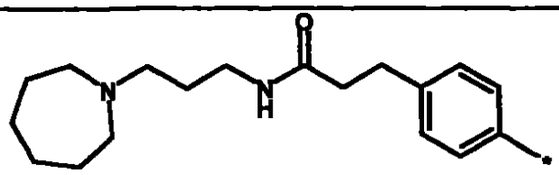
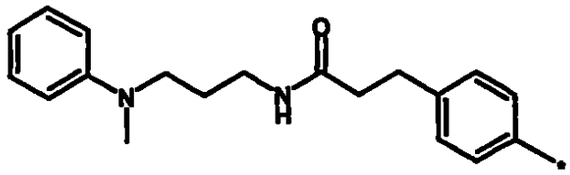
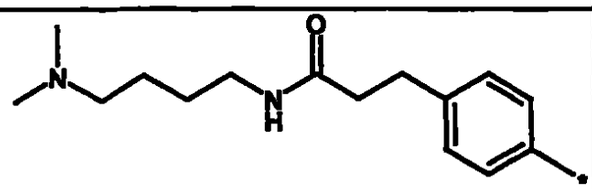
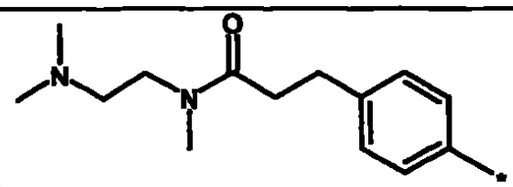
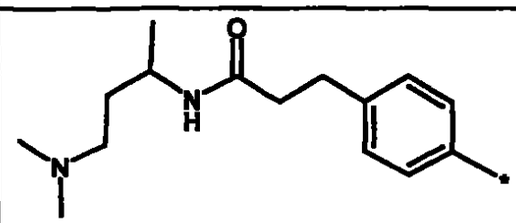
Bsp.-Nr.	R^2	Molekular-gewicht	MS (ESI) $[M+1]^+$
501		504.99	506
502		485.61	486
503		527.64	528
504		525.67	528
505		511.64	512
506		527.69	528

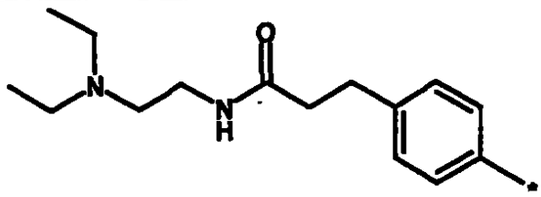
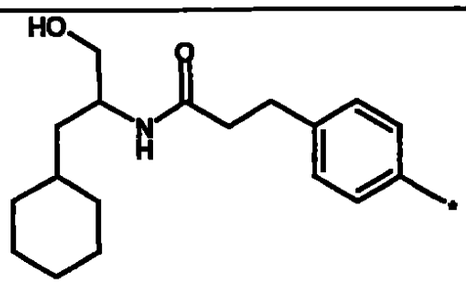
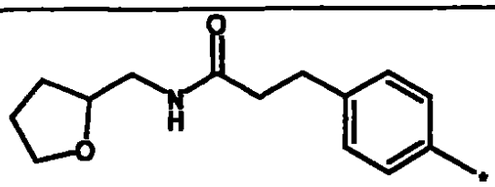
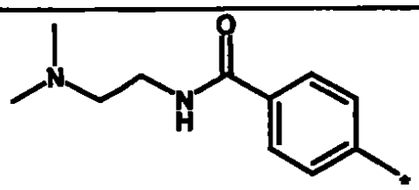
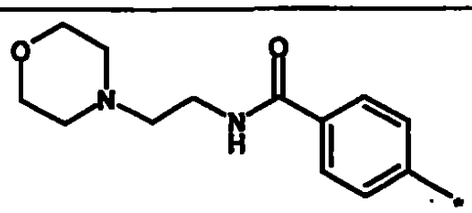
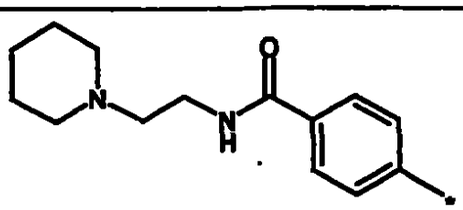
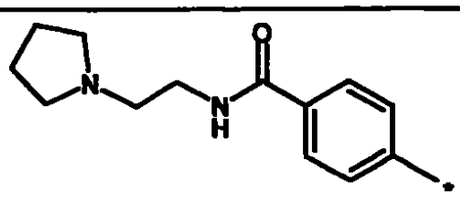
Bsp.-Nr.	R^2	Molekular-gewicht	MS (ESI) $[M+1]^+$
507		527.69	528
508		541.67	542
509		525.67	526
510		539.70	540
511		553.72	554
512		554.71	555
513		553.72	554

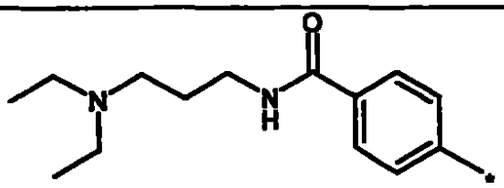
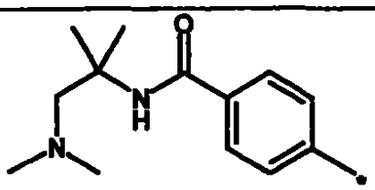
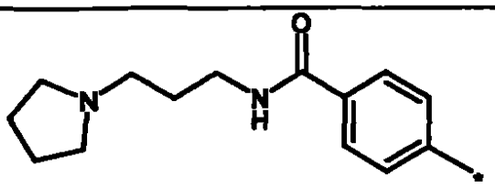
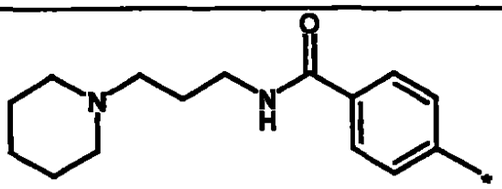
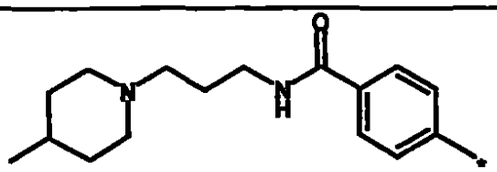
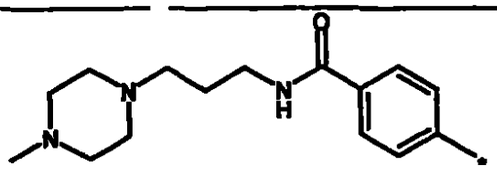
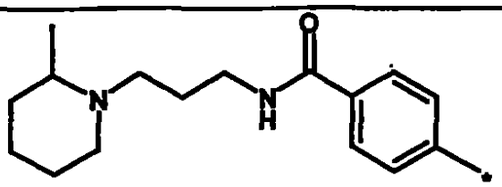
Bsp.-Nr.	R^2	Molekular-gewicht	MS (ESI) $[M+1]^+$
514		553.72	554
515		561.70	562
516		513.66	514
517		499.63	500
518		555.74	556
519		513.66	514

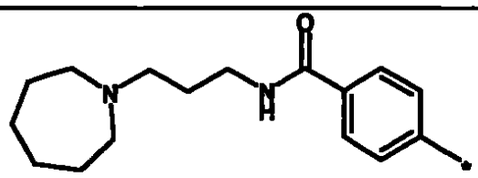
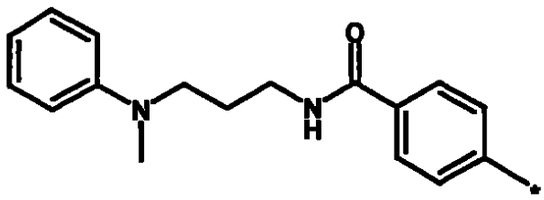
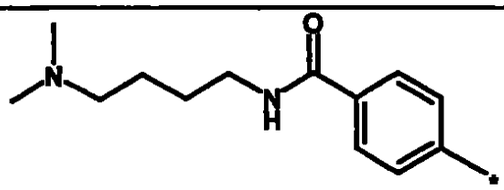
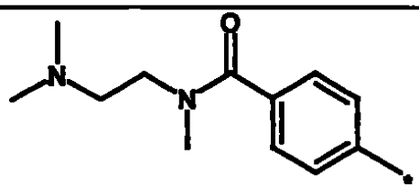
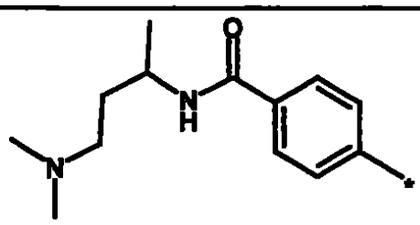
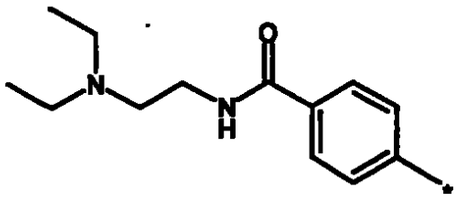
Bsp.-Nr.	R^2	Molekular-gewicht	MS (ESI) $[M+1]^+$
520		554.71	555
521		498.60	499
522		485.61	486
523		527.64	528
524		525.67	528
525		511.64	512

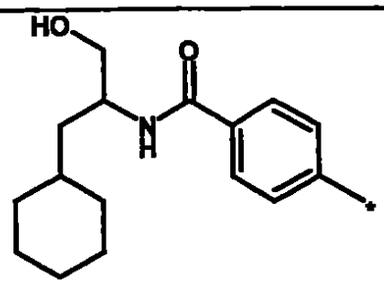
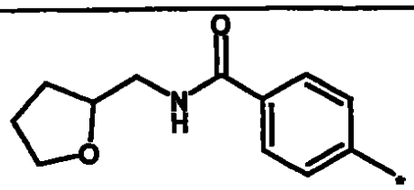
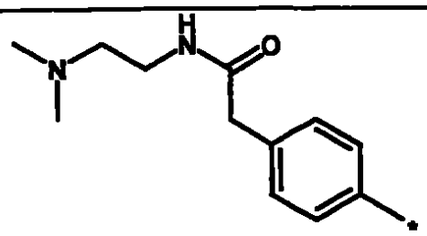
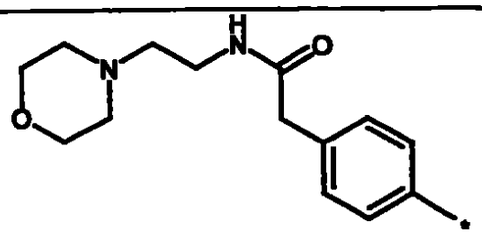
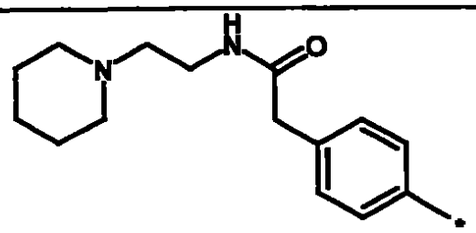
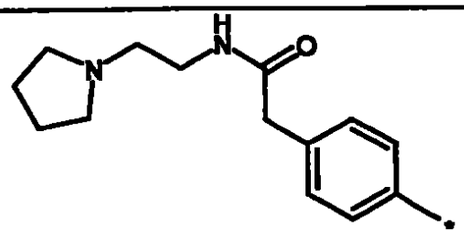
Bsp.-Nr.	R^2	Molekular-gewicht	MS (ESI) $[M+1]^+$
526		527.69	528
527		541.67	542
528		525.67	526
529		539.70	540
530		553.72	554
531		554.71	555

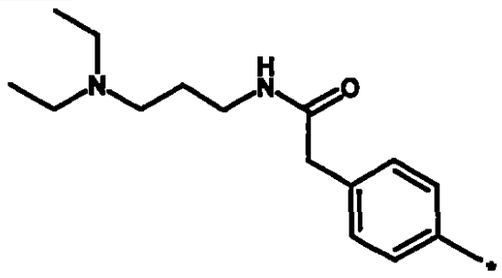
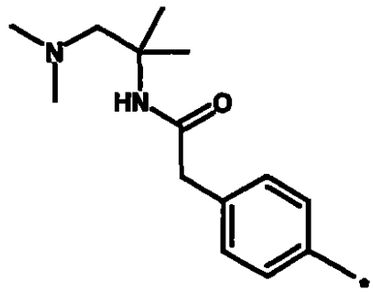
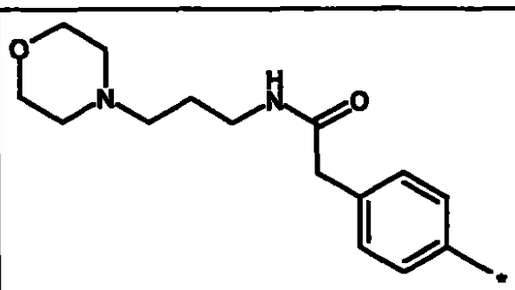
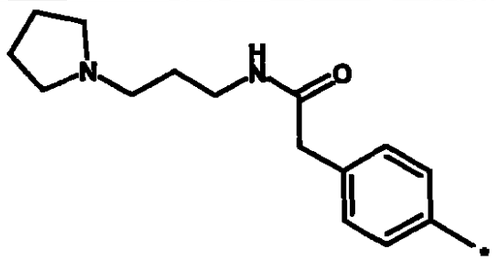
Bsp.-Nr.	R^2	Molekular-gewicht	MS (ESI) $[M+1]^+$
532		553.72	554
533		553.72	554
534		561.70	562
535		513.66	514
536		499.63	500
537		555.74	556

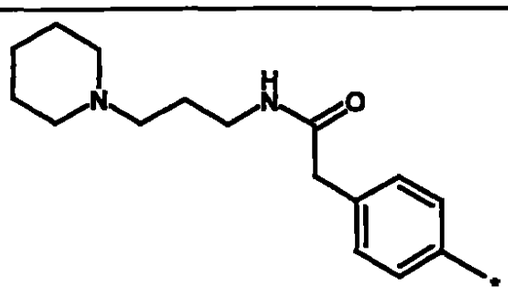
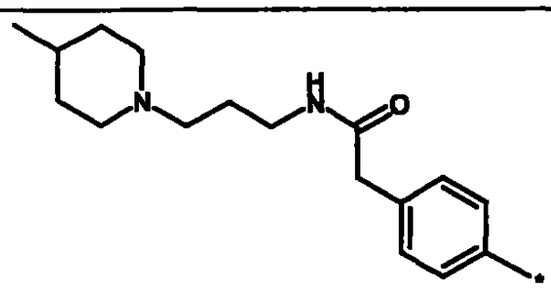
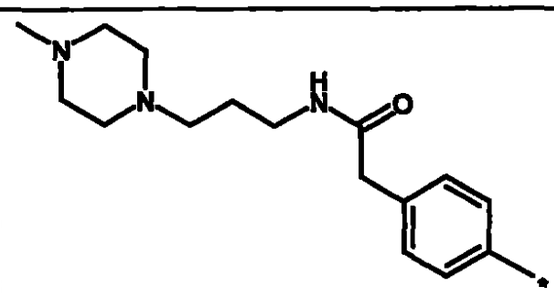
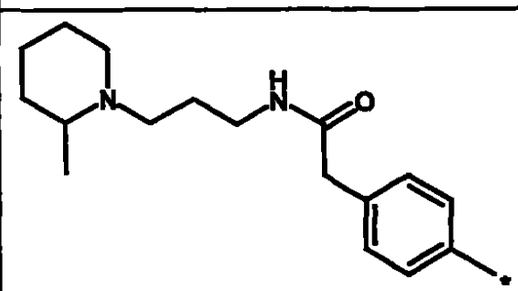
Bsp.-Nr.	R^2	Molekular-gewicht	MS (ESI) $[M+1]^+$
538		513.66	514
539		554.71	555
540		498.60	499
541		457.55	458
542		499.59	500
543		497.62	498
544		483.59	484

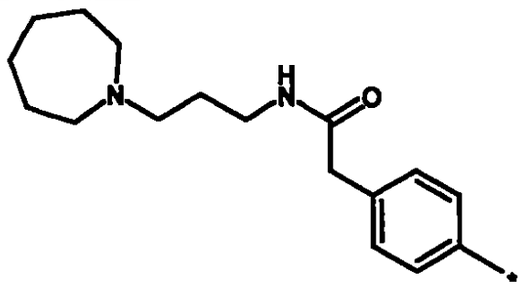
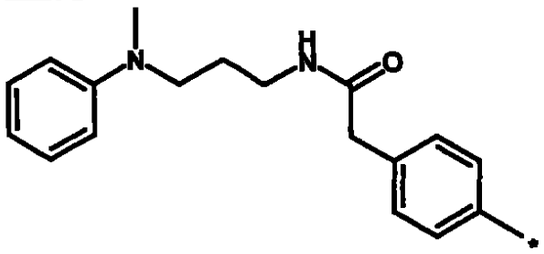
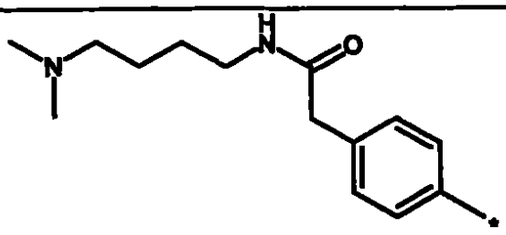
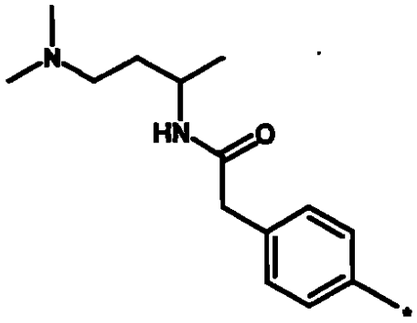
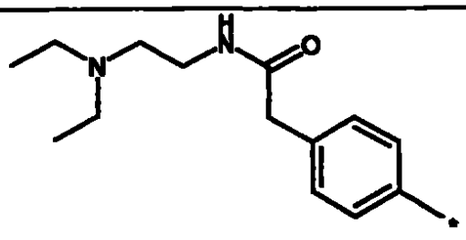
Bsp.-Nr.	R^2	Molekular-gewicht	MS (ESI) $[M+1]^+$
545		499.63	500
546		499.63	500
547		497.62	498
548		511.64	512
549		525.67	526
550		526.66	527
551		525.67	526

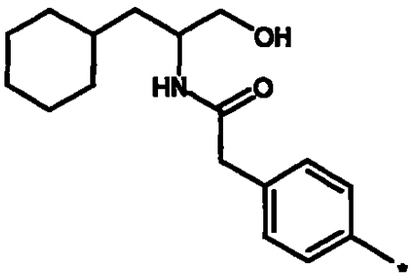
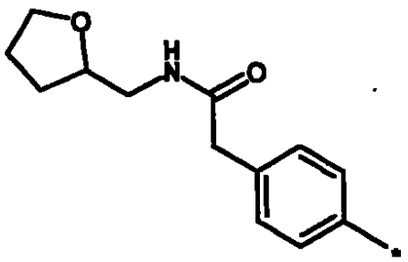
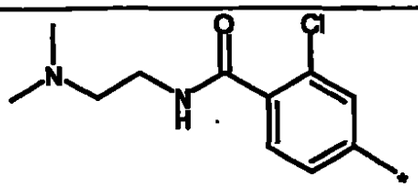
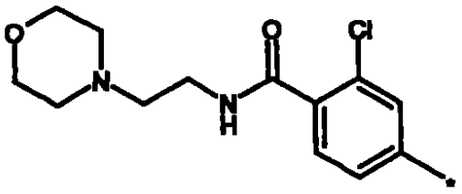
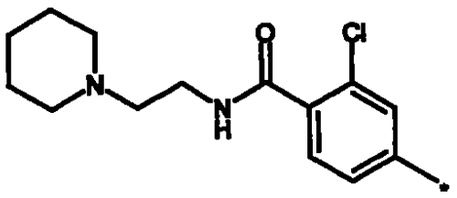
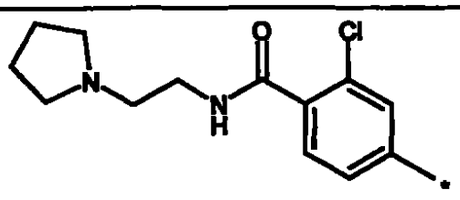
Bsp.-Nr.	R^2	Molekular-gewicht	MS (ESI) $[M+1]^+$
552		525.67	526
553		533.65	534
554		485.61	486
555		471.58	472
556		527.69	528
557		485.61	486

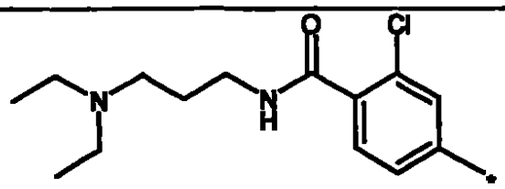
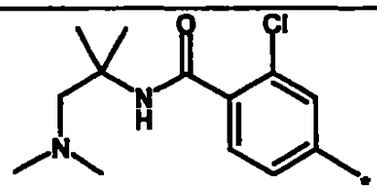
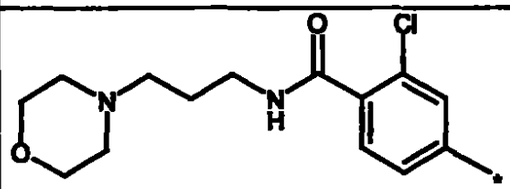
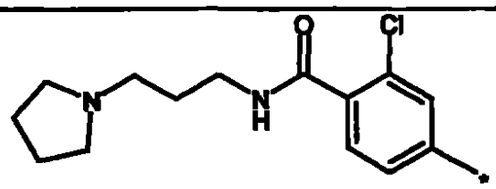
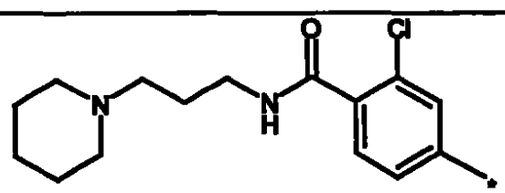
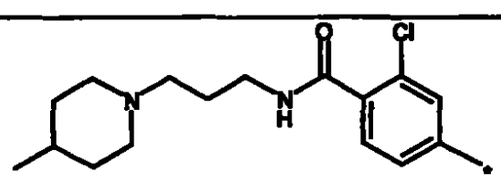
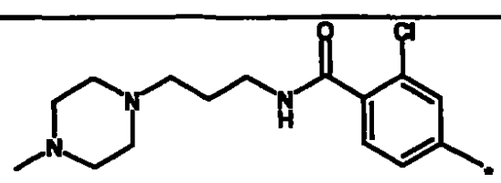
Bsp.-Nr.	R^2	Molekular-gewicht	MS (ESI) $[M+1]^+$
558		526.66	527
559		470.55	471
560		471.58	472
561		513.62	514
562		511.64	512
563		497.62	498

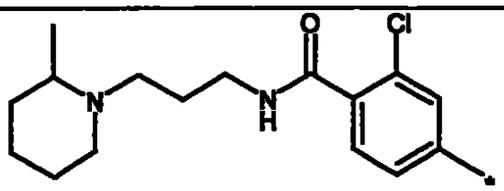
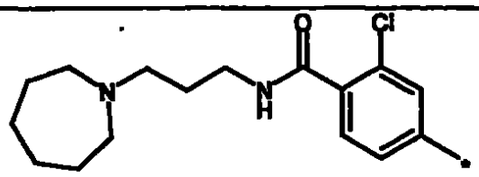
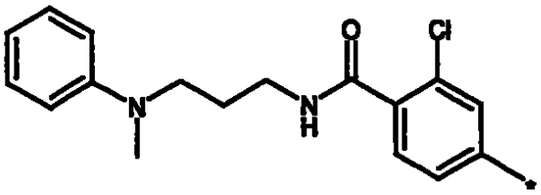
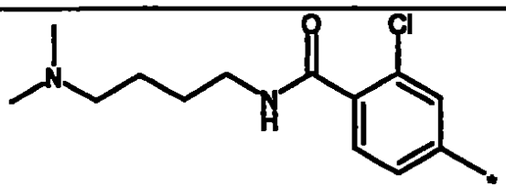
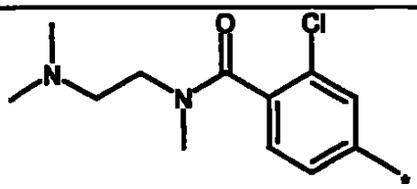
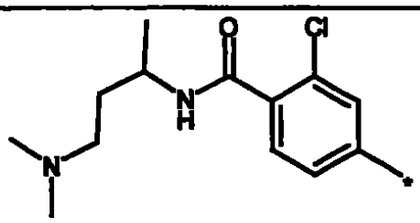
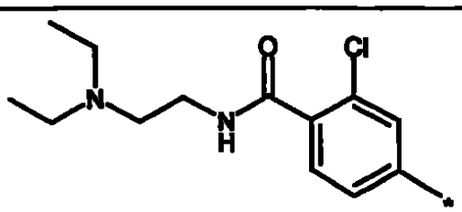
Bsp.-Nr.	R^2	Molekular-gewicht	MS (ESI) $[M+1]^+$
564		513.66	514
565		513.66	514
566		527.64	528
567		511.64	512

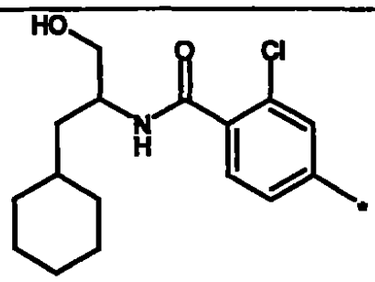
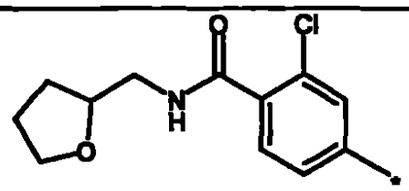
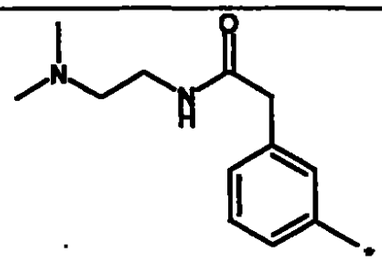
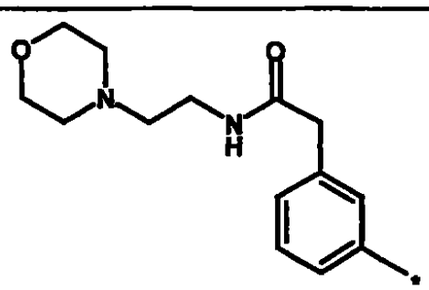
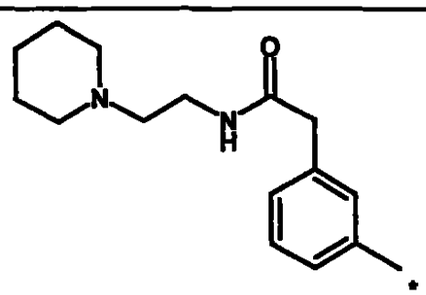
Bsp.-Nr.	R^2	Molekular-gewicht	MS (ESI) $[M+1]^+$
568		525.67	526
569		539.70	540
570		540.69	541
571		539.70	540

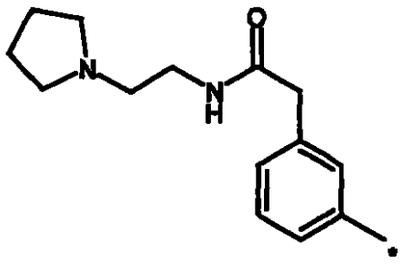
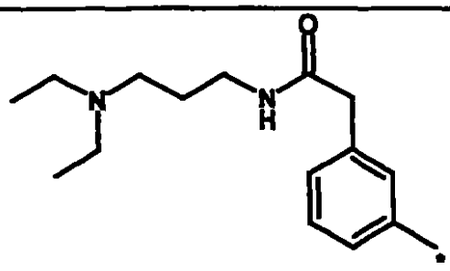
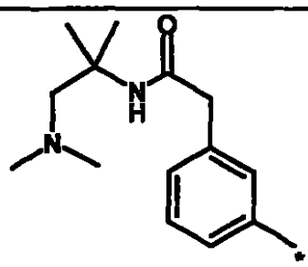
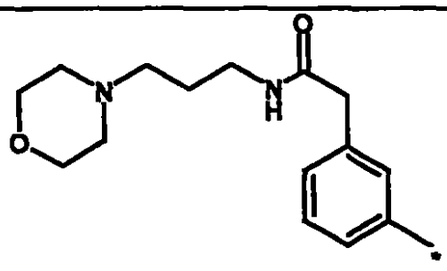
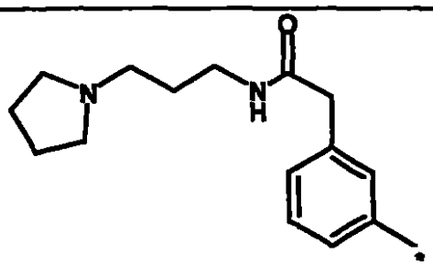
Bsp.-Nr.	R^2	Molekular-gewicht	MS (ESI) $[M+1]^+$
572		539.70	540
573		547.68	548
574		499.63	500
575		541.71	542
576		499.63	500

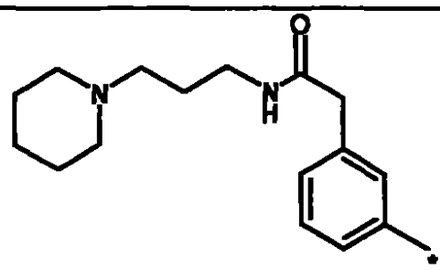
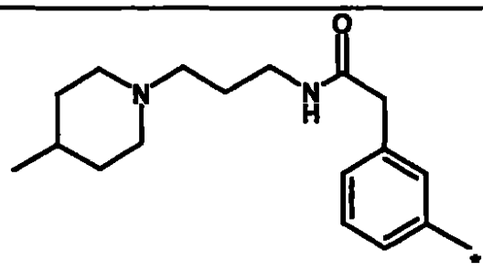
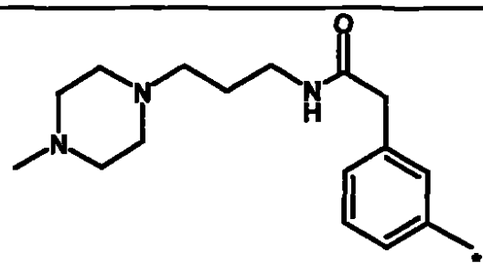
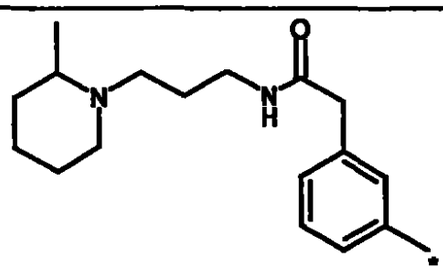
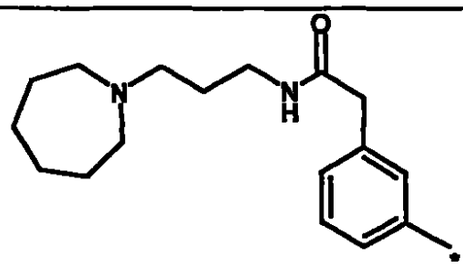
Bsp.-Nr.	R^2	Molekular-gewicht	MS (ESI) $[M+1]^+$
577		540.68	541
578		484.57	485
579		492.00	493
580		534.03	535
581		532.06	533
582		518.04	519

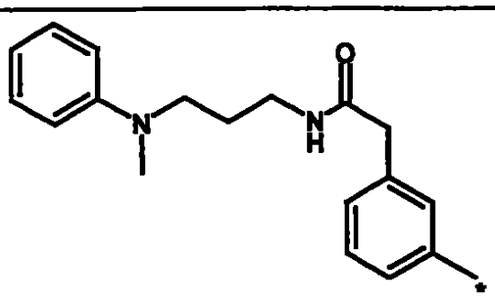
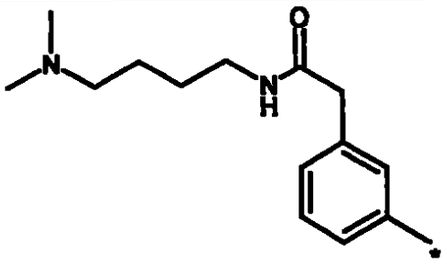
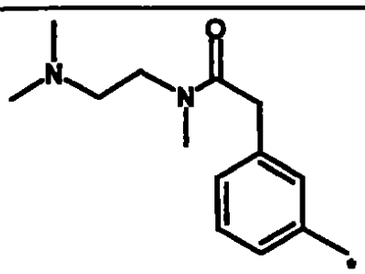
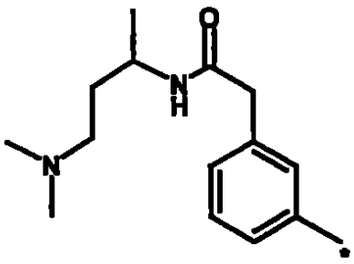
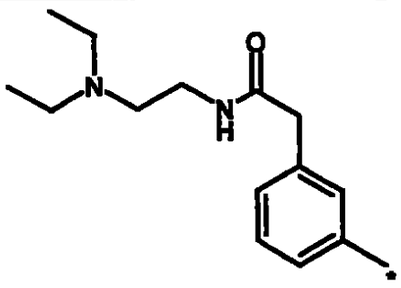
Bsp.-Nr.	R^2	Molekular-gewicht	MS (ESI) $[M+1]^+$
583		534.08	535
584		534.08	535
585		548.06	549
586		532.06	533
587		546.09	547
588		560.12	561
589		561.10	562

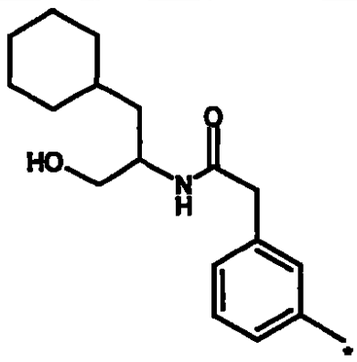
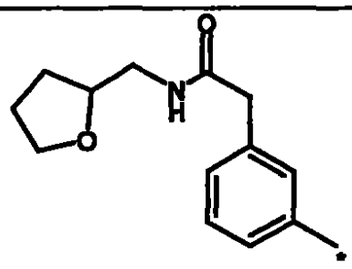
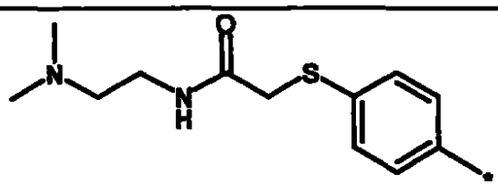
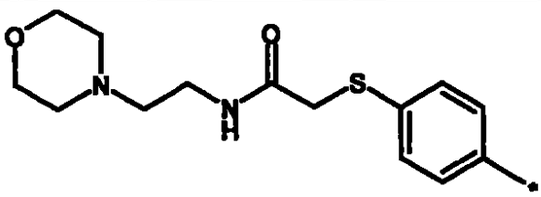
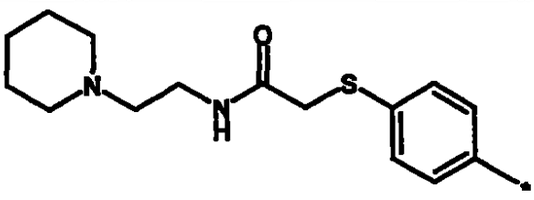
Bsp.-Nr.	R^2	Molekular-gewicht	MS (ESI) $[M+1]^+$
590		560.12	561
591		560.12	561
592		568.10	569
593		520.05	521
594		506.02	507
595		562.13	563
596		520.05	521

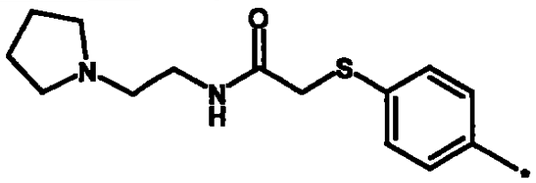
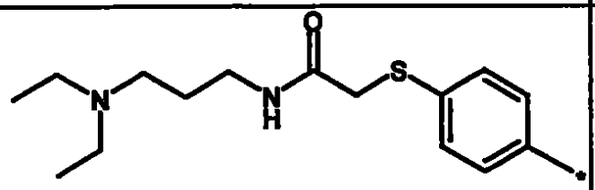
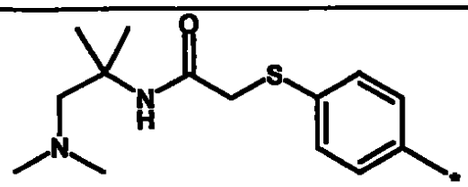
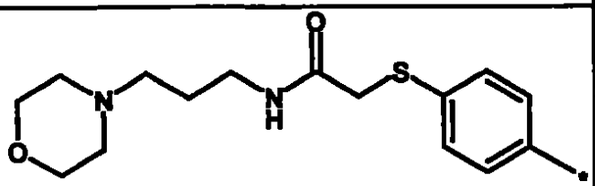
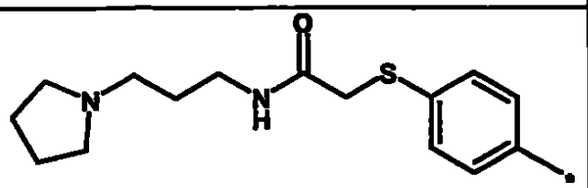
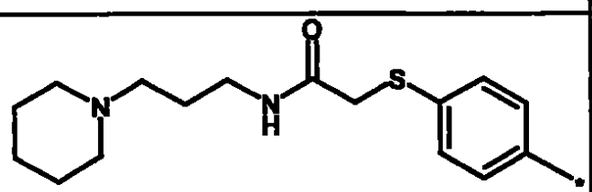
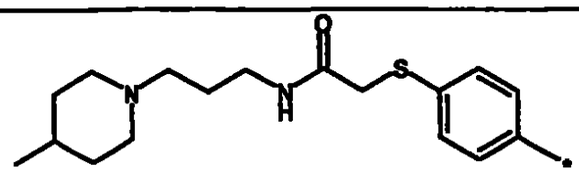
Bsp.-Nr.	R^2	Molekular-gewicht	MS (ESI) $[M+1]^+$
597		561.10	562
598		504.99	506
599		471.58	472
600		513.62	514
601		511.64	512

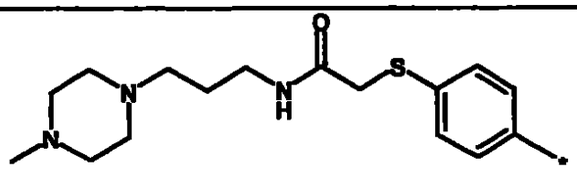
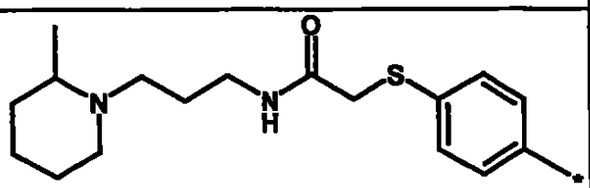
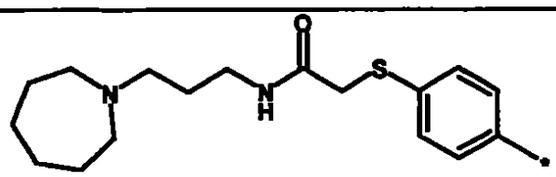
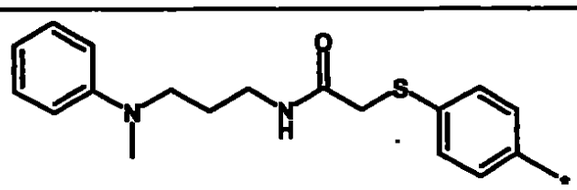
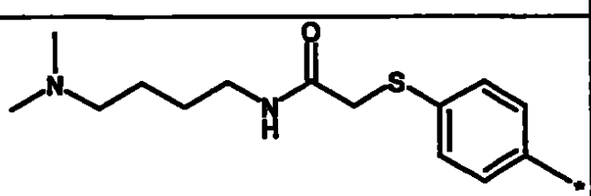
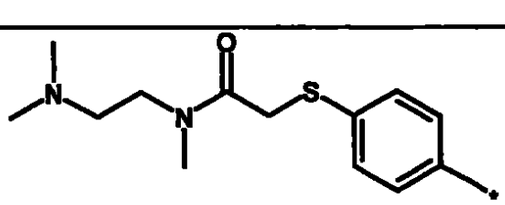
Bsp.-Nr.	R^2	Molekular-gewicht	MS (ESI) $[M+1]^+$
602		497.62	498
603		513.66	514
604		513.66	514
605		527.64	528
606		511.64	512

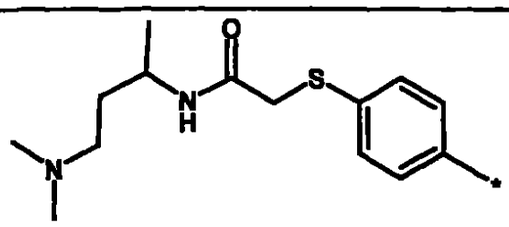
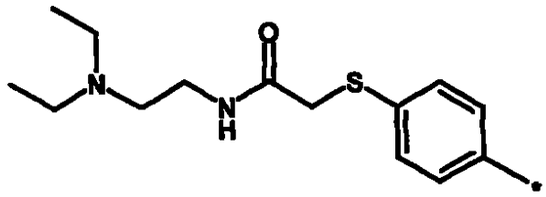
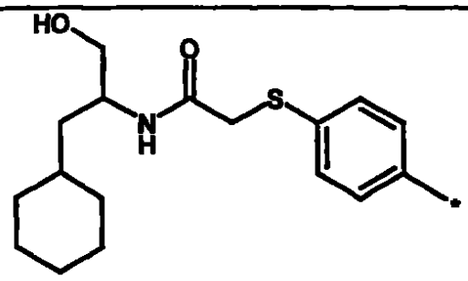
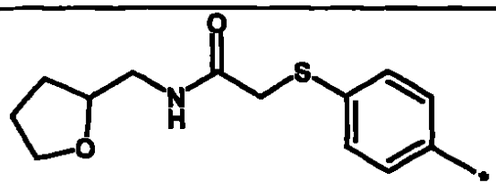
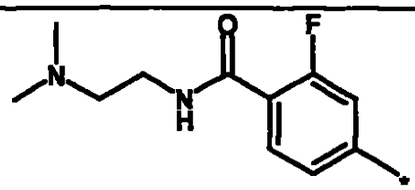
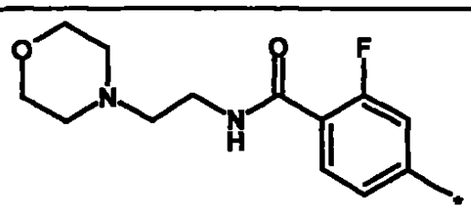
Bsp.-Nr.	R^2	Molekular-gewicht	MS (ESI) $[M+1]^+$
607		525.67	526
608		539.70	540
609		540.69	541
610		539.70	540
611		539.70	540

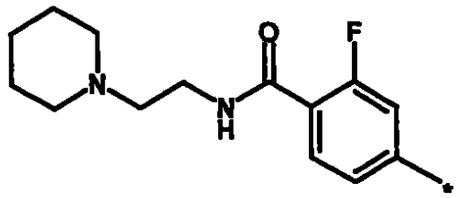
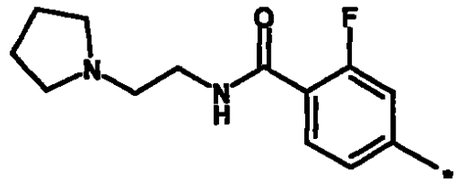
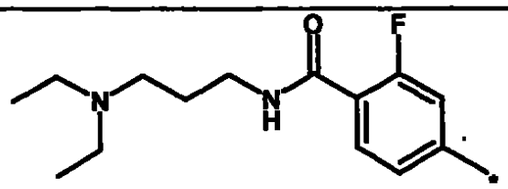
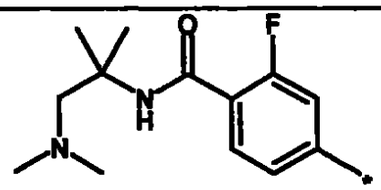
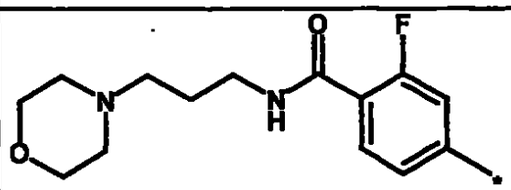
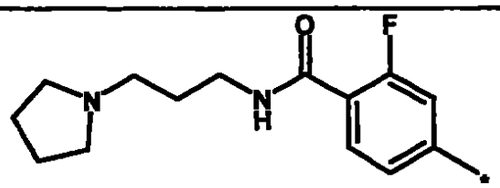
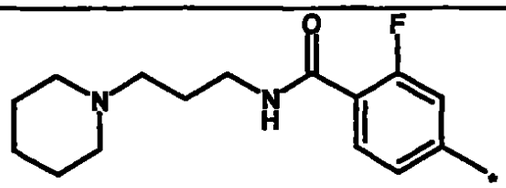
Bsp.-Nr.	R^2	Molekular-gewicht	MS (ESI) $[M+1]^+$
612		547.68	548
613		499.63	500
614		485.61	486
615		541.71	542
616		499.63	500

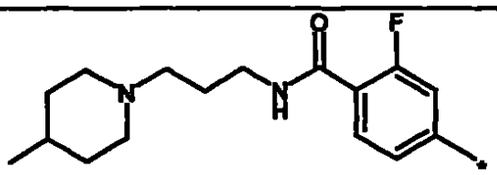
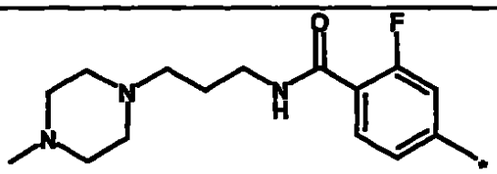
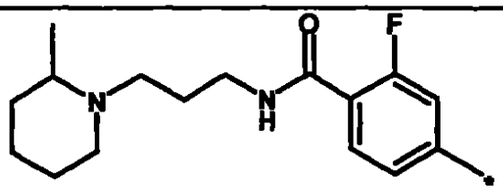
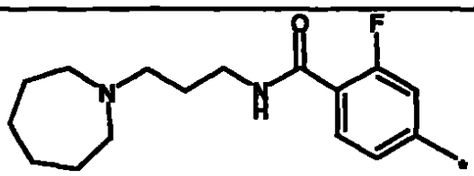
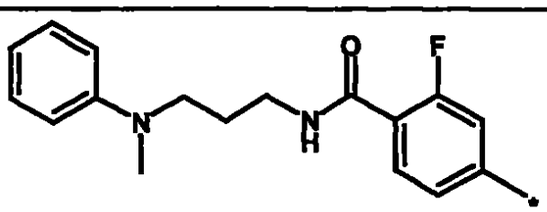
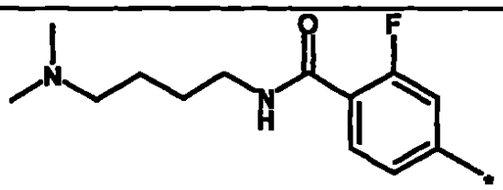
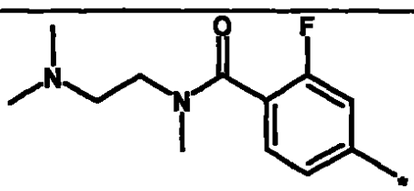
Bsp.-Nr.	R^2	Molekular-gewicht	MS (ESI) $[M+1]^+$
617		540.68	541
618		484.57	485
619		503.65	504
620		545.68	546
621		543.71	544

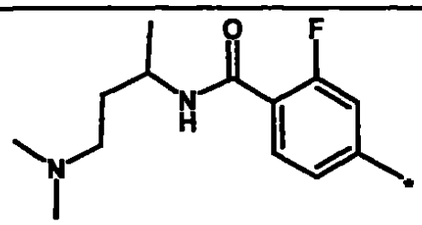
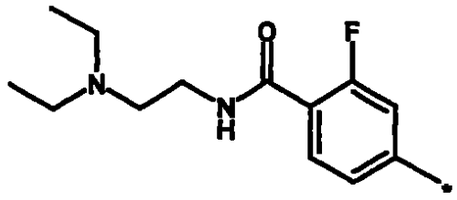
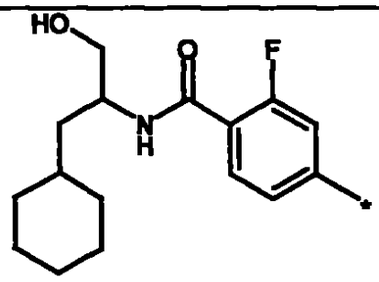
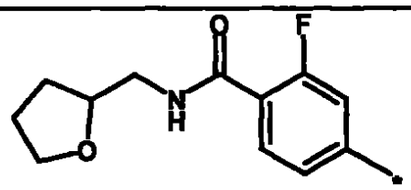
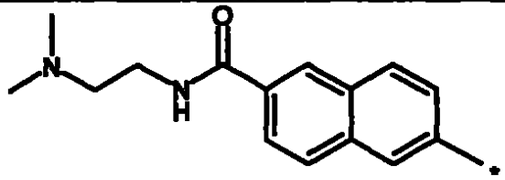
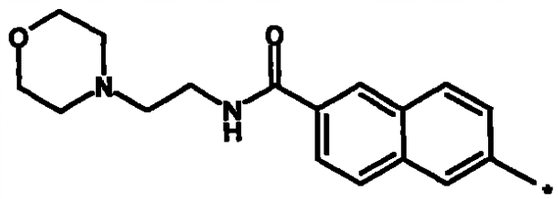
Bsp.-Nr.	R^2	Molekular-gewicht	MS (ESI) $[M+1]^+$
622		529.68	530
623		545.73	546
624		545.73	546
625		559.71	560
626		543.71	544
627		557.74	558
628		571.76	572

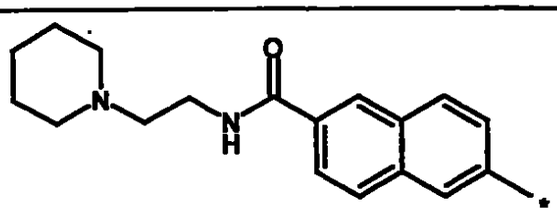
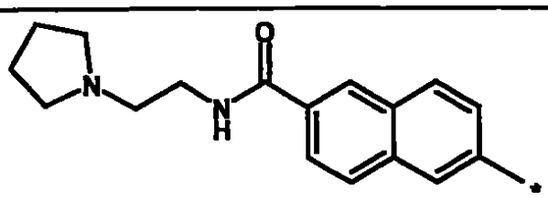
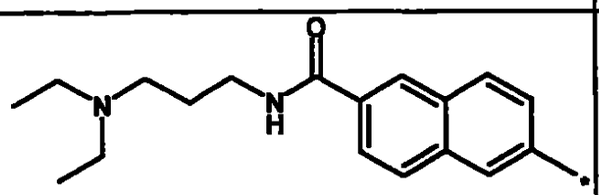
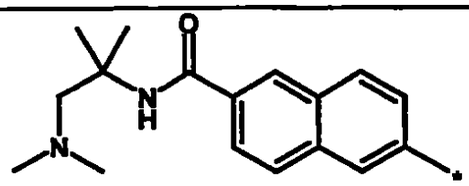
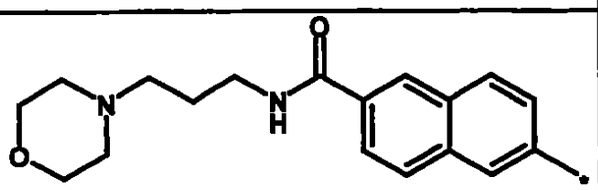
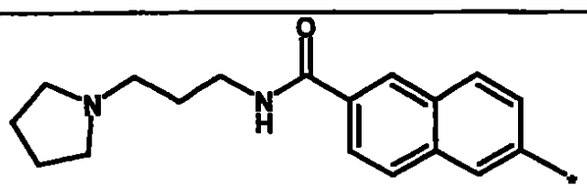
Bsp.-Nr.	R^2	Molekular-gewicht	MS (ESI) $[M+1]^+$
629		572.75	573
630		571.76	572
631		571.76	572
632		579.74	580
633		531.70	532
634		517.67	518

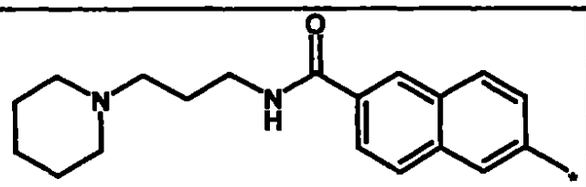
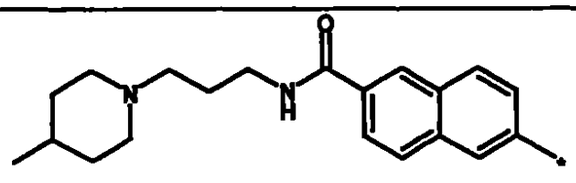
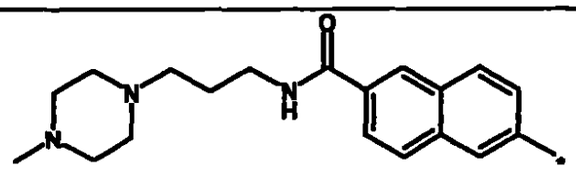
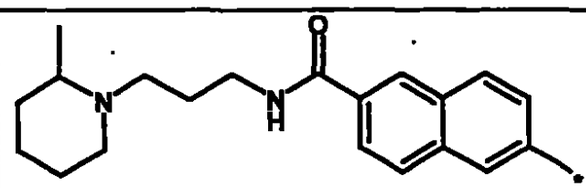
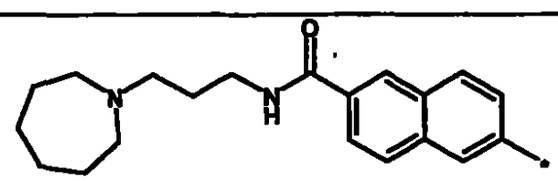
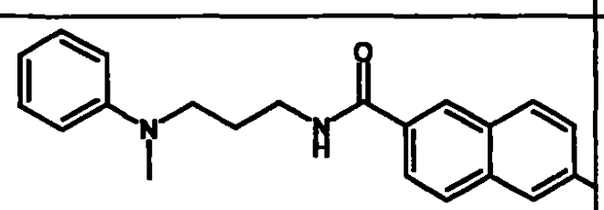
Bsp. Nr.	R^2	Molekular-gewicht	MS (ESI) $[M+1]^+$
635		573.78	574
636		531.70	532
637		572.75	573
638		516.64	517
639		475.54	476
640		517.58	518

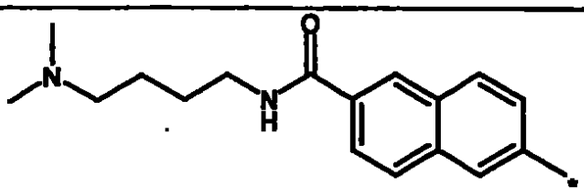
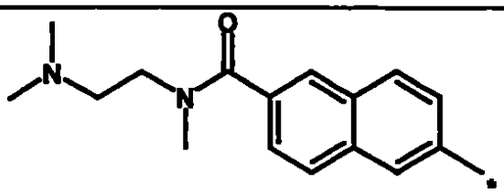
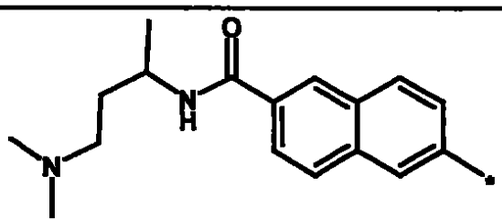
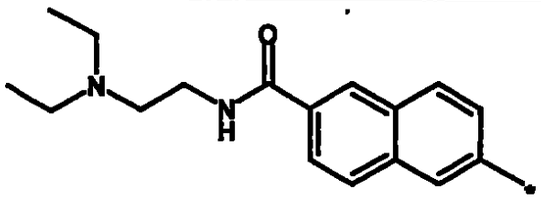
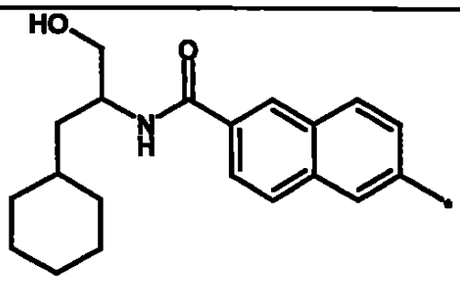
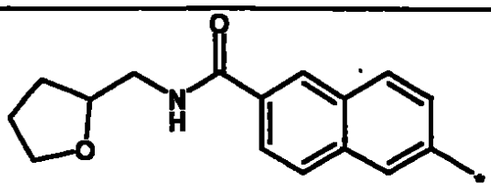
Bsp.-Nr.	R^2	Molekular-gewicht	MS (ESI) $[M+1]^+$
641		515.61	516
642		501.58	502
643		517.62	518
644		517.62	518
645		531.61	532
646		515.61	516
647		529.63	530

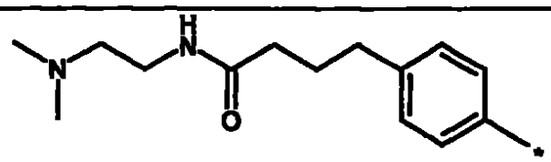
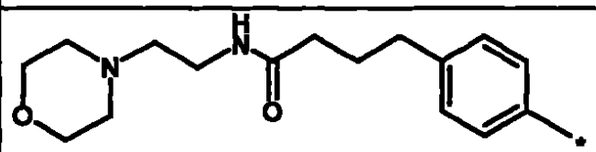
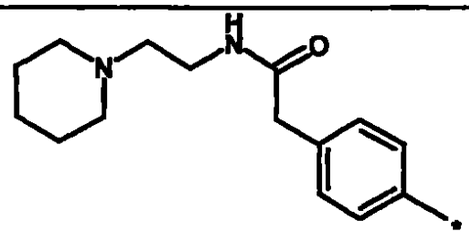
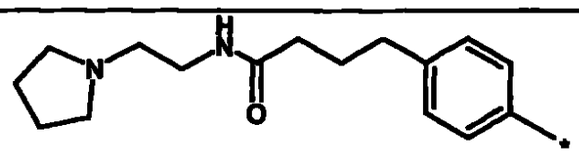
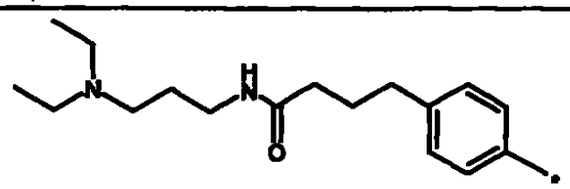
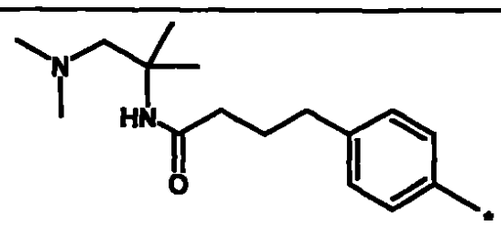
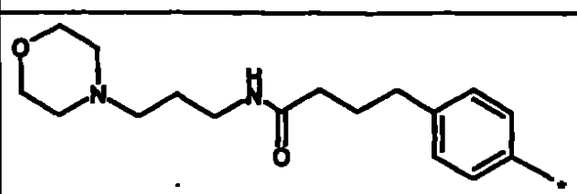
Bsp.-Nr.	R^2	Molekular-gewicht	MS (ESI) $[M+1]^+$
648		543.66	544
649		544.65	545
650		543.66	544
651		543.66	544
652		551.64	552
653		503.60	504
654		489.57	490

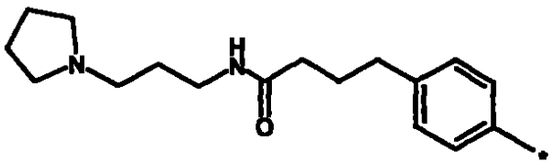
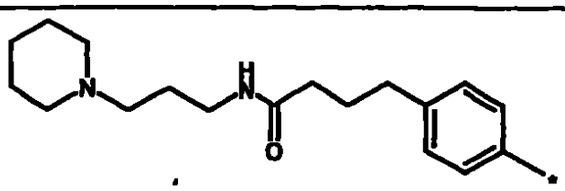
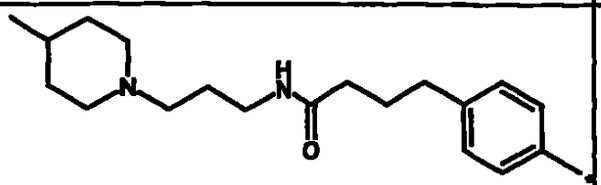
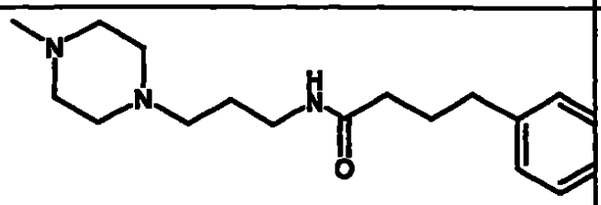
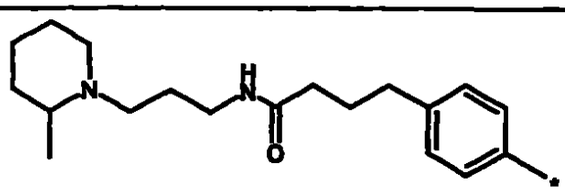
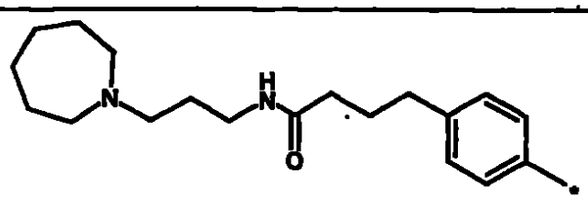
Bsp.-Nr.	R^2	Molekular-gewicht	MS (ESI) $[M+1]^+$
655		545.68	546
656		503.60	504
657		544.65	545
658		488.54	489
659		507.61	508
660		549.65	550

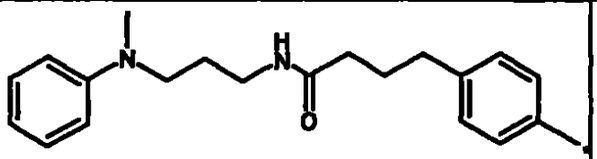
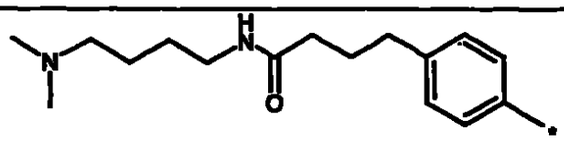
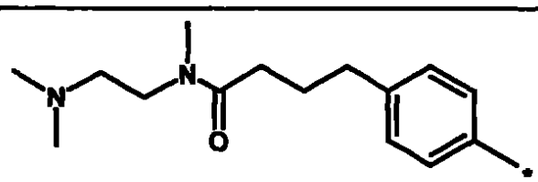
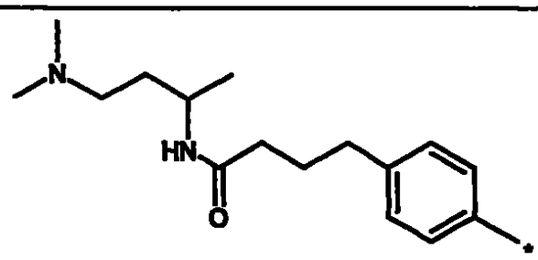
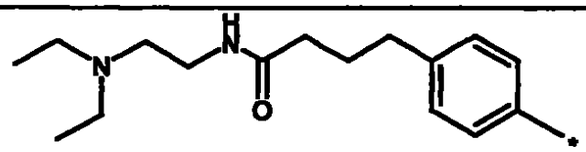
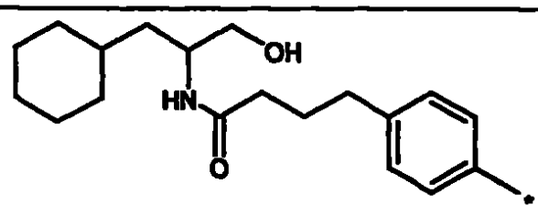
Bsp.-Nr.	R^2	Molekular-gewicht	MS (ESI) $[M+1]^+$
661		547.68	548
662		533.65	534
663		549.69	550
664		549.69	550
665		563.68	564
666		547.68	548

Bsp.-Nr.	R^2	Molekular-gewicht	MS (ESI) $[M+1]^+$
667		561.70	562
668		575.73	576
669		576.72	577
670		575.73	576
671		575.73	576
672		583.71	584

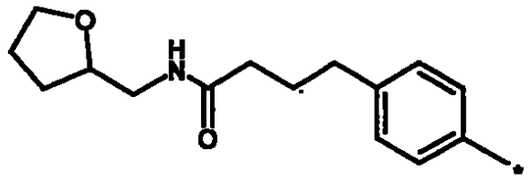
Bsp.-Nr.	R^2	Molekular-gewicht	MS (ESI) $[M+1]^+$
673		535.67	536
674		521.64	522
675		577.75	578
676		535.67	536
677		576.71	577
678		520.61	521

Bsp.-Nr.	R^2	Molekular-gewicht	MS (ESI) $[M+1]^+$
679		499.63	500
680		541.67	542
681		539.70	540
682		525.67	526
683		541.71	542
684		541.71	542
685		555.70	556

Bsp.-Nr.	R^2	Molekular-gewicht	MS (ESI) $[M+1]^+$
686		539.70	540
687		553.72	554
688		567.75	568
689		568.74	569
690		567.75	568
691		567.75	568

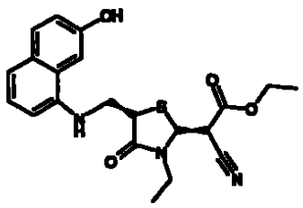
Bsp.-Nr.	R^2	Molekular-gewicht	MS (ESI) $[M+1]^+$
692		575.73	576
693		527.69	528
694		513.66	514
695		569.77	570
696		527.69	528
697		568.74	569

5

Bsp.-Nr.	R^2	Molekular-gewicht	MS (ESI) $[M+1]^+$
698		512.63	513

Beispiel 699

(E oder Z)-Cyano-{3-ethyl-5-(E/Z)-[(7-hydroxy-naphthalen-1-ylamino)-methylen]-4-oxo-thiazolidin-2-yliden}-essigsäureethylester

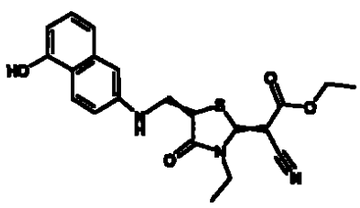


Analog zu Beispiel 1, Verfahrensvariante B, werden aus 98 mg der unter Beispiel c) beschriebenen Substanz und 52.5 mg 7-Hydroxy-1-naphthylamin 91.8 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.13 – 1.35 (6H), 4.08 – 4.39 (4H), 7.16 (1H), 7.23 – 7.38 (3H), 7.73 (1H), 7.84 (1H), 8.05 (1H), 9.99 (1H), 10.57 (1H) ppm.

Beispiel 700

(E oder Z)-Cyano-{3-ethyl-5-(E/Z)-[(5-hydroxy-naphthalen-2-ylamino)-methylen]-4-oxo-thiazolidin-2-yliden}- essigsäureethylester

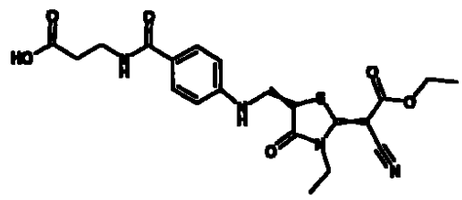


Analog zu Beispiel 1, Verfahrensvariante B, werden aus 98 mg der unter Beispiel c) beschriebenen Substanz und 47.8 mg 5-Hydroxy-2-naphthylamin 111 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.26 (3H), 1.27 (3H), 4.18 – 4.34 (4H), 6.76 (1H), 7.22 - 7.35 (2H), 7.44 (1H), 7.70 (1H), 8.10 (1H), 8.36 (1H), 10.11 (1H), 10.70 (1H) ppm.

Beispiel 701

(E oder Z)-(5-(E/Z)-[[4-(2-Carboxy-ethylcarbamoyl)-phenylamino]-methylen}-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-2-yliden)-cyanoessigsäureethylester

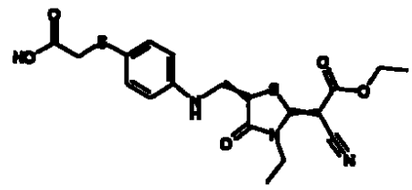


Analog zu Beispiel 1, Verfahrensvariante B, werden aus 98 mg der unter Beispiel c) beschriebenen Substanz und 68.7 mg 3-(4-Amino-benzoylamino)-propiosäure 111 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.24 (3H), 1.27 (3H), 2.46 – 2.54 (2H), 3.38 – 3.50 (2H), 4.18 – 4.31 (4H), 7.37 (2H), 7.83 (2H), 8.27 (1H), 8.46 (1H), 10.6 (breit, 2H) ppm.

Beispiel 702

(E oder Z)-(5-(E/Z)-[(4-Carboxymethylsulfanyl-phenylamino)-methylen]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-2-yliden)-cyanoessigsäureethylester

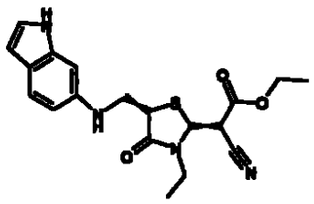


Analog zu Beispiel 1, Verfahrensvariante B, werden aus 98 mg der unter Beispiel c) beschriebenen Substanz und 60.5 mg (4-Amino-phenylsulfanyl)-ethansäure 112 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.24 (3H), 1.27 (3H), 3.74 (2H), 4.16 – 4.32 (4H), 7.25 – 7.41 (4H), 8.18 (1H), 10.54 (1H), 12.74 (1H) ppm.

[redacted]

(E oder Z)-Cyano-{3-ethyl-5-(E/Z)-[(1H-indol-6-ylamino)-methylen]-4-oxo-thiazolidin-2-yliden}- essigsäureethylester

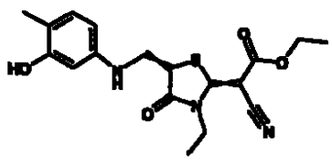


Analog zu Beispiel 1, Verfahrensvariante B, werden aus 98 mg der unter Beispiel c) beschriebenen Substanz und 43.6 mg 1H-Indol-6-ylamine 81.6 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.24 (3H), 1.26 (3H), 4.15 – 4.32 (4H), 6.42 (1H), 7.08 (1H), 7.33 – 7.43 (2H), 7.47 (1H), 8.19 (1H), 10.59 (1H), 11.14 (1H) ppm.

Beispiel 704

(E oder Z)-Cyano-{3-ethyl-5-(E/Z)-[(3-hydroxy-4-methyl-phenylamino)-methylen]-4-oxo-thiazolidin-2-yliden}- essigsäureethylester

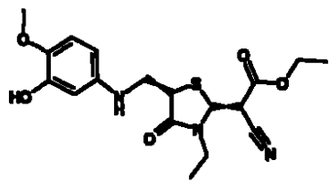


Analog zu Beispiel 1, Verfahrensvariante B, werden aus 98 mg der unter Beispiel c) beschriebenen Substanz und 40.6 mg 5-Amino-2-methyl-phenol 89.9 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.24 (3H), 1.26 (3H), 2.07 (3H), 4.16 – 4.29 (4H), 6.66 (1H), 6.71 (1H), 7.03 (1H), 8.04 (1H), 9.56 (1H), 10.49 (1H) ppm.

Beispiel 705

(E oder Z)-Cyano-{3-ethyl-5-(E/Z)-[(3-hydroxy-4-methoxy-phenylamino)-methylen]-4-oxo-thiazolidin-2-yliden}- essigsäureethylester

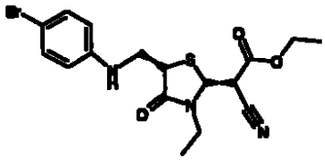


Analog zu Beispiel 1, Verfahrensvariante B, werden aus 98 mg der unter Beispiel c) beschriebenen Substanz und 46.0 mg 5-Amino-2-methoxy-phenol 88.0 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.24 (3H), 1.26 (3H), 3.75 (3H), 4.16 – 4.30 (4H), 6.67 – 6.79 (2H), 6.90 (1H), 8.02 (1H), 9.31 (1H), 10.42 (1H) ppm.

Beispiel 706

(E oder Z)-{5-(E/Z)-[(4-Brom-phenylamino)-methylen]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-2-yliden}-cyanoessigsäureethylester

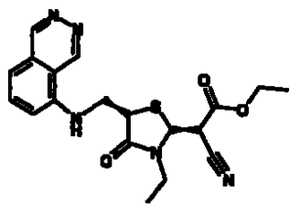


Analog zu Beispiel 1, Verfahrensvariante B, werden aus 98 mg der unter Beispiel c) beschriebenen Substanz und 56.8 mg 4-Brom-anilin 90.7 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.24 (3H), 1.26 (3H), 4.17 – 4.31 (4H), 7.29 (2H), 7.52 (2H), 8.18 (1H), 10.55 (1H) ppm.

Beispiel 707

(E oder Z)-[Cyano-[3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-(phthalazin-5-ylaminomethylen)-thiazolidin-2-yliden]- essigsäureethylester

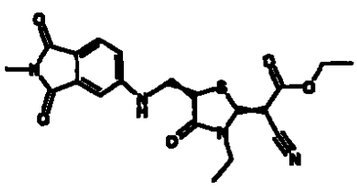


Analog zu Beispiel 1, Verfahrensvariante B, werden aus 196 mg der unter Beispiel c) beschriebenen Substanz und 106 mg Phthalazin-5-ylamin 172 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.26 (3H), 1.27 (3H), 4.17 – 4.35 (4H), 7.84 – 8.06 (3H), 8.21 (1H), 9.68 (1H), 9.94 (1H), 10.89 (1H) ppm.

Beispiel 708

(E oder Z)-[Cyano-[3-ethyl-5-[(2-methyl-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-(E/Z)-ylamino)-methylen]-4-oxo-thiazolidin-2-yliden}- essigsäureethylester

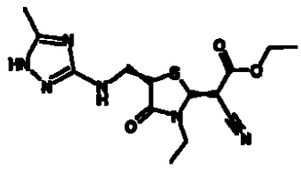


Analog zu Beispiel 1, Verfahrensvariante B, werden aus 98.0 mg der unter Beispiel c) beschriebenen Substanz und 58.0 mg 4-Amino-N-methylphthalimid 108 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.26 (3H), 1.28 (3H), 3.05 (3H), 4.16 – 4.37 (4H), 7.67 (1H), 7.72 (1H), 7.79 (1H), 8.29 (1H), 10.57 (1H) ppm.

Beispiel 709

(E oder Z)-[Cyano-{3-ethyl-5-(E/Z)-[(5-methyl-1H-[1,2,4]triazol-3-ylamino)-methylen]-4-oxo-thiazolidin-2-yliden}- essigsäureethylester

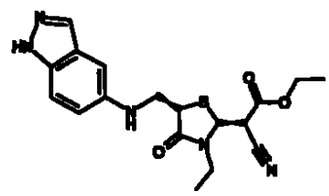


Analog zu Beispiel 1, Verfahrensvariante B, werden aus 98.0 mg der unter Beispiel c) beschriebenen Substanz und 32.4 mg 3-Amino-5-methyl-1,2,4-triazol 95.0 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.23 (3H), 1.26 (3H), 2.33 (3H), 4.23 (4H), 8.30 (1H), 11.31 (1H), 13.39 (1H) ppm.

Beispiel 710

(E oder Z)-[Cyano-{3-ethyl-5-(E/Z)-[(1H-indazol-5-ylamino)-methylen]-4-oxo-thiazolidin-2-yliden}- essigsäureethylester

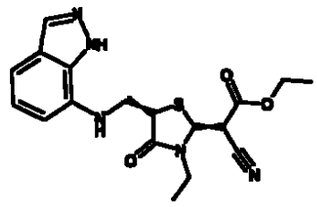


Analog zu Beispiel 1, Verfahrensvariante B, werden aus 98.0 mg der unter Beispiel c) beschriebenen Substanz und 43.9 mg 5-Aminoindazol 101 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.25 (3H), 1.26 (3H), 4.23 (2H), 4.25 (2H), 7.37 (1H), 7.55 (1H), 7.68 (1H), 8.04 (1H), 8.23 (1H), 10.62 (1H), 13.09 (1H) ppm.

Beispi l 711

(E oder Z)-[Cyano-{3-ethyl-5-(E/Z)-[(1H-indazol-7-ylamino)-methylen]-4-oxo-thiazolidin-2-yliden}- essigsäureethylester

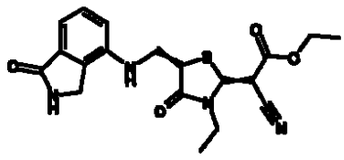


Analog zu Beispiel 1, Verfahrensvariante B, werden aus 148.2 mg der unter Beispiel c) beschriebenen Substanz und 146.5 mg 7-Aminoindazol 64.0 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.25 (3H), 1.26 (3H), 4.14 – 4.35 (4H), 6.99 – 7.18 (1H), 7.31 (1H), 7.44 – 7.63 (1H), 8.07 – 8.30 (2H), 10.20 (1H), 13.04 (1H) ppm.

Beispiel 712

(E oder Z)-Cyano-{3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-[(1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-ylamino)-methylen]-thiazolidin-2-yliden}- essigsäureethylester

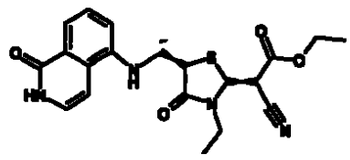


Analog zu Beispiel 1, Verfahrensvariante B, werden aus 101 mg der unter Beispiel c) beschriebenen Substanz und 200 mg 4-Amino-2,3-dihydro-isoindol-1-on 214 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.15 (3H), 1.17 (3H), 4.04 – 4.22 (4H), 4.38 (2H), 7.31 – 7.44 (3H), 8.07 (1H), 8.56 (1H), 10.26 (1H) ppm.

Beispiel 713

(E oder Z)-Cyano-{3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-[(1-oxo-1,2-dihydro-isoquinolin-5-ylamino)-methylen]-thiazolidin-2-yliden}-essigsäureethylester

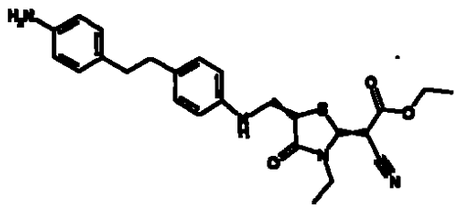


Analog zu Beispiel 1, Verfahrensvariante B, werden aus 111 mg der unter Beispiel c) beschriebenen Substanz und 204 mg 5-Amino-2H-isoquinolin-1-on 284 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.23 (3H), 1.25 (3H), 4.13 – 4.30 (4H), 6.74 (1H), 7.26 (1H), 7.43 – 7.63 (2H), 8.00 – 8.11 (2H), 10.50 (1H), 11.41 (1H) ppm.

Beispiel 714

(E oder Z)-[[5-(E/Z)-({4-[2-(4-Amino-phenyl)-ethyl]-phenylamino}-methylen)-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-2-yliden]-cyanoessigsäureethylester

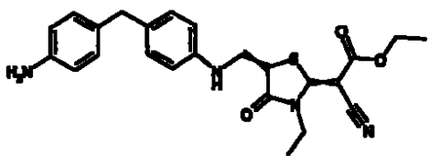


Analog zu Beispiel 1, Verfahrensvariante B, werden aus 296 mg der unter Beispiel c) beschriebenen Substanz und 212 mg 4,4'-Ethylendianilin 178 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.24 (3H), 1.26 (3H), 2.71 (4H), 4.14 – 4.32 (4H), 4.82 (2H), 6.47 (2H), 6.85 (2H), 7.10 – 7.25 (4H), 8.18 (1H), 10.51 (1H) ppm.

Beispiel 715

(E oder Z)-[(5-(E/Z)-{[4-(4-Amino-benzyl)-phenylamino]-methylen}-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-2-yliden)-cyanoessigsäureethylester

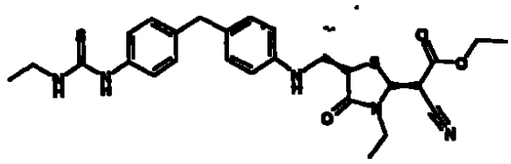


Analog zu Beispiel 1, Verfahrensvariante B, werden aus 980 mg der unter Beispiel c) beschriebenen Substanz und 654 mg Bis-(4-Aminophenyl)-methan 1.24 g Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.24 (3H), 1.27 (3H), 3.70 (2H), 4.15 – 4.30 (4H), 4.88 (2H), 6.49 (2H), 6.86 (2H), 7.16 (2H), 7.24 (2H), 8.15 (1H), 10.52 (1H) ppm.

Beispiel 716

(E oder Z)-[Cyano-[3-ethyl-5-(E/Z)-({4-[4-(3-ethyl-thioureido)-benzyl]-phenylamino}-methylen)-4-oxo-thiazolidin-2-yliden]-essigsäureethylester

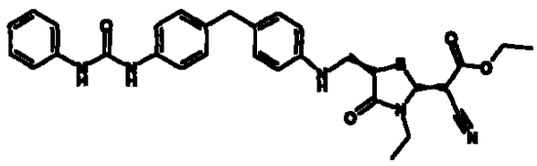


Zu einer Lösung von 89.7 mg der in Beispiel 715 hergestellten Verbindung in 0.1 ml DMSO gibt man 17.5 µl Ethylisothiocyanat und rührt 18 Stunden bei 25°C. Anschließend versetzt man mit 8 ml Ethanol, erwärmt auf 50°C, filtriert über eine G4-Fritte und wäscht mit Ethanol nach. Nach dem Trocknen im Vakuum erhält man 66.0 mg des gewünschten Produkts.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.09 (3H), 1.24 (3H), 1.26 (3H), 3.46 (2H), 3.87 (2H), 4.15 – 4.30 (4H), 7.08 – 7.34 (8H), 7.66 (1H), 8.17 (1H), 9.36 (1H), 10.52 (1H) ppm.

Beispiel 717

(E oder Z)-[Cyano-[3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-({4-[4-(3-phenyl-ureido)-benzyl]-phenylamino}-methylen)-thiazolidin-2-yliden]- essigsäureethylester

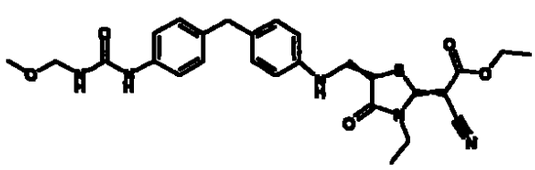


Analog zu Beispiel 716 werden aus 89.7 mg der unter Beispiel 715 beschriebenen Substanz und 21.7 µl Phenylisocyanat 92.0 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.24 (3H), 1.26 (3H) 3.85 (2H), 4.16 – 4.30 (4H), 6.95 (1H), 7.13 (2H), 7.17 – 7.32 (6H), 7.36 (2H), 7.43 (2H), 8.17 (1H), 8.59 (2H), 10.53 (1H) ppm.

Beispiel 718

(E oder Z)-[Cyano-[3-ethyl-5-(E/Z)-({4-[4-(3-methoxymethyl-ureido)-benzyl]-phenylamino}-methylen)-4-oxo-thiazolidin-2-yliden]- essigsäureethylester

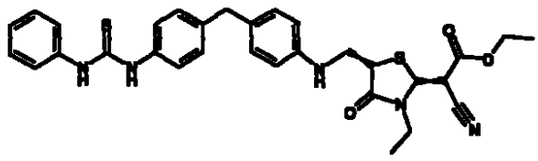


Analog zu Beispiel 716 werden aus 89.7 mg der unter Beispiel 715 beschriebenen Substanz und 17.4 µl Methoxymethylisocyanat 85.0 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.24 (3H), 1.26 (3H), 3.18 (3H), 3.82 (2H), 4.16 – 4.29 (4H), 4.50 (2H), 6.91 (1H), 7.09 (2H), 7.18 (2H), 7.24 (2H), 7.32 (2H), 8.16 (1H), 8.56 (1H), 10.52 (1H) ppm.

Beispiel 719

(E oder Z)-[Cyano-[3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-({4-[4-(3-phenyl-thioureido)-benzyl]-phenylamino}-methylen)-thiazolidin-2-yliden]- essigsäureethylester

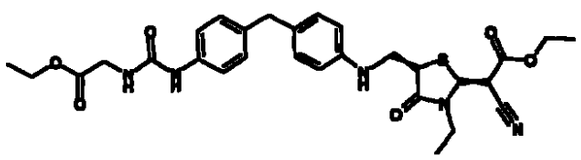


Analog zu Beispiel 716 werden aus 89.7 mg der unter Beispiel 715 beschriebenen Substanz und 24.0 µl Phenylisothiocyanat 91.0 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.24 (3H), 1.26 (3H), 3.88 (2H), 4.17 – 4.30 (4H), 7.14 (1H), 7.15 – 7.41 (9H), 7.46 (2H), 8.17 (1H), 9.73 (2H), 10.53 (1H) ppm.

Beispiel 720

(E oder Z)-[Cyano-[5-(E/Z)-({4-[4-(3-ethoxycarbonylmethyl-ureido)-benzyl]-phenylamino}-methylen)-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-2-yliden]- essigsäure-ethylester

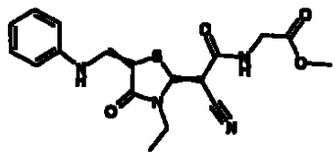


Analog zu Beispiel 716 werden aus 89.7 mg der unter Beispiel 715 beschriebenen Substanz und 23.0 µl Isocyanatoessigsäureethylester 106 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.24 (6H), 1.26 (3H), 3.78 – 3.89 (4H), 4.10 (2H), 4.17 – 4.30 (4H), 6.39 (1H), 7.07 (2H), 7.18 (2H), 7.24 (2H), 7.30 (2H), 8.17 (1H), 8.71 (1H), 10.51 (1H) ppm.

Beispiel 721

(E oder Z)-[2-Cyano-2-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-acetylamino]- essigsäureethylester

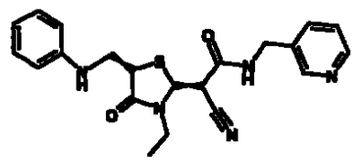


60.0 mg der in Referenzbeispiel x hergestellten Säure werden in 0.75 ml Dimethylformamid gelöst, mit 67.1 mg TBTU und 21.1 mg Triethylamin und 30 Minuten bei 25°C gerührt. Dann gibt man 26.2 mg Glycinmethylester Hydrochlorid zu und rührt für 20 Stunden bei 25°C. Es wird mit 200 ml Essigester verdünnt, einmal mit 20 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und einmal mit 20 ml gesättigter Natriumchlorig-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Filtration wird im Vakkum eingeengt. Das erhaltene Rohprodukt wird durch Dickschicht-Chromatographie mit Hexan/Essigester 1:1 gereinigt. Man erhält auf diese Weise 25.1 mg des gewünschten Produkts.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.26 (3H), 3.65 (3H), 3.91 (2H), 4.24 (2H), 7.07 (1H), 7.26 – 7.40 (4H), 8.06 (1H), 8.12 (1H), 10.34 (1H) ppm.

Beispiel 722

(E oder Z)-[2-Cyano-2-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-N-pyridin-3-ylmethyl-acetamid

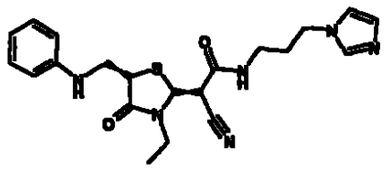


Analog zu Beispiel 721 werden aus 60 mg der unter Beispiel xx) beschriebenen Säure und 22.6 mg 3-Picolylamin 47.3 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.25 (3H), 4.23 (2H), 4.38 (2H), 7.07 (1H), 7.24 – 7.39 (4H), 7.43 (1H), 7.80 (1H), 8.09 (1H), 8.43 (1H), 8.49 (1H), 8.58 (1H), 10.29 (1H) ppm.

Beispiel 723

(E der Z)-[2-Cyano-2-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-N-(3-imidazol-1-yl-propyl)-acetamid

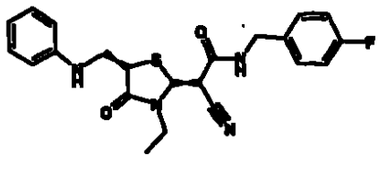


Analog zu Beispiel 721 werden aus 60 mg der unter Beispiel xx) beschriebenen Säure und 26.2 mg 1-(3-Aminopropyl)-imidazol 34.1 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.25 (3H), 1.93 (2H), 3.17 (2H), 3.97 (2H), 4.23 (2H), 6.90 (1H), 7.05 (1H), 7.20 (1H), 7.24 – 7.39 (4H), 7.66 (1H), 7.78 (1H), 8.11 (1H), 10.31 (1H) ppm.

Beispiel 724

(E oder Z)-[2-Cyano-2-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-N-(4-fluoro-benzyl)-acetamid

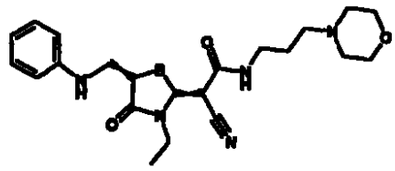


Analog zu Beispiel 721 werden aus 100 mg der unter Beispiel xx) beschriebenen Säure und 43.6 mg 4-Fluorbenzylamin 122.3 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.24 (3H), 4.23 (2H), 4.32 (2H), 7.06 (1H), 7.15 (2H), 7.25 – 7.42 (6H), 8.09 (1H), 8.34 (1H), 10.29 (1H) ppm.

Beispiel 725

(E oder Z)-[2-Cyano-2-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-N-(3-morpholin-4-yl-propyl)-acetamid

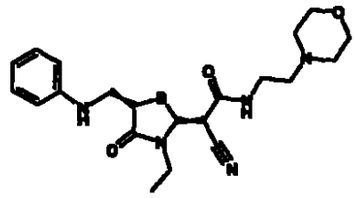


Analog zu Beispiel 721 werden aus 60 mg der unter Beispiel xx) beschriebenen Säure und 30.1 mg 4-(3-Aminopropyl)-morpholin 34.9 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.24 (3H), 1.64 (2H), 2.27 – 2.39 (6H), 3.25 (2H), 3.61 (4H), 4.22 (2H), 7.05 (1H), 7.22 – 7.39 (4H), 7.76 (1H), 8.10 (1H), 10.30 (1H) ppm.

Beispiel 726

(E oder Z)-[2-Cyano-2-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-N-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-acetamid

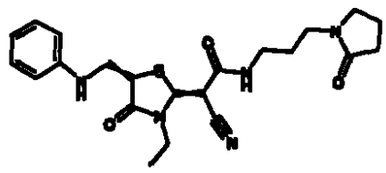


Analog zu Beispiel 721 werden aus 60 mg der unter Beispiel xx) beschriebenen Säure und 37.2 mg 4-(2-Aminoethyl)-morpholin 37.2 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.24 (3H), 2.35 – 2.47 (6H), 3.30 (2H), 3.57 (4H), 4.22 (2H), 7.06 (1H), 7.24 – 7.40 (4H), 7.54 (1H), 8.10 (1H), 10.31 (1H) ppm.

Beispiel 727

(E oder Z)-[2-Cyano-2-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)- N-[3-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-propyl]-acetamid

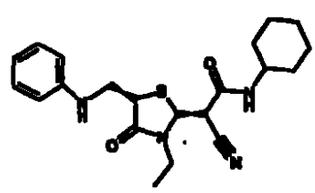


Analog zu Beispiel 721 werden aus 60 mg der unter Beispiel xx) beschriebenen Säure und 29.6 mg 1-(3-Aminopropyl)-2-pyrrolidinon 36.7 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.24 (3H), 1.65 (2H), 1.93 (2H), 2.23 (2H), 3.08 – 3.23 (4H), 3.28 – 3.38 (2H), 4.22 (2H), 7.05 (1H), 7.22 – 7.38 (4H), 7.66 (1H), 8.11 (1H), 10.30 (1H) ppm.

Beispiel 728

(E oder Z)-[2-Cyano-N-cyclohexyl-2-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylamino-methylen-thiazolidin-2-yliden)-acetamid

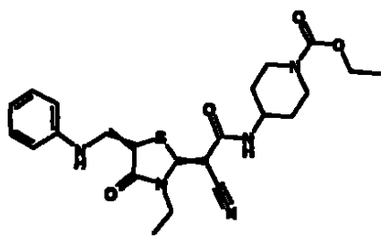


Analog zu Beispiel 721 werden aus 60 mg der unter Beispiel xx) beschriebenen Säure und 21.1 mg Cyclohexylamin 24.4 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.24 (3H), 1.25 – 1.80 (10H), 3.56 – 3.72 (1H), 4.22 (2H), 6.87 (1H), 7.07 (1H), 7.18 – 7.40 (4H), 8.08 (1H), 10.27 (1H) ppm.

Beispiel 729

(E oder Z)-[4-[2-Cyano-2-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-acetylamino]-piperidin-1-carbonsäureethylester

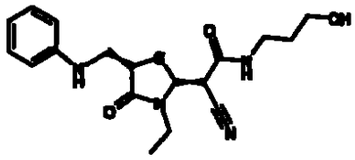


Analog zu Beispiel 721 werden aus 60 mg der unter Beispiel xx) beschriebenen Säure und 36.0 mg 4-Aminopiperidin-1-carbonsäureethylester 41.2 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.19 (3H), 1.24 (3H), 1.50 (2H), 1.65 – 1.80 (2H), 2.85 (2H), 3.84 (1H), 3.96 (2H), 4.04 (2H), 4.22 (2H), 7.05 (1H), 7.19 – 7.43 (5H), 8.11 (1H), 10.29 (1H) ppm.

Beispiel 730

(E oder Z)-[2-Cyano-2-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-N-(3-hydroxy-propyl)-acetamid

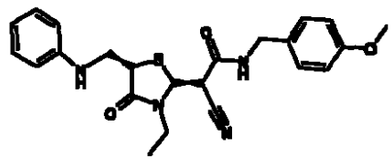


Analog zu Beispiel 721 werden aus 100 mg der unter Beispiel xx) beschriebenen Säure und 26.2 mg 3-Amino-1-propanol 61.6 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.23 (3H), 1.63 (2H), 3.36 (2H), 3.46 (2H), 4.23 (2H), 4.53 (1H), 7.05 (1H), 7.20 – 7.38 (4H), 7.62 (1H), 8.10 (1H), 10.29 (1H) ppm.

Beispiel 731

(E oder Z)-[2-Cyano-2-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-N-(4-methoxy-benzyl)-acetamid

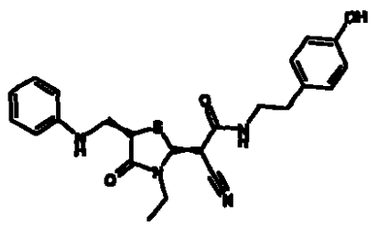


Analog zu Beispiel 721 werden aus 80.0 mg der unter Beispiel xx) beschriebenen Säure und 38.3 mg 4-Methoxybenzylamin 35.7 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.23 (3H), 3.73 (3H), 4.22 (2H), 4.27 (2H), 6.88 (2H), 7.04 (1H), 7.20 – 7.37 (6H), 8.06 – 8.23 (2H), 10.28 (1H) ppm.

Beispiel 732

(E oder Z)-[2-Cyano-2-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-N-[2-(4-hydroxy-phenyl)-ethyl]-acetamid

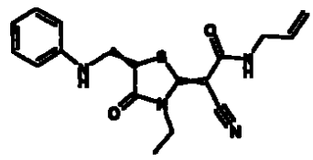


Analog zu Beispiel 721 werden aus 80.0 mg der unter Beispiel xx) beschriebenen Säure und 38.3 mg 2-(4-Hydroxyphenyl)-ethylamin 19.4 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.24 (3H), 2.67 (2H), 3.32 (2H), 4.21 (2H), 6.70 (2H), 6.88 (1H), 7.01 (2H), 7.13 - 7.38 (5H), 8.15 (1H), 9.18 (1H), 10.32 (1H) ppm.

Beispiel 733

(E oder Z)-[N-Allyl-2-cyano-2-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-acetamid

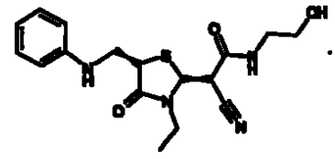


Analog zu Beispiel 721 werden aus 80.0 mg der unter Beispiel xx) beschriebenen Säure und 16.0 mg Allylamin 65.3 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.24 (3H), 3.79 (2H), 4.22 (2H), 5.06 (1H), 5.12 (1H), 5.84 (1H), 7.03 (1H), 7.19 – 7.37 (4H), 7.65 – 7.76 (1H), 8.12 (1H), 10.29 (1H) ppm.

Beispiel 734

(E oder Z)-[2-Cyano-2-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-N-(2-hydroxy-ethyl)-acetamid

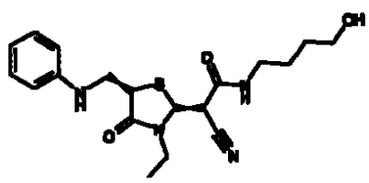


Analog zu Beispiel 721 werden aus 80.0 mg der unter Beispiel xx) beschriebenen Säure und 17.1 mg Ethanolamin 15.1 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.22 (3H), 3.25 (2H), 3.46 (2H), 4.21 (2H), 4.73 (1H), 7.00 (1H), 7.10 – 7.39 (5H), 8.16 (1H), 10.32 (1H) ppm.

Beispiel 735

(E oder Z)-[2-Cyano-2-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-N-(4-hydroxy-butyl)-acetamid

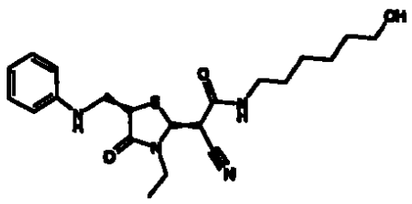


Analog zu Beispiel 721 werden aus 80.0 mg der unter Beispiel xx) beschriebenen Säure und 24.9 mg 4-Amino-1-butanol 57.9 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.22 (3H), 1.37 – 1.56 (4H), 3.17 (2H), 3.40 (2H), 4.21 (2H), 4.39 (1H), 7.01 (1H), 7.12 – 7.39 (5H), 8.15 (1H), 10.27 (1H) ppm.

Beispiel 736

(E oder Z)-[2-Cyano-2-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-N-(6-hydroxy-hexyl)-acetamid

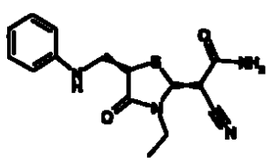


Analog zu Beispiel 721 werden aus 80.0 mg der unter Beispiel xx) beschriebenen Säure und 32.7 mg 4-Amino-1-hexanol 10.7 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.16 – 1.53 (11H), 3.15 (2H), 3.38 (2H), 4.21 (2H), 4.34 (1H), 6.87 (1H), 7.01 (1H), 7.14 – 7.40 (4H), 8.13 (1H), 10.28 (1H) ppm.

Beispiel 737

(E oder Z)-[2-Cyano-2-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-acetamid

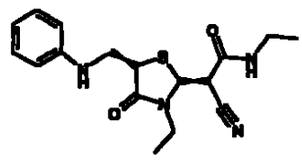


Analog zu Beispiel 721 werden aus 100 mg der unter Beispiel xx) beschriebenen Säure und 0.1 ml einer ca. 7M Lösung von Ammoniak in Methanol 73.1 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.24 (3H), 4.22 (2H), 7.05 (1H), 7.09 – 7.40 (6H), 8.10 (1H), 10.34 (1H) ppm.

Beispiel 738

(E oder Z)-[N-Ethyl-2-cyano-2-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-acetamid

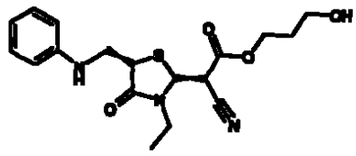


Analog zu Beispiel 721 werden aus 200 mg der unter Beispiel xx) beschriebenen Säure und 0.35 ml einer 2M Lösung von Ethylamin in THF 144 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.07 (3H), 1.23 (3H), 3.21 (2H), 4.22 (2H), 7.06 (1H), 7.22 – 7.40 (4H), 7.66 (1H), 8.10 (1H), 10.28 (1H) ppm.

Beispiel 739

(E oder Z)-[Cyano-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-essigsäure-3-hydroxy-propylester

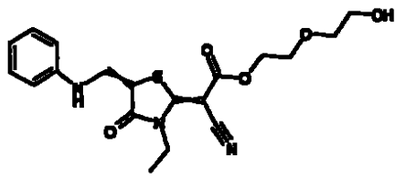


100 mg der in Referenzbeispiel x hergestellten Säure werden in 1.25 ml Dimethylformamid gelöst, mit 112 mg TBTU, 34.5 µl Triethylamin, 10 mg 4-N,N-Dimethylaminopyridin und 50.6 µl 1,3-Propandiol versetzt und 4 Stunden zwischen 60 und 90°C und 16 Stunden bei 25°C gerührt. Es wird mit 70 ml Essigester verdünnt, einmal mit 10 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung, einmal mit 10 ml 1N Schwefelsäure und einmal mit 10 ml Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Filtration wird im Vakkum eingeengt. Das erhaltene Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel und Hexan / 0-100% Essigester / 0-20% Ethanol gereinigt. Man erhält auf diese Weise 29.8 mg des gewünschten Produkts.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.25 (3H), 1.79 (2H), 3.52 (2H), 4.19 – 4.31 (4H), 4.57 (1H), 7.10 (1H), 7.29 – 7.41 (4H), 8.21 (1H), 10.55 (1H) ppm.

Beispiel 740

(E oder Z)-[Cyano-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-essigsäure-2-(2-hydroxy-ethoxy)-ethylester

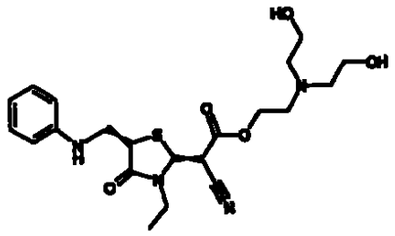


Analog zu Beispiel 739 werden aus 100 mg der unter Beispiel xx) beschriebenen Säure und 66.0 µl Diethylenglykol 59.6 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.25 (3H), 3.46 – 3.54 (4H), 3.69 (2H), 4.20 – 4.35 (4H), 4.62 (1H), 7.10 (1H), 7.29 – 7.41 (4H), 8.22 (1H), 10.55 (1H) ppm.

Beispiel 741

(E oder Z)-[Cyano-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylene-thiazolidin-2-yliden)-essigsäure-2-[bis-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-ethylester

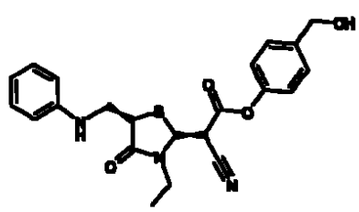


Analog zu Beispiel 739 werden aus 100 mg der unter Beispiel xx) beschriebenen Säure und 139 µl Triethanolamin 17.9 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.25 (3H), 2.63 (4H), 2.83 (2H), 3.44 (4H), 4.17 – 4.41 (6H), 7.06 – 7.15 (1H), 7.25 – 7.42 (4H), 8.17 – 8.26 (1H), 10.48 – 10.62 (1H) ppm.

Beispiel 742

(E der Z)-[Cyano-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-essigsäure-4-hydroxymethyl-phenylester

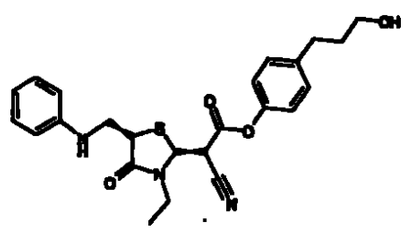


Analog zu Beispiel 739 werden aus 100 mg der unter Beispiel xx) beschriebenen Säure und 86.9 mg 4-Hydroxybenzylakohol 47.1 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.30 (3H), 4.32 (2H), 4.52 (2H), 5.25 (1H), 7.09 (1H), 7.16 (2H), 7.23 – 7.44 (6H), 8.27 (1H), 10.66 (1H) ppm.

Beispiel 743

(E oder Z)-[Cyano-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-essigsäure-4-(3-hydroxy-propyl)-phenylester

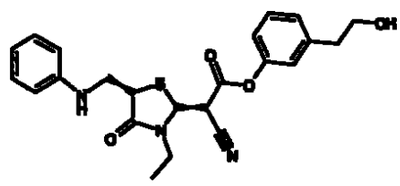


Analog zu Beispiel 739 werden aus 100 mg der unter Beispiel xx) beschriebenen Säure und 106.5 mg 3-(4-Hydroxyphenyl)propanol 51.3 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.31 (3H), 1.73 (2H), 2.64 (2H), 3.43 (2H), 4.32 (2H), 4.49 (1H), 7.07 – 7.16 (3H), 7.26 (2H), 7.30 – 7.43 (4H), 8.21 – 8.30 (1H), 10.60 – 10.70 (1H) ppm.

Beispiel 744

(E oder Z)-[Cyano-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-essigsäure-3-(2-hydroxy-ethyl)-phenylester

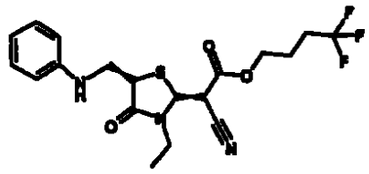


Analog zu Beispiel 739 werden aus 100 mg der unter Beispiel xx) beschriebenen Säure und 89.3 µl 2-(3-Hydroxyphenyl)ethanol 32.8 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.31 (3H), 2.76 (2H), 3.63 (2H), 4.32 (2H), 4.67 (1H), 7.01 – 7.18 (4H), 7.23 – 7.43 (5H), 8.22 – 8.31 (1H), 10.61 – 10.69 (1H) ppm.

Beispiel 745

(E oder Z)-[Cyano-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-essigsäure-4,4,4-trifluorbutylester

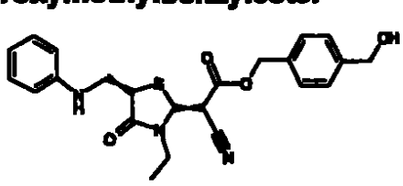


Analog zu Beispiel 739 werden aus 100 mg der unter Beispiel xx) beschriebenen Säure und 34.5 µl 4,4,4,-Trifluorbutanol 28.0 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.25 (3H), 1.90 (2H), 2.38 (2H), 4.18 – 4.33 (4H), 7.11 (1H), 7.28 – 7.44 (5H), 8.21 (1H), 10.56 (1H) ppm.

Beispiel 746

(E oder Z)-Cyano-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-essigsäure-4-hydroxymethylbenzylester

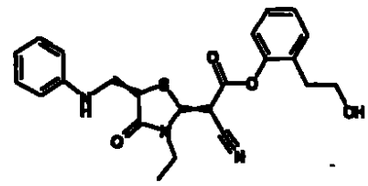


Analog zu Beispiel 739 werden aus 100 mg der unter Beispiel xx) beschriebenen Säure und 96.7 mg 1,4-Benzoldimethanol 39.4 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.24 (3H), 4.25 (2H), 4.49 (2H), 5.20 (1H), 5.25 (2H), 7.11 (1H), 7.26 – 7.44 (8H), 8.21 (1H), 10.55 (1H) ppm.

Beispiel 747

(E oder Z)-Cyano-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-essigsäure-2-(2-hydroxy-ethyl)-phenylester

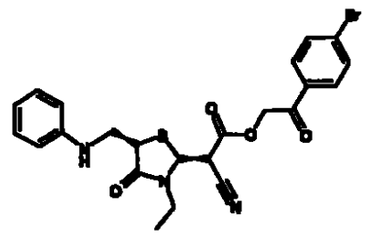


Analog zu Beispiel 739 werden aus 100 mg der unter Beispiel xx) beschriebenen Säure und 83.7 µl 2-(Hydroxyphenyl)-ethanol 32.0 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.32 (3H), 2.69 (2H), 3.61 (2H), 4.32 (2H), 4.68 (1H), 7.02 – 7.44 (9H), 8.26 (1H), 10.65 (1H) ppm.

Beispiel 748

(E oder Z)-[Cyano-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-essigsäure-2-(4-brom-phenyl)-2-oxo-ethylester



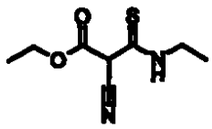
300 mg der in Referenzbeispiel x hergestellten Säure werden in einer Mischung aus 3 ml Acton und 0.9 ml DMSO gelöst und mit 73.8 mg Lithiumcarbonat und 277.6 mg 2,4'-Dibromacetophenon versetzt. Nach 18 Stunden Rühren bei 25°C wird mit 200 ml Essigester verdünnt und zweimal mit je 20 ml halbkonzentrierter Natriumchloriod-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Filtration wird im Vakkum eingeengt. Das erhaltene Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel und Hexan / 0-40% Essigester gereinigt. Man erhält auf diese Weise 278.4 mg des gewünschten Produkts.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.25 (3H), 4.26 (2H), 5.59 (2H), 7.08 (1H), 7.13 – 7.48 (4H), 7.63 – 8.05 (4H), 8.24 (1H), 10.56 (1H) ppm.

Herstellung der Zwischenverbindungen, die vorzugsweise zur Herstellung der erfindungsgemäßen Thiazolidinone verwendet werden können:

Beispiel a)

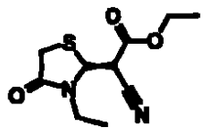
Cyano-ethylthiocarbamoyl-essigsäureethylester



Zu einer Mischung aus 5 g Cyanessigsäureethylester und 5 ml Triethylamin werden bei 25°C 4,25 ml Ethylisothiocyanat addiert. Anschließend läßt man 6 Stunden bei 50°C nachrühren. Danach wird das Reaktionsgemisch im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird in Ethanol aufgenommen und auf 150 ml eiskalte 1 normale Salzsäure gegossen. Man läßt 3 Stunden bei 25°C nachrühren und filtriert dann den Rückstand ab. Der erhaltene Feststoff wird mit Wasser nachgewaschen. Es werden 7 g Produkt erhalten.

Beispiel b)

(E oder Z)-Cyan-(3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-2-yliden)-essigsäureethylester

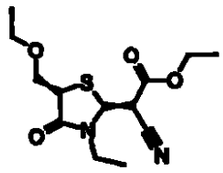


7,82 g der unter Beispiel a) beschriebenen Verbindung werden in 100 ml Tetrahydrofuran gelöst. Man addiert langsam eine Lösung von 3,9 ml Bromacetylchlorid und läßt 8 Stunden bei 25°C nachrühren. Dann wird das Reaktionsgemisch auf gesättigte wäßrige Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen. Man läßt 1 Stunde nachrühren und extrahiert anschließend mit Ethylacetat. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Das erhaltene Rohprodukt wird aus einem Gemisch von Ethylacetat/ Diisopropylester umkristallisiert. Es werden 7,7 g Produkt erhalten.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,36 (6H); 3,70 (2H); 4,32 (4H) ppm.

Beispiel c)

(E oder Z)-Cyano-(5-(E/Z)-ethoxymethylen-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-2-yliden)- essigsäureethylester

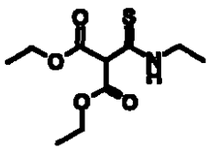


Eine Mischung aus 1,54 g der unter Beispiel b) beschriebenen Substanz, 2,5 ml Triethylorthoformiat und 3,5 ml Essigsäureanhydrid werden 8 Stunden unter Rückfluß gekocht. Anschließend wird das Reaktionsgemisch auf Eiswasser gegossen. Man läßt 3 Stunden nachrühren und filtriert dann den Rückstand ab. Der erhaltene Feststoff wird mit Wasser nachgewaschen. Man erhält 1,28 g Produkt.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ =1,38 (9H); 4,20-4,40 (6H); 7,72 (1H) ppm.

Beispiel d)

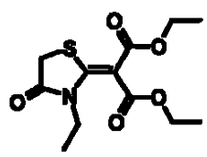
2-Ethylthiocarbamoyl-malonsäurediethylester



Analog zu Beispiel a) werden aus 6 g Malonsäurediethylester, 5,7 ml Triethylamin und 4,9 ml Ethylisothiocyanat 8,5 g Produkt erhalten.



2-(3-Ethyl-4-oxo-thiazolidin-2-yliden)-malonsäurediethylester

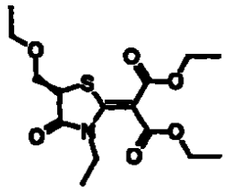


Analog zu Beispiel b) werden aus 12,5 g der unter Beispiel d) beschriebenen Substanz und 5 ml Bromacetylchlorid in Tetrahydrofuran 10,2 g Produkt erhalten.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,16 (3H); 1,25 (3H); 1,31 (3H); 3,66 (2H); 3,76 (2H); 4,20-4,35 (4H) ppm.

Beispiel f)

2-(5-(E/Z)-Ethoxymethylen-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-2-yliden)-malonsäurediethylester

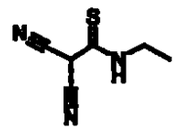


Analog zu Beispiel c) werden aus 1,8 g der unter Beispiel e) beschriebenen Verbindung, 2,5 ml Triethylorthoformiat und 3,5 ml Essigsäureanhydrid 1,3 g Produkt erhalten.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,15-1,40 (12H); 3,75 (2H); 4,20-4,45 (6H); 7,75 (1H) ppm.

Beispiel g)

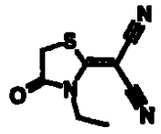
2,2-Dicyano-*N*-ethyl-thioacetamid



Analog zu Beispiel a) werden aus 20 g Malonsäuredinitril, 20 ml Triethylamin und 17 ml Ethylisothiocyanat 31,8 g Produkt erhalten.

Beispiel h)

2-(3-Ethyl-4-oxo-thiazolidin-2-yliden)-malononitril

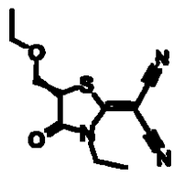


Analog zu Beispiel b) werden aus 8,73 g der unter Beispiel g) beschriebenen Substanz und 4,8 ml Bromacetylchlorid in Tetrahydrofuran 8,1 g Produkt erhalten.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,36 (3H); 4,00 (2H); 4,19 (2H) ppm.

Beispiel i)

2-(5-(E/Z)-Ethoxymethylen-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-2-yliden)-malononitril

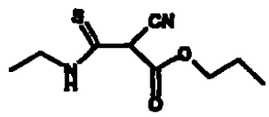


Analog zu Beispiel c) werden aus 3,4 g der unter Beispiel h) beschriebenen Verbindung, 6,9 ml Triethylorthoformiat und 9,6 ml Essigsäureanhydrid 3,4 g Produkt erhalten.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,31 (3H); 1,39 (3H); 4,18-4,35 (4H); 7,81 (1H) ppm.

Beispiel j)

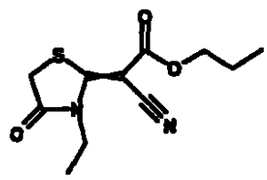
Cyano-ethylthiocarbamoyl-essigsäurepropylester



Analog zu Beispiel a) werden aus 3,5 g Cyanessigsäurepropylester, 3,5 ml Triethylamin und 2,55 ml Ethylisothiocyanat 5,6 g Produkt erhalten.

Beispiel k)

(E der Z)-Cyano-(3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-2-yliden)-essigsäurepropylester

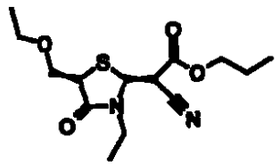


Analog zu Beispiel b) werden aus 7 g der unter 1) beschriebenen Verbindung und 2,7 ml Bromacetylchlorid in 100 ml Tetrahydrofuran 4,95 g Produkt erhalten.

1H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,00 (3H); 1,37 (3H); 1,73 (2H); 3,69 (2H); 4,20 (2H); 4,31 (2H) ppm.

[redacted]eispiel l)

(E oder Z)-Cyano-(5-(E/Z)-ethoxymethylen-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-2-yliden)-essigsäurepropylester

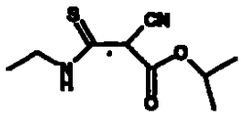


Analog zu Beispiel c) werden aus 4,95 g der unter 2) beschriebenen Verbindung, 7,45 ml Triethylorthoformiat und 10 ml Essigsäureanhydrid 4,26 g Produkt erhalten.

1H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,99 (3H); 1,30-1,45 (6H); 1,75 (2H); 4,15-4,30 (4H); 4,38 (2H); 7,71 (1H) ppm.

Beispiel m)

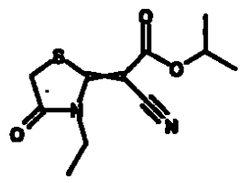
Cyano-ethylthiocarbamoyl-essigsäureisopropylester



Analog zu Beispiel a) werden aus 4 g Cyanessigsäureisopropylester, 4 ml Triethylamin und 3 ml Ethylisothiocyanat 6,7 g Produkt erhalten.

Beispiel n)

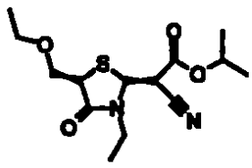
(E oder Z)-Cyano-(3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-2-yliden)-essigsäureisopropylester



Analog zu Beispiel b) werden aus 6,7 g der unter 1) beschriebenen Verbindung und 3,15 ml Bromacetylchlorid in 100 ml Tetrahydrofuran 6,18 g Produkt erhalten.
1H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,28-1,40 (9H); 3,70 (2H); 4,30 (2H); 5,13 (1H) ppm.

Beispiel o)

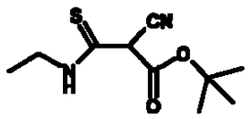
(E oder Z)-Cyano-(5-(E/Z)-ethoxymethylen-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-2-yliden)-essigsäureisopropylester



Analog zu Beispiel c) werden aus 2 g der unter 2) beschriebenen Verbindung, 3 ml Triethylorthoformiat und 4,3 ml Essigsäureanhydrid 1,77 g Produkt erhalten.
1H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,25-1,45 (12H); 4,23 (2H); 4,37 (2H); 5,12 (1H); 7,70 (1H) ppm.

Beispiel p)

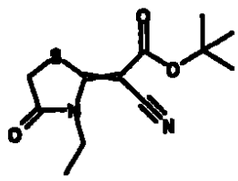
Cyano-ethylthiocarbamoyl-essigsäure-*tert*-butylester



Analog zu Beispiel a) werden aus 5 g Cyanessigsäuretert.butylester, 5,6 ml Triethylamin und 5 ml Ethylisothiocyanat 8 g Produkt erhalten.

Beispiel q)

(E oder Z)-Cyano-(3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-2-yliden)-essigsäure-*tert*-butylester

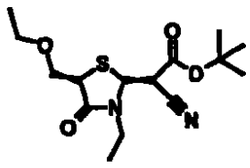


Analog zu Beispiel b) werden aus 9,8 g der unter 1) beschriebenen Verbindung und 3,6 ml Bromacetylchlorid in 150 ml Tetrahydrofuran 7,1 g Produkt erhalten.

1H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,32 (3H); 1,55 (9H); 3,68 (2H); 4,30 (2H) ppm.

Beispiel r)

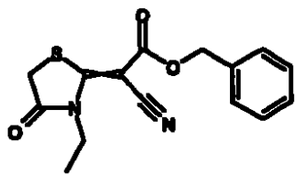
(E oder Z)-Cyano-(5-(E/Z)-ethoxymethylen-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-2-yliden)-essigsäure-*tert*-butylester



Analog zu Beispiel c) werden aus 6,16 g der unter 2) beschriebenen Verbindung, 8,8 ml Triethylorthoformiat und 12,6 ml Essigsäureanhydrid 4,6 g Produkt erhalten.
1H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,30-1,45 (6H); 1,55 (9H); 4,24 (2H); 4,35 (2H); 7,69 (1H) ppm.

Beispiel s)

(E oder Z)-Cyano-(3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-2-yliden)-essigsäurebenzylester



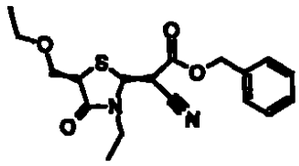
Zu einer Suspension von 0,4 g Natriumhydrid (60 %ig) in 5 ml Dimethylformamid wird bei 0°C eine Lösung von 1,75 g Cyanessigsäurebenzylester in 10 ml Dimethylformamid addiert. Man rührt 10 Minuten bei 0°C nach und addiert dann eine Lösung von 876 µl Ethylisothiocyanat in 5 ml Dimethylformamid. Anschließend wird 2 Stunden bei 25°C nachgerührt. Dann addiert man bei 0°C eine Lösung von 1 ml Bromacetylchlorid in 5 ml Dimethylformamid und rührt 15 Stunden bei 25°C nach. Anschließend wird das Reaktionsgemisch auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen. Man extrahiert mit Dichlormethan, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Das Rohprodukt wird durch

Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat gereinigt. Man erhält 1,1 g Produkt.

1H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,35 (3H); 3,70 (2H); 4,30 (2H); 5,31 (2H), 7,30-7,48 (5H) ppm.

Beispiel t)

(E oder Z)-Cyano-(5-(E/Z)-ethoxymethylen-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-2-yliden)-essigsäurebenzylester

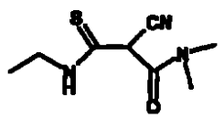


Analog zu Beispiel c) werden aus 11 g der unter 1) beschriebenen Verbindung, 1,49 ml Triethylorthoformiat und 2,1 ml Essigsäureanhydrid 1,26 g Produkt erhalten.

1H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,30-1,45 (6H); 4,25 (2H); 4,38 (2H); 5,29 (2H); 7,30-7,48 (5H), 7,72 (1H) ppm.

Beispiel u)

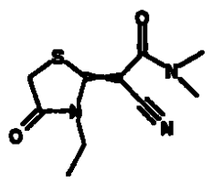
2-Cyano-2-ethylthiocarbamoyl-*N,N*-dimethyl-acetamid



Analog zu Beispiel a) werden aus 3 g N,N-Dimethylcyanoacetamid, 4 ml Triethylamin und 2,8 ml Ethylisothiocyanat 3,3 g Produkt erhalten.

Beispiel v)

2-(E oder Z)-Cyano-2-(3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-2-yliden)-*N,N*-dimethyl-acetamid

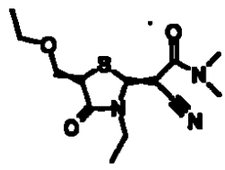


Analog zu Beispiel b) werden aus 2,3 g der unter 1) beschriebenen Verbindung und 1,54 ml Bromacetylchlorid in 70 ml Tetrahydrofuran 1,77 g Produkt erhalten.

1H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,33 (3H); 3,05-3,20 (6H); 3,70 (2H); 4,24 (2H) ppm.

Beispiel w)

2-(E oder Z)-Cyano-2-(5-(E/Z)-ethoxymethylen-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-2-yliden)-N,N-dimethyl-acetamid

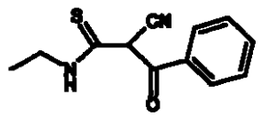


Analog zu Beispiel c) werden aus 1,77 g der unter 2) beschriebenen Verbindung, 2,83 ml Triethylorthoformiat und 4,05 ml Essigsäureanhydrid 1,65 g Produkt erhalten.

1H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,30-1,40 (6H); 3,05-3,15 (6H); 4,20 (2H); 4,31 (2H); 7,63 (1H) ppm.

Beispiel x)

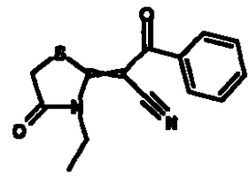
2-Cyano-N-ethyl-3-oxo-3-phenyl-thiopropionamid



Analog zu Beispiel a) werden aus 1,5 g Benzoylacetonitril, 1,6 ml Triethylamin und 1,45 ml Ethylisothiocyanat 2,24 g Produkt erhalten.

Beispiel y)

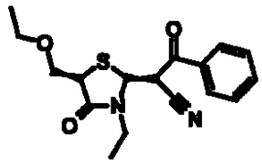
2-(E oder Z)-(3-Ethyl-4-oxo-thiazolidin-2-yliden)-3-oxo-3-phenyl-propionitril



Analog zu Beispiel b) werden aus 2,24 g der unter 1) beschriebenen Verbindung und 1,29 ml Bromacetylchlorid in 50 ml Tetrahydrofuran 1,82 g Produkt erhalten.
1H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,43 (3H); 3,71 (2H); 4,43 (2H); 7,48- 7,60 (3H); 7,80-7,88 (2H) ppm.

Beispiel z)

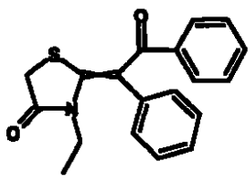
2-(E oder Z)-(5-(E/Z)-Ethoxymethylen-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-2-yliden)-3-oxo-3-phenyl-propionitril



Analog zu Beispiel c) werden aus 1,8 g der unter 2) beschriebenen Verbindung, 2,52 ml Triethylorthoformiat und 3,63 ml Essigsäureanhydrid 1,46 g Produkt erhalten.
1H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,38-1,50 (6H); 4,31 (2H); 4,49 (2H); 7,40-7,58 (3H); 7,80-7,88 (3H) ppm.

Beispiel aa)

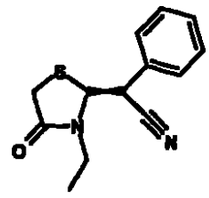
3-Ethyl-2-(E oder Z)-(2-oxo-1,2-diphenyl-ethyliden)-thiazolidin-4-on



Zu einer Suspension von 0,4 g Natriumhydrid (60 %ig) in 5 ml Dimethylformamid wird bei 0°C eine Lösung von 1,96 g Benzylphenylketon in 10 ml Dimethylformamid addiert. Man rührt 10 Minuten bei 0°C nach und addiert dann eine Lösung von 876 µl Ethylisothiocyanat in 5 ml Dimethylformamid. Anschließend wird 2 Stunden bei 25°C nachgerührt. Dann addiert man bei 0°C eine Lösung von 1 ml Bromacetylchlorid in 5 ml Dimethylformamid und rührt 15 Stunden bei 25°C nach. Anschließend wird das Reaktionsgemisch auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen. Man extrahiert mit Dichlormethan, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat gereinigt. Man erhält 1,24 g Produkt.
1H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,74 (3H); 3,25 (2H); 3,70 (2H); 7,10-7,30 (10H) ppm.

Beispiel ab)

(E oder Z)-(3-Ethyl-4-oxo-thiazolidin-2-yliden)-phenyl-acetonitril

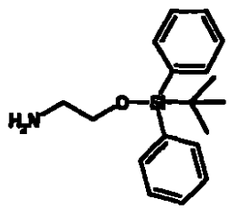


Zu einer Suspension von 0,4 g Natriumhydrid (60 %ig) in 5 ml Dimethylformamid wird bei 0°C eine Lösung von 1,15 g Benzylcyanid in 10 ml Dimethylformamid addiert. Man rührt 10 Minuten bei 0°C nach und addiert dann eine Lösung von 876 µl Ethylisothiocyanat in 5 ml Dimethylformamid. Anschließend wird 2 Stunden bei 25°C nachgerührt. Dann addiert man bei 0°C eine Lösung von 1 ml Bromacetylchlorid in 5 ml Dimethylformamid und rührt 15 Stunden bei 25°C nach. Anschließend wird das Reaktionsgemisch auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen. Man extrahiert mit Dichlormethan, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat gereinigt. Man erhält 1,4 g Produkt.

1H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,45 (3H); 3,71 (2H); 4,30 (2H); 7,30-7,50 (5H) ppm.

Beispiel ac)

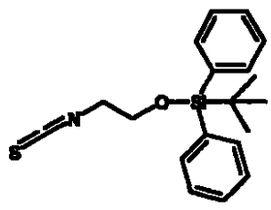
2-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-ethylamin



Zu einer Lösung von 15 ml 2-Aminoethanol in 150 ml N,N-Dimethylformamid werden bei 0°C 34 g Imidazol und 78 ml tert.Butyldiphenylsilylchlorid addiert. Man läßt 16 Stunden bei 25°C nachrühren. Anschließend wird das Reaktionsgemisch auf eiskalte gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen. Man extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat gereinigt. Man erhält 45,4 g Produkt.

Beispiel ad)

***tert*-Butyl-(2-isothiocyano-ethoxy)-diphenylsilan**



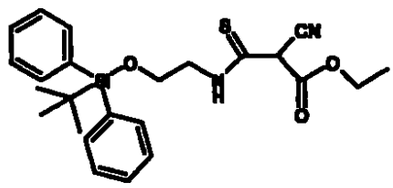
Zu einer Lösung von 18,7 g der unter 1) beschriebenen Verbindung in 250 ml Tetrahydrofuran wird bei 0°C langsam eine Lösung von 5,23 ml Thiophosgen in 50 ml Tetrahydrofuran addiert. Anschließend läßt man 1,5 Stunden bei 25°C nachrühren. Danach wird das Reaktionsgemisch auf Eiswasser gegossen. Man extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit gesättigter

Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat gereinigt. Man erhält 7,9 g Produkt.

1H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,08 (9H); 3,58 (2H); 3,79 (2H); 7,38-7,48 (6H); 7,65-7,70 (4H) ppm.

Beispiel ae)

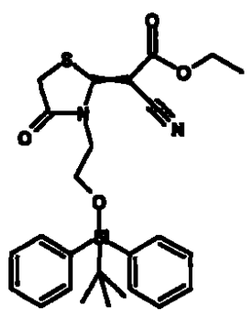
[2-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-ethylthiocarbamoyl]-cyano-essigsäureethylester



Zu einer Lösung von 2,53 ml Cyanessigsäureethylester und 3,5 ml Triethylamin werden 8,9 g der unter 2) hergestellten Verbindung in 2 ml Tetrahydrofuran addiert. Man rührt 16 Stunden bei 75°C nach. Anschließend wird im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird in Ethanol aufgenommen und auf eiskalte 2 normale Salzsäure gegossen. Man läßt eine Stunde bei 25°C nachrühren und extrahiert dann mit Dichlormethan. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhält 10,7 g Produkt.

[redacted]

(E oder Z)-{3-[2-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-ethyl]-4-oxo-thiazolidin-2-yliden}-cyanoessigsäureethylester

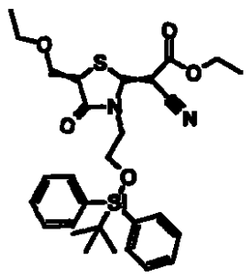


Zu einer Lösung von 10,7 g der unter 3) beschriebenen Verbindung in 250 ml Tetrahydrofuran wird langsam eine Lösung von 2,2 ml Bromacetylchlorid in 20 ml Tetrahydrofuran addiert. Man läßt 5 Stunden bei 25°C nachrühren und gießt dann das Reaktionsgemisch auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung. Man läßt eine Stunde nachrühren und extrahiert danach mit Ethylacetat. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat gereinigt. Man erhält 6,87 g Produkt.

1H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,97-1,05 (9H); 1,34 (3H); 3,59 (2H); 3,95 (2H); 4,29 (2H); 4,58 (2H); 7,30-7,48 (6H); 7,55-7,65 (4H) ppm.

Beispiel ag)

(E oder Z)-[3-[2-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-ethyl]-5-(E/Z)-ethoxymethylen-4-oxo-thiazolidin-2-yliden]-cyanoessigsäureethylester

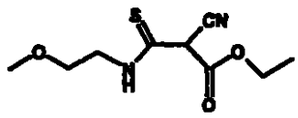


Analog zu Beispiel c) werden aus 2 g der unter 4) beschriebenen Verbindung, 1,57 ml Triethylorthoformiat und 2,2 ml Essigsäureanhydrid 2,0 g Produkt erhalten.

1H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,95-1,00 (9H); 1,30-1,48 (6H); 3,93 (2H); 4,22-4,35 (4H); 4,62 (2H); 7,30-7,45 (6H); 7,55-7,62 (4H); 7,68 (1H) ppm.

Beispiel ah)

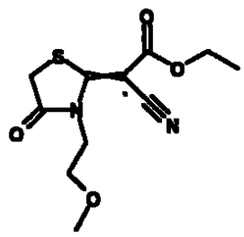
Cyano-(2-methoxy-ethylthiocarbamoyl)-essigsäureethylester



Analog zu Beispiel a) werden aus 1 g Cyanessigsäureethylester, 1 ml Triethylamin und 1,14 g 2-Methoxyethylisothiocyanat 1,49 g Produkt erhalten.

Beispiel ai)

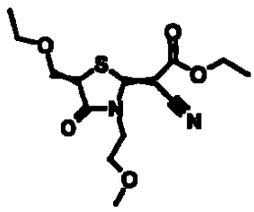
(E oder Z)-Cyano-[3-(2-methoxy-ethyl)-4-oxo-thiazolidin-2-yliden]-essigsäure-ethylester



Analog zu Beispiel b) werden aus 1,49 g der unter 1) beschriebenen Verbindung und 645 µl Bromacetylchlorid in 7 ml Tetrahydrofuran 940 mg Produkt erhalten.
1H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,35 (3H); 3,35 (3H); 3,69 (2H); 3,74 (2H); 4,30 (2H); 4,56 (2H) ppm.

Beispiel aj)

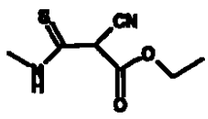
(E oder Z)-Cyano-[5-(E/Z)-ethoxymethylen-3-(2-methoxy-ethyl)-4-oxo-thiazolidin-2-yliden]-essigsäureethylester



Analog zu Beispiel c) werden aus 940 mg der unter 2) beschriebenen Verbindung, 1,3 ml Triethylorthoformiat und 1,8 ml Essigsäureanhydrid 675 mg Produkt erhalten.
1H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,32-1,42 (6H); 3,33 (3H); 3,70 (2H); 4,20-4,35 (4H); 4,59 (2H) 7,72 (1H) ppm.

Beispiel ak)

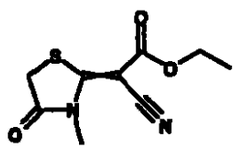
Cyano-methylthiocarbamoyl-essigsäureethylester



Analog zu Beispiel a) werden aus 5 g Cyanessigsäurepropylester, 5 ml Triethylamin und 3,6 g Methylisothiocyanat 6 g Produkt erhalten.

Beispiel al)

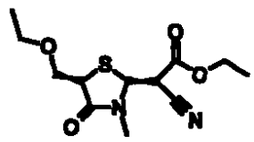
(E oder Z)-Cyano-(3-methyl-4-oxo-thiazolidin-2-yliden)-essigsäureethylester



Analog zu Beispiel b) werden aus 4,95 g der unter 1) beschriebenen Verbindung und 2,7 ml Bromacetylchlorid in 100 ml Tetrahydrofuran 4,35 g Produkt erhalten.
1H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,35 (3H); 3,70 (3H); 3,73 (2H); 4,32 (2H) ppm.

Beispiel am)

(E oder Z)-Cyano-(5-(E/Z)-ethoxymethylen-3-methyl-4-oxo-thiazolidin-2-yliden)-essigsäureethylester



Analog zu Beispiel c) werden aus 4,33 g der unter 2) beschriebenen Verbindung, 7,4 ml Triethylorthoformiat und 10 ml Essigsäureanhydrid 3,5 g Produkt erhalten.

1H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,32-1,42 (6H); 3,72 (3H); 4,20-4,38 (2H); 7,71 (1H) ppm.

Beispiel an)

Isothiocyanato-cyclobutan

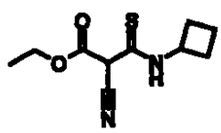


2,0 g Cyclobutylamin werden in 50 mL THF vorgelegt, bei 0°C mit 2,3 mL Thiophosgen versetzt und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Natriumbicarbonatlösung versetzt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhält man 3 g der Titelverbindung als roh-Produkt.

1H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,63-1,93 (2H); 2,15-2,50 (4H); 4,05 (1H) ppm.

Beispiel ao)

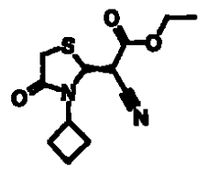
Cyano-cyclobutylthiocarbamoyl- essigsäureethylester



Analog zu Beispiel a) werden aus 2,7 g Cyanessigsäureethylester, 4,3 ml Triethylamin und 3,0 g der unter Beispiel an) beschriebenen Verbindung nach

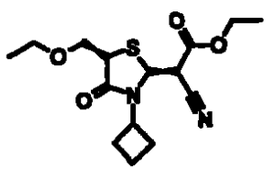
Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol 80:20) 2,6 g der Titelverbindung erhalten.

Beispiel ap)
(E oder Z)-Cyano-(3-cyclobutyl-4-oxo-thiazolidin-2-yliden)- essigsäure-ethylester



Analog zu Beispiel b) werden aus 2,0 g der unter Beispiel ao) beschriebenen Verbindung, und 1,1 ml Bromacetylchlorid in Tetrahydrofuran nach umkristallisieren aus Ethanol 340 mg der Titelverbindung erhalten.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,35 (3H); 1,70-1,95 (2H); 2,40-2,52 (2H); 2,70-2,90 (2H); 3,65 (2H); 4,30 (2H); 5,10 (1H) ppm.

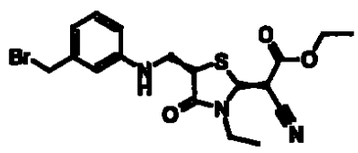
Beispiel aq)
(E oder Z)-Cyano-(3-cyclobutyl-5-(E oder Z)-ethoxymethylen-4-oxo-thiazolidin-2-yliden)- essigsäureethylester



Analog zu Beispiel c) werden aus 450 mg der unter Beispiel ap) beschriebenen Verbindung, 0,66 ml Triethylorthoformiat und 0,93 ml Essigsäureanhydrid nach umkristallisieren aus Ethanol 434 g der Titelverbindung erhalten.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,30-1,45 (6H); 1,70-1,98 (2H); 2,35-2,52 (2H); 2,80-3,00 (2H); 4,15-4,38 (4H); 5,20 (1H); 7,65 (1H) ppm.

Beispiel ar)

(E oder Z)-{5-(E/Z)-[(3-Bromomethyl-phenylamino)-methylen]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-2-yliden}-cyanoessigsäureethylester

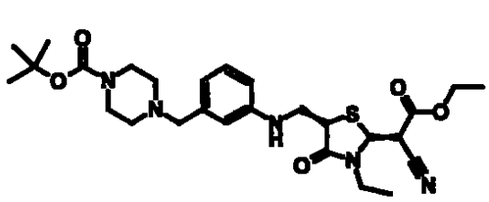


752 mg der unter Beispiel 60) beschriebenen Verbindung, 2,70 g Triphenylphosphin und 2,66 g Tetrabromkohlenstoff werden in 100 ml THF gelöst und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Wasser versetzt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Nach Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel werden 685 mg der Titelverbindung als pH abhängiges 5-(E/Z)-Isomerengemisch erhalten.

1H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,18-1,35 (6H); 4,18-4,32 (4H); 4,78 (2H); 7,16 (1H); 7,25-7,41 (2H); 7,45 (1H); 8,20 (1H); 10,60 (1H) ppm.

Beispiel as)

4-(3-{[2-((E oder Z)-Cyano-ethoxycarbonyl-methylen)-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-5-(E/Z)-ylidenemethyl]-amino}-benzyl)-piperazin-1-carboxylsäure-*tert*-butylester

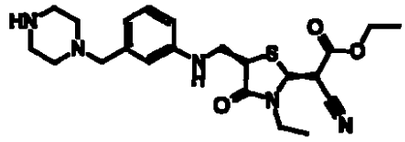


Analog zu Beispiel 225) werden aus 750 mg der unter Beispiel ar) beschriebenen Verbindung, 700 mg Kaliumcarbonat und 480 mg 1-tert-Butyloxycarbonylpiperazin in 50 ml DMF, nach Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel 680 mg der Titelverbindung als pH abhängiges 5-(E/Z)-Isomerengemisch erhalten.

1H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,16-1,32 (6H); 1,40 (9H); 2,21-2,40 (4H); 3,21-3,45 (4H); 3,46 (2H); 4,15-4,33 (4H); 7,04 (1H); 7,16-7,47 (3H); 8,20 (1H); 10,56 (1H) ppm.

Beispiel at)

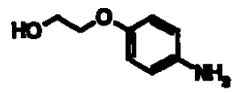
(E oder Z)-Cyano-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-[(3-piperazin-1-yl-methyl-phenylamino)-methylen]-thiazolidin-2-yliden)- essigsäureethylester



680 mg der unter Beispiel as) beschriebenen Verbindung in 20 ml Dichlormethan werden mit 10 ml Trifluoressigsäure versetzt und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abdestilliert, und 850 mg der Titelverbindung werden als pH abhängiges 5-(E/Z)-Isomerengemisch als roh-Produkt erhalten.

Beispiel au)

2-(4-Amino-phenoxy)-ethanol

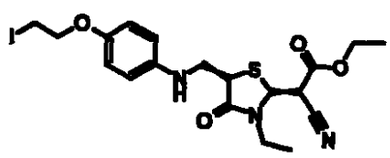


2 g 2-(4-Nitrophenoxy)ethanol werden in 80 ml THF gelöst, mit einer Suspension von 420 mg Palladium auf Kohle in Ethanol versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur unter Normaldruck hydriert. Die Reaktionsmischung wird über Celite filtriert und nach Abdestillieren des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer werden 1,6 g der Titelverbindung als roh-Produkt erhalten.

1H-NMR ($CDCl_3$): δ = 3,00-3,70 (3H); 3,85-3,95 (2H); 3,95-4,08 (2H); 6,55-6,70 (2H); 6,70-6,84 (2H) ppm.

Beispiel av)

(E oder Z)-Cyano-(3-ethyl-5-(E/Z)-[[4-(2-iodo-ethoxy)-phenylamino]-methylen]-4-oxo-thiazolidin-2-yliden)-essigsäureethylester



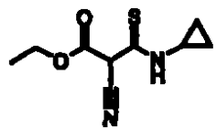
560 mg der unter Beispiel 219) beschriebenen Verbindung, 440 mg Triphenylphosphin und 144 mg Imidazol werden in 50 ml THF gelöst,

portionsweise mit 426 mg Iod versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Wasser versetzt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Nach Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel werden 550 mg der Titelverbindung als pH abhängiges 5-(E/Z)-Isomerengemisch erhalten.

1H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,18-1,32 (6H); 3,51 (2H); 4,18-4,30 (6H); 6,98 (2H); 7,27 (2H); 8,13 (1H); 10,50 (1H) ppm.

Beispiel aw)

Cyan -cyclopropylthiocarbamoyl- essigsäureethylester

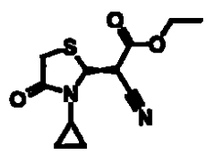


4,85 ml Cyanessigsäureethylester, 5,24 ml Triethylamin und 5,0 g Cyclopropylisothiocyanat werden über Nacht bei 50°C gerührt. Das erhaltenene Reaktionsgemisch wird mit 10 ml EtOH verdünnt und langsam auf 220 ml 1 M HCl gegeben. Es wird 2h gerührt. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Der Feststoff wird in Dichlormethan gelöst und mit gesättiger wässriger Natirumchlorid-Lsg. gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet ($MgSO_4$) und das Produkt vom Lösungsmittel befreit. Es wurden 6.9 g des Produkts erhalten.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0.78 (2H), 0.94 (2H), 1.29 (3H), 2.73 (1H), 4.18 (2H), 4.89 (1H), 11.18 (1H) ppm.

Beispiel ax)

(E oder Z)-Cyano-(3-cyclopropyl-4-oxo-thiazolidin-2-yliden)- essigsäure-ethylester

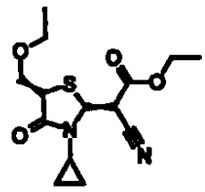


Analog zu Beispiel b) werden aus 6,9 g der unter Beispiel ya) beschriebenen Verbindung, und 3,3 ml Bromacetylchlorid in 210 ml Tetrahydrofuran nach umkristallisieren aus Diethylether/Hexan 6,2 g Produkt erhalten.

MS (CI/NH_3) m/z = 270 $(M+H_2O)^+$

Beispiel ay)

(E oder Z)-Cyano-(3-cyclopropyl-5-(E oder Z)-ethoxy-methylen-4-oxo-thiazolidin-2-(Z)-yliden)- essigsäureethylester

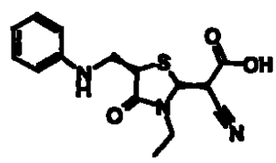


Analog zu Beispiel c) werden aus 6,22 g der unter Beispiel yb) beschriebenen Verbindung, 9,61 ml Triethylorthoformiat und 13,46 ml Essigsäureanhydrid nach verrühren mit Diethylether 4,22 g Produkt erhalten.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.10 (2H), 1.37 (6H), 1.90 (2H), 3.12 (1H), 4.21 (2H), 4.31 (2H), 7.65 (1H) ppm.

Beispiel az)

(E oder Z)-[Cyano-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-essigsäure

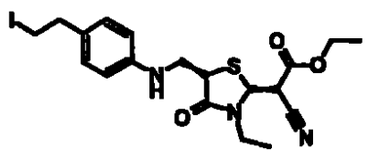


1.50 g des in Beispiel 1 hergestellten Esters werden in 19 ml Dioxan gelöst, mit 7.5 ml einer ethanolischen Kaliumhydroxid-Lösung versetzt und anschließend für 18 Stunden bei 25°C gerührt. Man verdünnt mit 150 ml Wasser, säuert mit 1N Schwefelsäure auf pH 2 an, saugt den Feststoff über eine Fritte ab und trocknet im Vakuum bei 70°C. Das so erhaltene Produkt kann ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt werden.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.23 (3H), 4.25 (2H), 7.08 (1H), 7.27 – 7.42 (4H), 8.14 (1H), 10.42 (1H), 13.05 (1H) ppm.

Beispiel ba)

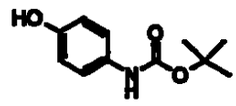
(E oder Z)-Cyano-(3-ethyl-5-(E/Z)-[[4-(2-iodo-ethyl)-phenylamino]-methylen]-4-xo-thiazolidin-2-yliden)- essigsäureethylester



Analog zu Beispiel av) werden aus 1,0 g der unter Beispiel 459) beschriebenen Verbindung, 817 mg Triphenylphosphin, 267 mg Imidazol und 793 mg Iod nach Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel 1,06 g der Titelverbindung als pH abhängiges 5-(E/Z)-Isomerengemisch erhalten.
1H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,19-1,32 (6H); 3,10 (2H); 3,46 (2H); 4,17-4,32 (4H); 7,20-7,31 (4H); 8,20 (1H); 10,51 (1H) ppm.

Beispiel bb)

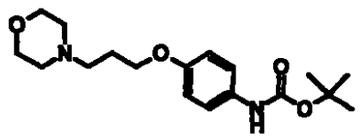
(4-Hydroxyphenyl)-carbonsäure-tert-butylester



3 g 4-Aminophenol werden in 50 ml Dichlormethan gelöst und bei 0°C mit 15 ml Diisopropylamin und 6,6 g Di-tert-butyl-dicarbonat versetzt und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach wäßriger Aufarbeitung und Umkristallisation aus Essigsäureethylester/Hexan werden 1,06 g der Titelverbindung erhalten.

Beispiel bc)

[4-(3-Morpholin-4-yl-propoxy)-phenyl]-carbonsäure- tert-butylester

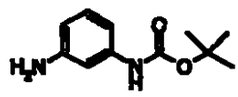


89 mg der unter Beispiel bb) beschriebenen Verbindung werden in 4 ml Butanon gelöst und mit 130 ml Kaliumcarbonat, 35 mg Tetrabutylammoniumiodid und 100 µl 4-(3-Chloro-propyl)-morpholine versetzt und 4 Stunden unter Rückfluß gerührt. Nach wäßriger Aufarbeitung und Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel werden 160 mg der Titelverbindung erhalten.

1H-NMR (DMSO-d6): δ = 1,46 (9H); 1,85 (2H); 2,28-2,45 (6H); 3,56 (4H); 3,93 (2H); 6,81 (2H); 7,31 (2H); 9,10 (1H) ppm.

Beispiel bd)

(3-Amino-phenyl)-carbonsäure-tert-butylester

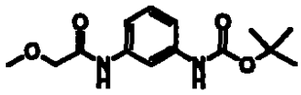


5 g 1,3-Phenylendiamin werden in 50 ml Dichlormethan gelöst und bei 0°C mit 24 ml Diisopropylamin und 10,8 g Di-tert-butyl-dicarbonat versetzt und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach wäßriger Aufarbeitung und Umkristallisation aus Essigsäureethylester/Hexan werden 4,74 g der Titelverbindung erhalten.

1H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,50 (9H); 3,68 (2H); 6,35 (1H); 6,40 (1H); 6,52 (1H); 6,96 (1H); 7,04 (1H) ppm.

B[redacted]

[3-(2-Methoxy-acetylamino)-phenyl]-carbonsäure-tert-butylester

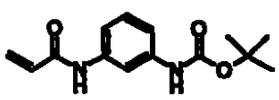


200 mg der unter Beispiel bd) beschriebenen Verbindung werden in 10 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 400 µl Triethylamin und 136 µl Methoxy-acetyl chlorid versetzt und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach wäßriger Aufarbeitung und Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel werden 75 mg der Titelverbindung erhalten.

1H-NMR (DMSO-d6): δ = 1,45 (9H); 3,32 (3H); 3,95 (2H); 7,06 (1H); 7,15 (1H); 7,28 (1H); 7,83 (1H); 9,34 (1H); 9,70 (1H) ppm.

Beispiel bf)

(3-Acryloylamino-phenyl)-carbonsäure-tert-butylester

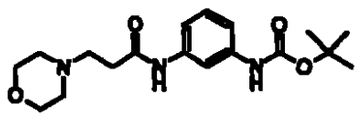


300 mg der unter Beispiel bd) beschriebenen Verbindung werden in 10 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 400 µl Triethylamin und 156 µl Acrylsäurechlorid versetzt und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach wäßriger Aufarbeitung und Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel werden 290 mg der Titelverbindung erhalten.

1H-NMR (DMSO-d6): δ = 1,49 (9H); 5,73 (1H); 6,24 (1H); 6,45 (1H); 7,05 (1H); 7,16 (1H); 7,40 (1H); 7,84 (1H); 9,47 (1H); 10,10 (1H) ppm.

Beispiel bg)

[3-(3-Morpholin-4-yl-propionylamino)-phenyl]-carbonsäure-tert-butylester

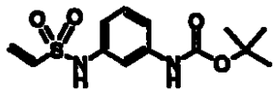


100 mg der unter Beispiel bf) beschriebenen Verbindung werden in 3 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 158 µl Triethylamin und 50 µl Morpholin versetzt und 4 Stunden unter Rückfluß gerührt. Nach wäßriger Aufarbeitung und Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel werden 92 mg der Titelverbindung erhalten.

1H-NMR (DMSO-d6): δ = 1,47 (9H); 2,33-2,49 (6H); 2,60 (2H); 3,58 (4H); 7,03 (1H); 7,13 (1H); 7,30 (1H); 7,74 (1H); 9,34 (1H); 10,01 (1H) ppm.

Beispiel bh)

(3-Ethenesulfonylamino-phenyl)-carbonsäure-tert-butylester

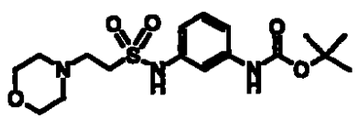


640 mg der unter Beispiel bd) beschriebenen Verbindung werden in 10 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 1,3 ml Triethylamin und 430 µl 2-Chlorethansulfonsäurechlorid versetzt und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach wäßriger Aufarbeitung und Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel werden 550 mg der Titelverbindung erhalten.

1H-NMR (DMSO-d6): δ = 1,46 (9H); 6,04 (1H); 6,11 (1H); 6,65-6,80 (2H); 7,12 (2H); 7,40 (1H); 9,38 (1H); 9,91 (1H) ppm.

Beispiel bl)

[3-(2-Morpholin-4-yl-ethanesulfonylamino)-phenyl]-carbonsäure-tert-butylester



100 mg der unter Beispiel bh) beschriebenen Verbindung werden in 3 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 139 µl Triethylamin und 44 µl Morpholin versetzt und 12 Stunden unter Rückfluß gerührt. Nach wäßriger Aufarbeitung und Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel werden 52 mg der Titelverbindung erhalten.

1H-NMR (DMSO-d6): δ = 1,46 (9H); 2,30 4H); 2,55 (2H); 3,21 (2H); 3,48 (4H); 6,78 (1H); 7,04-7,19 (2H); 7,40 (1H); 9,33 (1H); 9,73 (1H) ppm.

Die nachfolgenden Beispiele beschreiben die biologische Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen:

PLK Enzym-Assay

Rekombinantes humanes Plk-1 (6xHis) wurde aus Bakulovirus-infizierten Insektenzellen (Hi5) gereinigt.

10 ng (rekombinant hergestelltes, gereinigtes) PLK Enzym wird für 90 min bei Raumtemperatur mit biotinyliertem Casein und 33P-γ-ATP als Substrat in einem Volumen von 15 µl in 384well Greiner Small Volume Microtiterplatten inkubiert (Endkonzetrationen im Puffer: 660 ng/ml PLK; 0.7 µM Casein, 0.5 µM ATP inkl. 400 nCi/ml 33P-γ-ATP; 10 mM MgCl2, 1 mM MnCl2; 0.01% NP40; 1 mM DTT, Proteaseinhibitoren; 0.1 mM Na2VO3 in 50 mM HEPES pH 7.5). Zum Beenden der Reaktion wird 5 µl Stoplösung (500 µM ATP; 500 mM EDTA; 1% Triton X100; 100 mg/ml Streptavidin coated SPA Beads in PBS) zugesetzt. Nach verschließen der Microtiterplatte durch Folie werden die Beads durch Zentrifugation (10 min, 1500 rpm) sedimentiert. Der Einbau von 33P-γ-ATP in Casein wird als Maß der Enzymaktivität durch ß-Counting bestimmt. Das Maß der Inhibitoraktivität wird gegen eine Lösungsmittelkontroll (= ungehemmte Enzymaktivität = 0% Inhibition) und den Mittelwert von mehreren Ansätzen die 300 µM Wortmannin enthielten (= voll gehemmte Enzymaktivität = 100% Inhibition) referenziert.

Testsubstanzen werden in verschiedenen Konzentrationen (0 µM, sowie im Bereich 0,01 - 30 µM) eingesetzt. Die finale Konzentration des Lösungsmittels Dimethylsulfoxid beträgt in allen Ansätzen 1,5%.

Proliferationsassay

Kultivierte humane MaTu Brusttumorzellen wurden in einer Dichte von 5000 Zellen/Meßpunkt in einer 96-Loch Multititerplatte in 200 µl des entsprechenden Wachstumsmediums ausplattiert. Nach 24 Stunden wurden die Zellen einer Platte (Nullpunkt-Platte) mit Kristallviolett gefärbt (s.u.), während das Medium der anderen Platten durch frisches Kulturmedium (200 µl), dem die Testsubstanzen in verschiedenen Konzentrationen (0 µM, sowie im Bereich 0,01 - 30 µM; die finale Konzentration des Lösungsmittels Dimethylsulfoxid betrug 0,5%) zugesetzt waren, ersetzt. Die Zellen wurden für 4 Tage in Anwesenheit der Testsubstanzen inkubiert. Die Zellproliferation wurde durch Färbung der Zellen mit Kristallviolett bestimmt: Die Zellen wurden durch Zugabe von 20 µl/Meßpunkt einer 11%igen Glutaraldehyd-Lösung 15 min bei Raumtemperatur fixiert. Nach dreimaligem Waschen der fixierten Zellen mit Wasser wurden die Platten bei Raumtemperatur getrocknet. Die Zellen wurden durch Zugabe von 100 µl/Meßpunkt einer 0,1%igen Kristallviolett-Lösung (pH durch Zugabe von Essigsäure auf pH3 eingestellt) gefärbt. Nach dreimaligem Waschen der gefärbten Zellen mit Wasser wurden die Platten bei Raumtemperatur getrocknet. Der Farbstoff wurde durch Zugabe von 100 µl/Meßpunkt einer 10%igen Essigsäure-Lösung gelöst. Die Extinktion wurde photometrisch bei einer Wellenlänge von 595 nm bestimmt. Die prozentuale Änderung des Zellwachstums wurde durch Normalisierung der Meßwerte auf die Extinktionwerte der Nullpunktplatte (=0%) und die Extinktion der unbehandelten (0 µM) Zellen (=100%) berechnet.

Die Ergebnisse der beiden Assays sind in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt:

Verbindung Nr.	Inhibition PLK-1 IC50 [nM]	Inhibition der Tumorzell-Proliferation (MaTu) IC50 [µM]
10	200	4
11	400	15
12	100	2
21	230	
22	510	
24	230	
26	6300	
28	2300	
30	250	
31	1900	
32	1700	
33	420	
35	2800	
36	1800	
37	3500	
38	3000	
39	5900	
40	1700	
45	680	
47	410	
48	270	
50	240	
52	260	
53	460	
55	1500	
56	2200	
58	270	
59	180	
60	290	

Beschreibung der Abbildung

Fig. 1 zeigt die Funktion von Plk –1

Darin bedeuten:

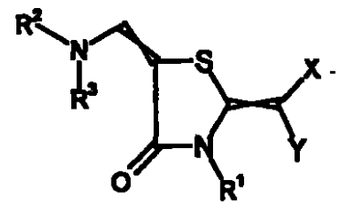
1. Eintritt in die Mitose: Plk –1 aktiviert CDC25 C. Dies führt zur Aktivierung des CDK/Cyclin B-Komplexes und überführt die Zelle von G2 zum M-Status.

2. Anschalten der Mitose: Plk1 spielt eine wichtige Rolle während der Zytokinese , speziell bei der Ausbildung des bipolaren Spindelapparates und der Chromosomen-Trennung während der späten Mitosephase. Plk-1 wird auch während der Zentrosomenreifung benötigt und bindet an sogenannte 'Kinesin-Motoren'.

3. Beendigung der Mitose: Plk-1 aktiviert den APC/C-Komplex (anaphase promoting complex/cyclosome; Kotani et al. 1998;). APC/C katalysiert als E3-Enzym die Polyubiquitinilierung von spezifischen Substraten wie z.B. Cyclin B. Eine derartige Ubiquitinilierung von Proteinen führt letztlich zu deren Abbau in den Proteasomen. Dies wiederum führt zu einer Reduzierung von Zell-Zyklus-Regulatoren unterhalb eines kritischen Wertes und zum Austritt aus der Mitose Phase in den sogenannten G1-Status der Zelle (M→G1- Übergang).

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel I

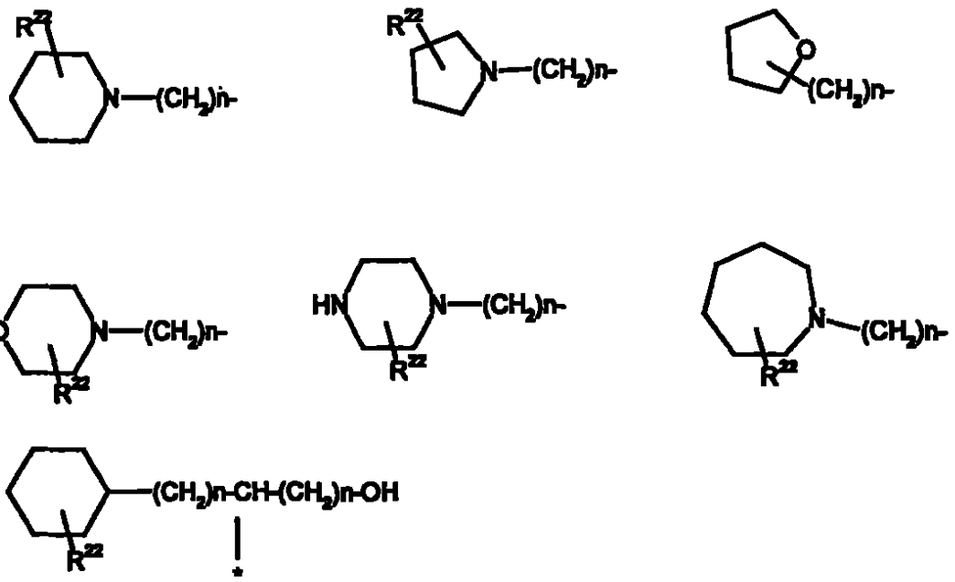


(I),

in der

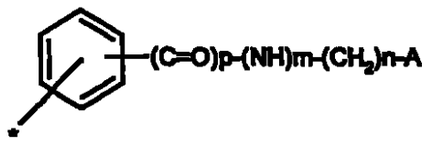
X und Y gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Aryl, Cyano, C_3-C_8-Cycloalkyl oder für die Gruppe $-COOR^4$, $-CONR^{15}-(CH_2)_n-R^{25}$, $-COOR^{25}$, $-CONR^{15}R^{16}$ oder $-COR^{13}$ stehen,

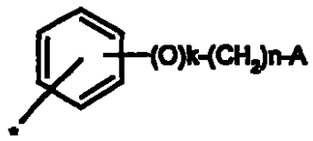
R^1, R^{11}, R^{12} R^{15}, R^{16} R^{19} und R^{20} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, C_1-C_{10}-Alkyl, C_2-C_{10}-Alkenyl, C_2-C_{10}-Alkinyl, $(COOR^{14})$-$(CH_2)_n$-, (C_3-C_8-Cycloalkyl)-C_1-C_4-alkylen, C_3-C_8-Cycloalkyl, Phenylsulfonyl, Phenyl-C_3-C_8-Cycloalkyl, C_1-C_{10}-Alkanoyl, C_1-C_8-Alkoxy-C_1-C_8-alkylen, C_1-C_4-Alkoxycarbonyl-C_1-C_4-alkylen, Hydroxy-C_1-C_4-alkylen, -C_1-C_8-Alkyl-O-Si(Phenyl)$_2$-C_1-C_8-alkyl, oder für die Gruppe $COOR^{14}$, $-COR^{13}$, $-SO_2R^{18}$, $-(CH_2)_n-NR^{15}R^{16}$ oder $-(CH_2)_n-C(CH_3)_q-(CH_2)_nNR^{15}R^{16}$ oder $-NR^{11}R^{12}$, oder



oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1–C_6-Alkyl, C_2–C_6-Alkenyl, C_2–C_6-Alkinyl, C_3–C_6-Cycloalkyl, C_3–C_6-Cycloalkyloxy, Phenyl, Cyano, Halogen, Hydroxy, C_1–C_4-Alkoxy, Phenoxy, Benzyloxy, C_1–C_4-Alkylsulfanyl, Benzylsulfanyl, Phenylsulfanyl, Dimethylamino, Acetylamino, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylsulfanyl, Acetyl, -CO-C_1-C_6-Alkyl, 1-Iminoethyl oder Nitro substituiertes Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Aryl-C_1–C_4-alkylen, Heteroaryl-C_1–C_4-alkylen, Aryloxy-C_1–C_4-alkylen, Heteroaryloxy-C_1–C_4-alkylen oder Aryl-C_1–C_4-alkylenoxy-C_1–C_4-alkylen, oder für ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes C_1-C_{10}-Alkyl stehen,

R^2 und R^3 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, C_1–C_6-Alkyl, Hydroxy-C_1–C_6-alkylen, C_3-C_6-Cyclohexyl oder für die Gruppe –$COOR^{14}$, -$CONR^{15}R^{16}$, -COR^{13}, -SO_2R^{18}, -$NR^{11}R^{12}$, -$(CH_2)_n$-A,

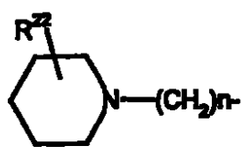
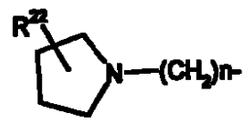
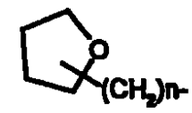
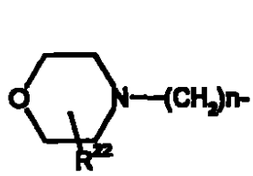
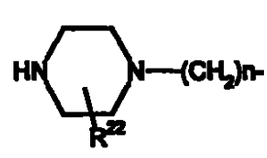
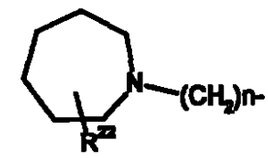
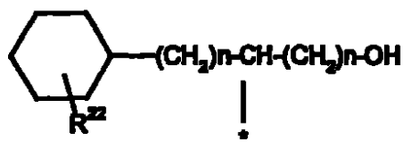




oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1–C_6-Alkyl, C_3-C_6-Cycloalkyl, Halo-C_1-C_6-alkyl, Halo-C_1-C_6-alkoxy, Halogen, Cyano, Hydroxy-C_1–C_6-Alkylen, Hydroxy-C_1-C_6-alkylenoxy, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, -C_1–C_6-Alkyl-$COOR^8$ oder mit der Gruppe –OR^{10}, -COR^{13}, -$COOR^{14}$, -$NR^{11}R^{12}$, -NR^{11}-CO-$NR^{11}R^{12}$, -NR^{11}-CO-R^{13}, -NR^{11}-SO_2-R^{13}, -$(CH_2)_n$-CO-$NR^{15}R^{16}$, -SR^{10} oder -SO_2R^{18} substituiertes Aryl, Hetaroaryl oder Heterocyclyl steht,

R^4, R^8,R^9, R^{10}, R^{13}, R^{14}, R^{17} und R^{18} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, C_1-C_{10}-Alkyl, Hydroxy-C_1-C_8-alkylenoxy-C_1-C_8-alkylen, C_1-C_8-Alkoxy-CO-C_1-C_8-alkylen, -$(CH_2)_n$-CO-$NR^{15}R^{16}$, C_2–C_{10}-Alkenyl, C_2–C_{10}-Alkinyl, (C_3–C_8-Cycloalkyl)-C_1–C_4-alkylen, Halo-C_1-C_8-alkyl, Hydroxy-C_1-C_8-alkylen, ($COOR^{14}$)-$(CH_2)_n$-, Hydroxy-$(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_n$, C_3-C_8-Cycloalkyl, C_1-C_{10}-Alkanoyl, oder für die Gruppe –$NR^{11}R^{12}$, -$(CH_2)_n$-CO-R^{25}, -$(CH_2)_n$-$NR^{15}R^{16}$, $COOR^{14}$-$(CH_2)_n$- oder –COR^{13}, oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1–C_8-Alkyl, C_2–C_8-Alkenyl, C_3–C_8-Cycloalkyl, C_3–C_8-Cycloalkyloxy, Phenyl, Cyano, Halogen, Hydroxy-C_1-C_8-Alkyl, C_1–C_4-Alkoxy, Phenoxy, Benzyloxy, C_1–C_4-Alkylsulfanyl,

Benzylsulfanyl, Phenylsulfanyl, Dimethylamino, Acetylamino, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylsulfanyl, Acetyl, -CO-C_1–C_6-Alkyl, 1-Iminoethyl oder Nitro substituiertes Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Aryl-C_1–C_4-alkylen, Heteroaryl-C_1–C_4-alkylen, Aryloxy-C_1–C_4-alkylen, Heteroaryloxy-C_1–C_4-alkylen oder Aryl-C_1–C_4-alkylenoxy-C_1–C_4-alkylen, oder für ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes C_1-C_{10}-Alkyl oder für die Gruppe $-NR^{11}R^{12}$, $-COR^{13}$, $-SO_2R^{18}$, $-(CH_2)_n-NR^{15}R^{16}$, $-(CH_2)_n-C(CH_3)_q-(CH_2)_nNR^{15}R^{16}$ oder

stehen,

oder

R^2 und R^3,

R^{11} und R^{12},

R^{15} und R^{16}

und

R^{19} und R^{20} jeweils unabhängig voneinander, gemeinsam einen 3 bis10-gliedrigen Ring bilden, der gegebenenfalls ein oder mehrere Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefel-Atome enthalten kann.

oder

R^3 für Wasserstoff steht

und

R^2 für die Gruppe –(L-M) steht , in der

L für eine Gruppe –C(O)–, –$S(O)_2$–, –C(O)N(R^7)–, –$S(O)_2$ N(R^7)–, –C(S)N(R^7)–, –C(S)N(R^7)C(O)O–, –C(O)O– oder –C(O)S– steht

und

M für Wasserstoff, C_1–C_{10}-Alkyl, C_2–C_{10}-Alkenyl, C_2–C_{10}-Alkinyl, (C_3–C_6-Cycloalkyl)-C_1–C_4-alkylen, C_3–C_6-Cycloalkyl, Phenyl-C_3–C_6-Cycloalkyl, C_1–C_{10}-Alkanoyl, C_1–C_4-Alkoxy-C_1–C_4-alkylen, C_1–C_4-Alkoxycarbonyl-C_1–C_4-alkylen, Hydroxy-C_1–C_{10}-alkylen, oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1–C_4-Alkyl, C_2–C_6-Alkenyl, C_3–C_6-Cycloalkyl, C_3–C_6-Cycloalkyloxy, Phenyl, Cyano, Halogen, Phenoxy, Benzyloxy, Halo-C_1–C_4-Alkoxy, Halo-C_1–C_6-Alkyl, Nitro, -C_1–C_6-AlkylCOOR^8, -C_2–C_6-AlkenylCOOR^8, -C_2–C_6-AlkinylCOOR^8, -C_1–C_6-AlkylOR^9, -C_2–C_6-AlkenylOR^9, -C_1–C_6-AlkinylOR^9 oder mit der Gruppe –OR^{10}, -$NR^{11}R^{12}$, -COR^{13}, -$COOR^{14}$, -$CONR^{15}R^{16}$, -SR^{17}, -SO_2R^{18} , $SO_2NR^{19}R^{20}$ oder -C(NH)(NH_2) substituiertes Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Aryl-C_1–C_4-alkylen, Heteroaryl-C_1–C_4-alkylen, Aryloxy-C_1–C_4-alkylen, Heteroaryloxy-C_1–C_4-alkylen oder Aryl-C_1–C_4-alkylenoxy-C_1–C_4-alkylen stehen, oder für ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes C_1-C_{10}-Alkyl steht und

R^7 für Wasserstoff, C_1-C_{10}-Alkyl, C_2-C_{10}-Alkenyl, C_2-C_{10}-Alkinyl, C_3-C_6-Cycloalkyl, (C_3-C_6-Cycloalkyl)-C_1-C_4-alkylen, Aryl-C_1-C_4-alkylen steht,

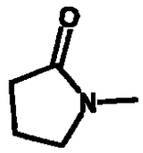
A für gegebenenfalls substituiertes Aryl, Heteroaryl oder Heterocyclyl steht,

R^{22} für Wasserstoff, Hydroxy-C_1-C_6-Alkyl, oder für die Gruppe -OR^{10} , –$NR^{11}R^{12}$, -COR^{13}, -$CONR^{15}R^{16}$, -SO_2R^{18}, -NR^{15}-(C=S)-NR^{16}-$(CH_2)_n$-R^{24}, -NR^{15}-(C=O)-NR^{16}-$(CH_2)_n$-R^{24} steht,

R^{23} für Wasserstoff oder C_1-C_6-Alkyl steht,

R^{24} für Wasserstoff, Phenyl, C_1-C_6-Alkoxy oder für die Gruppe -$(CH_2)_n$-COO-C_1-C_6-Alkyl steht,

[redacted] für die Gruppe -OR^{10} oder für gegebenenfalls ein oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, C_1-C_6-Alkyl, Hydroxy-C_1-C_6-alkyl oder mit der Gruppe -OR^{10}oder -$COOR^{14}$ substituiertes C_2-C_6-Alkenyl, Phenyl, Pyridyl, Imidazolyl, Morpholinyl, Piperidinyl, C_3-C_6-Cycloalkyl oder



steht,

m, p, k, jeweils unabhängig voneinander für 0 oder 1 stehen,

n für 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 steht,

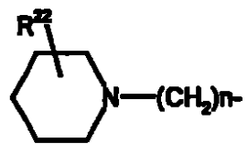
q für 1 oder 2 steht, bedeuten, sowie deren Stereoisomeren, Gemische der Stereoisomeren und deren Salze.

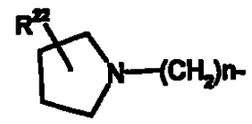
2. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß Anspruch 1, in der

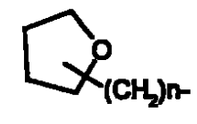
X und Y gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Phenyl, Cyano, C_3-C_6-Cycloalkyl oder für die Gruppe –$COOR^4$, -$CONR^{15}$-$(CH_2)_n$-R^{25}, –$COOR^{25}$, -$CONR^{15}R^{16}$ oder -COR^{13} stehen,

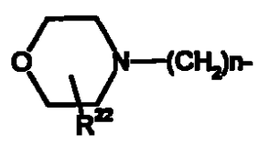
R^1, R^{11}, R^{12}
R^{15}, R^{16}
R^{19} und R^{20} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, C_1-C_{10}-Alkyl, C_2–C_{10}-Alkenyl, C_2–C_{10}-Alkinyl, ($COOR^{14}$)-$(CH_2)_n$-, (C_3–C_6-Cycloalkyl)-C_1–C_4-alkylen, C_3-C_6-Cycloalkyl, Phenylsulfonyl, Phenyl-C_3-C_6-Cycloalkyl, C_1-C_{10}-Alkanoyl, C_1–C_6-Alkoxy-C_1–C_6-alkylen, C_1–C_4-Alkoxycarbonyl-C_1–C_4-alkylen, Hydroxy-C_1–C_4-alkylen, -C_1-C_6-Alkyl-O-Si(Phenyl)$_2$-C_1-C_6-alkyl, oder für die

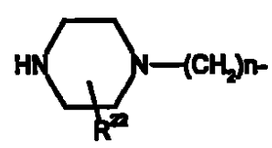
Gruppe $COOR^{14}$, $-COR^{13}$, $-SO_2R^{16}$, $-(CH_2)_n-NR^{15}R^{16}$ oder $-(CH_2)_n-C(CH_3)_q-(CH_2)_nNR^{15}R^{16}$ oder $-NR^{11}R^{12}$, oder

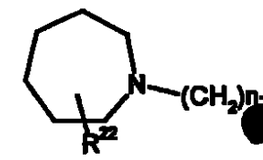


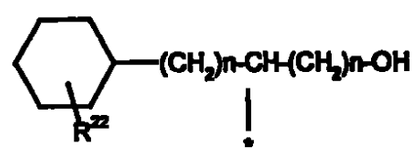






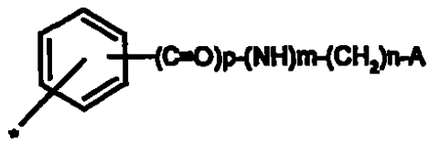


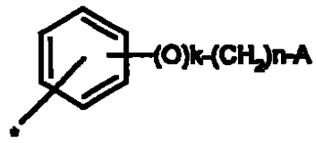




oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1–C_6-Alkyl, C_2–C_6-Alkenyl, C_2–C_6-Alkinyl, C_3–C_6-Cycloalkyl, C_3–C_6-Cycloalkyloxy, Phenyl, Cyano, Halogen, Hydroxy, C_1–C_4-Alkoxy, Phenoxy, Benzyloxy, C_1–C_4-Alkylsulfanyl, Benzylsulfanyl, Phenylsulfanyl, Dimethylamino, Acetylamino, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylsulfanyl, Acetyl, $-CO-C_1-C_6$-Alkyl, 1-Iminoethyl oder Nitro substituiertes Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Aryl-C_1–C_4-alkylen, Heteroaryl-C_1–C_4-alkylen, Aryloxy-C_1–C_4-alkylen, Heteroaryloxy-C_1–C_4-alkylen oder Aryl-C_1–C_4-alkylenoxy-C_1–C_4-alkylen, oder für ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes C_1-C_{10}-Alkyl stehen,

R^2 und R^3 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, C_1–C_6-Alkyl, Hydroxy-C_1–C_6-alkylen, C_3-C_6-Cyclohexyl oder für die Gruppe $-COOR^{14}$, $-CONR^{15}R^{16}$, $-COR^{13}$, $-SO_2R^{16}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-(CH_2)_n-A$,

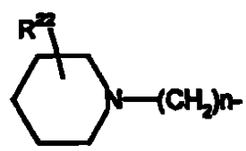


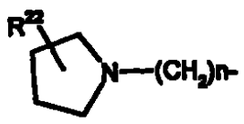


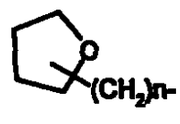
oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1–C_6-Alkyl, C_3-C_6-Cycloalkyl, Halo-C_1-C_6-alkyl, Halo-C_1-C_6-alkoxy, Halogen, Cyano, Hydroxy-C_1–C_6-Alkylen, Hydroxy-C_1-C_6-alkylenoxy, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, -C_1–C_6-Alkyl-$COOR^8$ oder mit der Gruppe –OR^{10}, -COR^{13}, -$COOR^{14}$, -$NR^{11}R^{12}$, -NR^{11}-CO-$NR^{11}R^{12}$, -NR^{11}-CO-R^{13}, -NR^{11}-SO_2-R^{13}, -$(CH_2)_n$-CO-$NR^{15}R^{16}$, -SR^{10} oder -SO_2R^{18} substituiertes Aryl, Hetaroaryl oder Heterocyclyl steht,

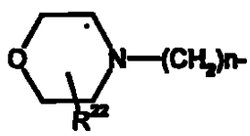
R^4, R^8, R^9, R^{10}, R^{13}, R^{14}, R^{17} und R^{18} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, C_1-C_{10}-Alkyl, Hydroxy-C_1-C_6-alkylenoxy-C_1-C_6-alkylen, C_1-C_6-Alkoxy-CO-C_1-C_6-alkylen, -$(CH_2)_n$-CO-$NR^{15}R^{16}$, C_2–C_{10}-Alkenyl, C_2–C_{10}-Alkinyl, (C_3–C_6-Cycloalkyl)-C_1–C_4-alkylen, Halo-C_1-C_6-alkyl, Hydroxy-C_1-C_6-alkylen, ($COOR^{14}$)-$(CH_2)_n$-, Hydroxy-$(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_n$, C_3-C_6-Cycloalkyl, C_1-C_{10}-Alkanoyl, oder für die Gruppe –$NR^{11}R^{12}$, -$(CH_2)_n$-CO-R^{25}, -$(CH_2)_n$-$NR^{15}R^{16}$, $COOR^{14}$-$(CH_2)_n$- oder –COR^{13}, oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1–C_6-Alkyl, C_2–C_6-Alkenyl, C_3–C_6-Cycloalkyl, C_3–C_6-Cycloalkyloxy, Phenyl, Cyano, Halogen, Hydroxy-C_1-C_6-Alkyl, C_1–C_4-

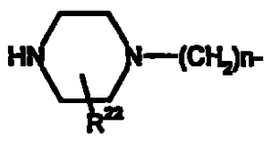
Alkoxy, Phenoxy, Benzyloxy, C_1–C_4-Alkylsulfanyl, Benzylsulfanyl, Phenylsulfanyl, Dimethylamino, Acetylamino, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylsulfanyl, Acetyl, -CO-C_1–C_6-Alkyl, 1-Iminoethyl oder Nitro substituiertes Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Aryl-C_1–C_4-alkylen, Heteroaryl-C_1–C_4-alkylen, Aryloxy-C_1–C_4-alkylen, Heteroaryloxy-C_1–C_4-alkylen oder Aryl-C_1–C_4-alkylenoxy-C_1–C_4-alkylen, oder für ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes C_1-C_{10}-Alkyl oder für die Gruppe $-NR^{11}R^{12}$, $-COR^{13}$, $-SO_2R^{18}$, $-(CH_2)_n-NR^{15}R^{16}$, $-(CH_2)_n-C(CH_3)_q-(CH_2)_nNR^{15}R^{16}$ oder

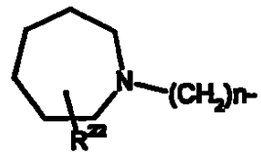


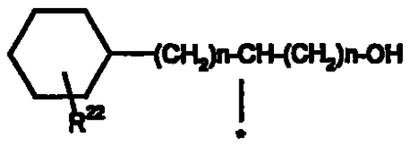












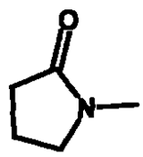
stehen,

oder

R^2 und R^3,
R^{11} und R^{12},
R^{15} und R^{16}
und

R^{19} und R^{20} jeweils unabhängig voneinander, gemeinsam einen 3 bis10-gliedrigen Ring bilden, der gegebenenfalls ein oder mehrere Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefel-Atome enthalten kann,

	A	für gegebenenfalls substituiertes Aryl, Heteroaryl oder Heterocyclyl steht,
	R^{22}	für Wasserstoff, Hydroxy-C_1-C_6-Alkyl, oder für die Gruppe $-OR^{10}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-COR^{13}$, $-CONR^{15}R^{16}$, $-SO_2R^{18}$, $-NR^{15}-(C=S)-NR^{16}-(CH_2)_n-R^{24}$, $-NR^{15}-(C=O)-NR^{16}-(CH_2)_n-R^{24}$ steht,
	R^{23}	für Wasserstoff oder C_1-C_6-Alkyl steht,
	R^{24}	für Wasserstoff, Phenyl, C_1-C_6-Alkoxy oder für die Gruppe $-(CH_2)_n-COO-C_1$-C_6-Alkyl steht,
	R^{25}	für die Gruppe $-OR^{10}$ oder für gegebenenfalls ein oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, C_1-C_6-Alkyl, Hydroxy-C_1-C_6-alkyl oder mit der Gruppe $-OR^{10}$oder $-COOR^{14}$ substituiertes C_2-C_6-Alkenyl, Phenyl, Pyridyl, Imidazolyl, Morpholinyl, Piperidinyl, C_3-C_6-Cycloalkyl oder



steht,

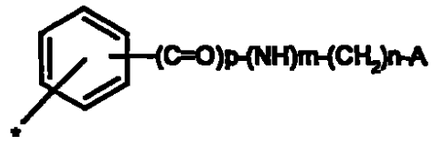
	m, p, k,	jeweils unabhängig voneinander für 0 oder 1 stehen,
	n	für 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 steht,
	q	für 1 oder 2 steht, bedeuten, sowie deren Stereoisomeren, Gemische der Stereoisomeren und deren Salze.

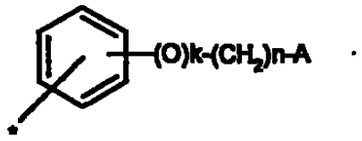
3. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 und 2, in der

X und Y	gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Phenyl, Cyano, C_3-C_6-Cycloalkyl oder für die Gruppe $-COOR^4$, $-CONR^{15}-(CH_2)_n-R^{25}$, $-COOR^{25}$, $-CONR^{15}R^{16}$ oder $-COR^{13}$ stehen,

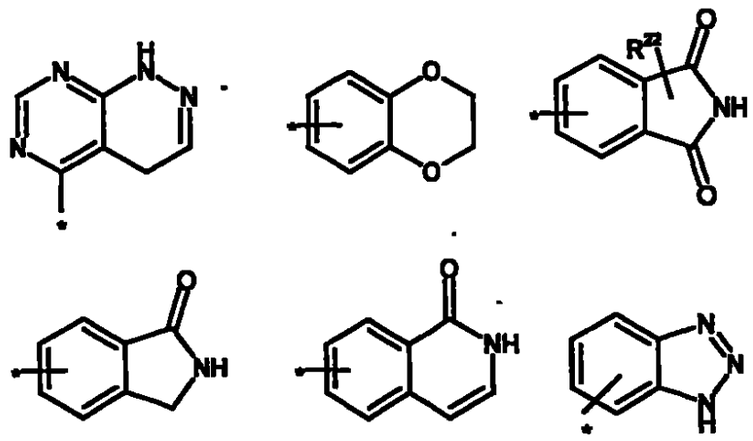
R^1 für Wasserstoff, Phenyl, C_1-C_6-Alkyl, C_3-C_6-Cycloalkyl, Hydroxy-C_1-C_4-Alkylen, C_1-C_6-Alkoxy-C_1-C_6-Alkylen oder für die Gruppe -C_1-C_6-Alkyl-O-Si(Phenyl)$_2$-C_1-C_6-alkyl steht,

R^2 und R^3 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, C_1–C_6-Alkyl, Hydroxy-C_1–C_4-alkylen, Cyclohexyl oder für die Gruppe –$COOR^{14}$, -$CONR^{15}R^{16}$, -COR^{13}, -SO_2R^{18}, -$NR^{11}R^{12}$, -$(CH_2)_n$-A,





oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1–C_6-Alkyl, C_3-C_6-Cycloalkyl, Halo-C_1-C_6-alkyl, Halo-C_1-C_6-alkoxy, Halogen, Cyano, Triazolyl, Tetrazolyl, Hydroxy-C_1–C_6-Alkylen, Hydroxy-C_1-C_6-alkylenoxy, Morpholino, -C_1–C_6-Alkyl-$COOR^8$ oder mit der Gruppe –OR^{10}, -COR^{13}, -$COOR^{14}$, -$NR^{11}R^{12}$, -NR^{11}-CO-$NR^{11}R^{12}$, -NR^{11}-CO-R^{13}, -NR^{11}-SO_2-R^{13}, -$(CH_2)_n$-CO-$NR^{15}R^{16}$, -SR^{10} oder -SO_2R^{18} substituiertes Phenyl, Pyridyl, Naphthyl, Biphenyl, Imidazolyl, Indazolyl, Isothiazolyl,Triazolyl, Benztriazolyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Thiazolyl, Pyrazolyl, Anthrazenyl, Pyrazolidinyl, Oxazolyl, Phthalazinyl, Carbazolyl, Benzimidazolyl, Benzthiazolyl, Isoxazolyl, Indanyl, Indolyl, Pyrimidinyl, Thiadiazolyl,

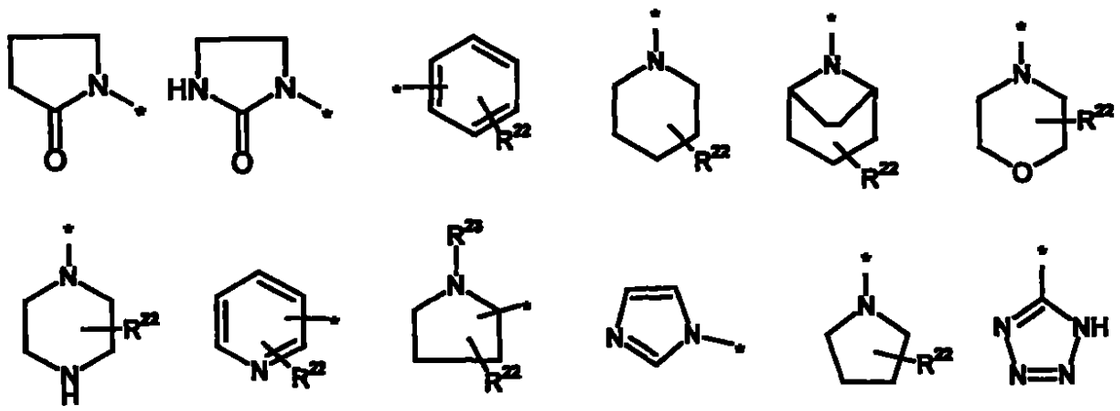


steht,

oder

R^2 und R^3 gemeinsam einen Piperidino- oder Morpholino-Ring bilden,

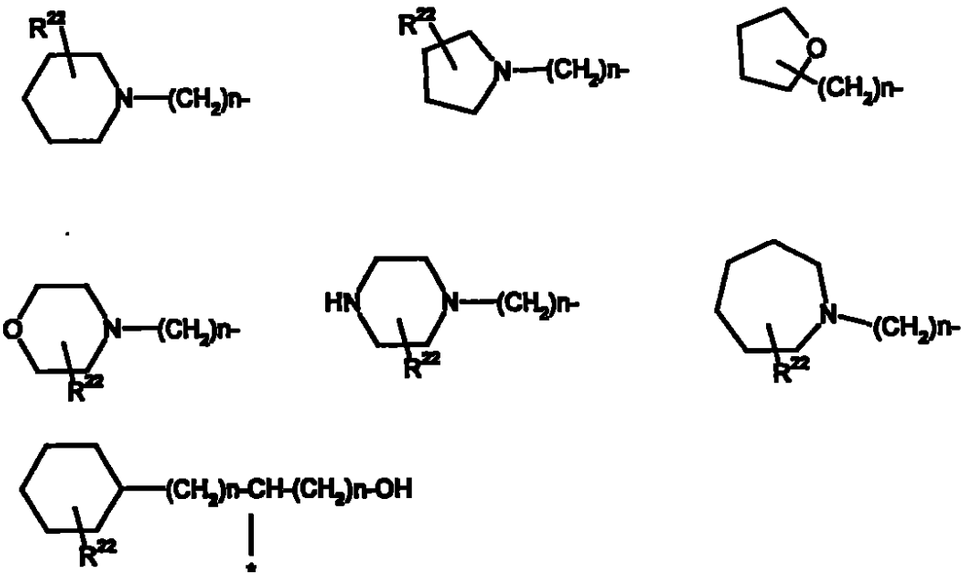
A für die Gruppe



steht,

R^4 für Wasserstoff, C_1–C_6-Alkyl, Halo-C_1-C_6-alkyl, Hydroxy-C_1-C_6-alkyl, Hydroxy-$(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_n$-, oder für die Gruppe -$(CH_2)_n$-CO-R^{25}, -$(CH_2)_n$-$NR^{15}R^{16}$, oder für gegebenenfalls mit Hydroxy-C_1-C_6-Alkyl substituiertes Phenyl oder Benzyl steht,

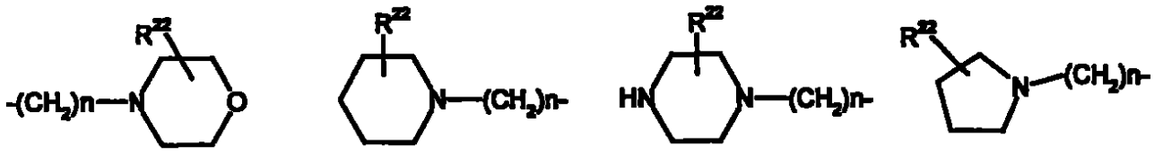
R^8, R^{11}, R^{12}, R^{14}, R^{15} und R^{16} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, C_1-C_{10}-Alkyl, Hydroxy-C_1-C_8-alkylen, $(COOR^{14})$-$(CH_2)_n$- oder für gegebenenfalls mit Halogen oder mit der Gruppe –CO-C_1–C_8-Alkyl substituiertes Phenyl, Pyridyl, Pyrimidinyl stehen, oder für die Gruppe -COR^{13}, -SO_2R^{18}, -$(CH_2)_n$-$NR^{15}R^{18}$, -$(CH_2)_n$-$C(CH_3)_q$-$(CH_2)_n NR^{15}R^{16}$ oder



stehen,

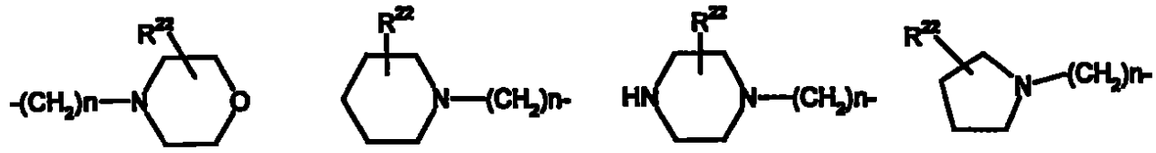
R^{10} für Wasserstoff, C_1-C_{10}-Alkyl, Hydroxy-C_1-C_8-alkylen, Hydroxy-C_1-C_8-alkylenoxy-C_1-C_8-alkylen, C_1-C_8-Alkoxy-CO-C_1-C_8-alkylen, -$(CH_2)_n$-CO-$NR^{15}R^{16}$ oder für gegebenenfalls mit Halogen oder mit der Gruppe –CO-C_1–C_8-Alkyl substituiertes Phenyl stehen, oder für die Gruppe -COR^{13}, -SO_2R^{15}, $COOR^{14}$-$(CH_2)_n$- steht,

R^{13} für Wasserstoff, C_1-C_{10}-Alkyl, C_1-C_{10}-Alkenyl, C_1-C_{10}-Alkinyl, C_1-C_8-Alkyloxy-C_1-C_8-alkenyl, C_1-C_8-Alkyloxy-C_1-C_8-alkenyloxy-C_1-C_8-alkenyl, Phenyl oder für die Gruppe



steht,

R^{18} für C_1-C_{10}-Alkyl, Hydroxy, Hydroxy-C_1-C_6-alkyl oder für die Gruppe $-NR^{11}R^{12}$



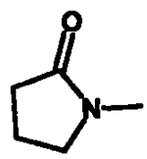
oder für gegebenenfalls ein oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1-C_6-Alkyl substituiertes Phenyl steht,

R^{22} für Wasserstoff, Hydroxy-C_1-C_6-Alkyl, oder für die Gruppe $-OR^{10}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-COR^{13}$, $-CONR^{15}R^{16}$, $-SO_2R^{18}$, $-NR^{15}-(C=S)-NR^{16}-(CH_2)_n-R^{24}$, $-NR^{15}-(C=O)-NR^{16}-(CH_2)_n-R^{24}$ steht,

R^{23} für Wasserstoff oder C_1-C_6-Alkyl steht,

R^{24} für Wasserstoff, Phenyl, C_1-C_6-Alkoxy oder für die Gruppe $-(CH_2)_n-COO-C_1$-C_6-Alkyl steht,

R^{25} für die Gruppe $-OR^{10}$ oder für gegebenenfalls ein oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, C_1-C_6-Alkyl, Hydroxy-C_1-C_6-alkyl oder mit der Gruppe $-OR^{10}$oder $-COOR^{14}$ substituiertes C_2-C_6-Alkenyl, Phenyl, Pyridyl, Imidazolyl, Morpholinyl, Piperidinyl, C_3-C_6-Cycloalkyl oder



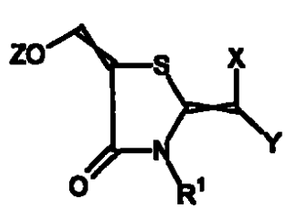
steht,

m, p, k, jeweils unabhängig voneinander für 0 oder 1 stehen,

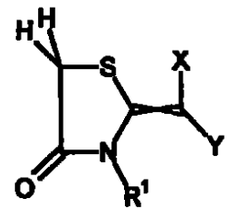
n für 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 steht,

q für 1 oder 2 steht, bedeuten, sowie deren Stereoisomeren, Gemische der Stereoisomeren und deren Salze.

4. Verbindungen der allgemeinen Formeln II und III



(II) und



(III),

in denen X, Y und R^1 die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben und Z für C_1-C_{10}-Alkyl steht, als Zwischenprodukte zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I.

5. Zwischenverbindungen der allgemeinen Formeln II, gemäß Anspruch 4, in der Z für C_1-C_4 Alkyl steht.

6. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krebs, Autoimmunerkrankungen, Chemotherapeutika-induzierter Alopezie und Mukositis, kardiovaskulären Erkrankungen, infektiösen Erkrankungen, nephrologischen Erkrankungen, chronisch und akut neurodegenerativen Erkrankungen und viralen Infektionen.

7. Verwendung gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß unter Krebs solide Tumoren und Leukämie, unter Autoimmunerkrankungen Psoriasis, Alopezie und Multiple Sklerose, unter kardiovaskulären Erkrankungen Stenosen, Arteriosklerosen und Restenosen, unter infektiösen Erkrankungen durch unizelluläre Parasiten hervorgerufene Erkrankungen, unter nephrologischen Erkrankungen Glomerulonephritis, unter chronisch neurodegenerativen Erkrankungen Huntington's Erkrankung, amyotrophe Lateralsklerose, Parkinsonsche Erkrankung, AIDS Dementia und Alzheimer'sche Erkrankung, unter akut neurodegenerativen Erkrankungen Ischämien des Gehirns und Neurotraumata, und unter viralen Infektionen Cytomegalus-Infektionen, Herpes, Hepatitis B und C und HIV Erkrankungen zu verstehen sind.

8. Arzneimittel, die mindestens eine Verbindung gemäß den Ansprüchen 1 bis 3 enthalten.

9. Arzneimittel gemäß Anspruch 8, zur Behandlung von Krebs, Autoimmunerkrankungen, kardiovaskulären Erkrankungen, infektiöse Erkrankungen, nephrologische Erkrankungen, neurodegenerative Erkrankungen und virale Infektionen.

10. Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 3 und Arzneimittel gemäß den Ansprüchen 6 bis 7 mit geeigneten Formulierungs- und Trägerstoffen.

11. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I und der pharmazeutischen Mitteln, gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, als Inhibitoren der Polo-like Kinasen.

12. Verwendung gemäß Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Kinase Plk1, Plk2, Plk3 oder Plk4 ist.

13. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, in Form eines pharmazeutischen Präparates für die enterale, parenterale und orale Applikation.

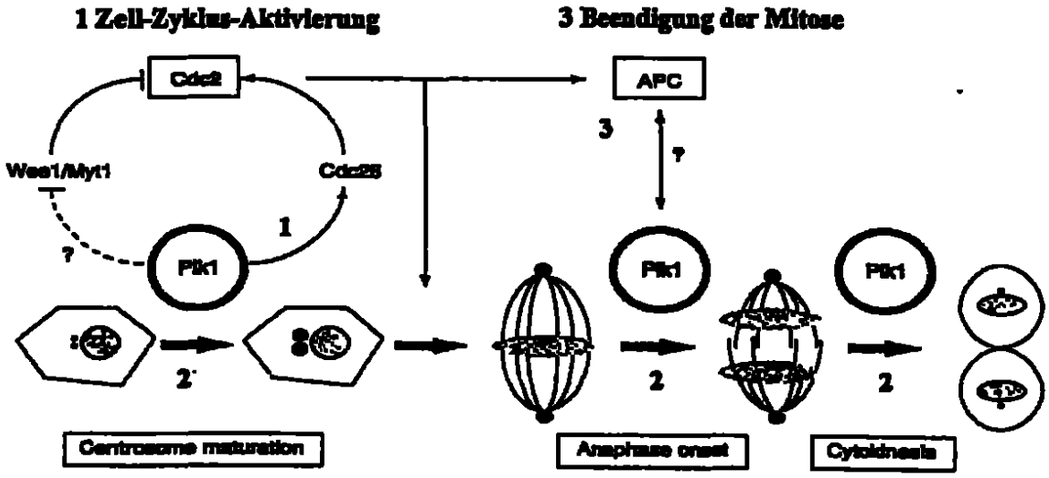


FIGURE 2

2 Mechanics of cell division
2 Zell-Teilungs-Mechanismus

Fig. 1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/04450

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D277/34 C07D451/06 C07D277/82 C07D417/12 C07D487/04
A61K31/426 A61K31/427 A61P35/00 //(C07D487/04,29:00,
231:00)
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
BEILSTEIN Data, WPI Data, EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KNOTT E B: "The electrophilic reactivity of alkoxyalkylidene derivatives of heterocyclic keto-methylene compounds" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, 1954, pages 1482-1490, XP002248487 Seite 1488, 9. Verbindung	1,2
P,X	DATABASE CHEMCATS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; retrieved from STN Database accession no. 2001:24220 XP002248488 RN 313366-73-3 & "Pharma Library Collection (Catalog)" 24 April 2003 (2003-04-24) order number NS62536	1-3

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of box C. [X] Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:
'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
'E' earlier document but published on or after the international filing date
'L' document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
'T' later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
'X' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
'Y' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
'&' document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
21 July 2003	05/08/2003

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Allard, M

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/04450

C (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002247573 Beilstein Registry Number 5404737 & TETRAHEDRON, vol. 32, 1976, pages 3055-3061,	4
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002247574 Beilstein Registry Number 4939375 & JUSTUS LIEBIGS ANN. CHEM., vol. 665, 1963, pages 150-165,	4
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002247575 Beilstein Registry Number 530599 & SPECTROCHIM. ACTA PART A, vol. 26, 1970, page 165	4
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002247576 Beilstein Registry Number 619571 & JUSTUS LIEBIGS ANN. CHEM, 1978, pages 473-511,	4
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002247577 Beilstein Registry Number 998499 & J. CHEM. SOC. PERKIN TRANS. 2, 1979, pages 1376-1386,	4
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002247578 Beilstein Registry Number 5072920 & ZH. ORG. KHIM., vol. 20, no. 3, 1984, pages 577-583,	4

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/04450

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002247579 Beilstein Registry Number 4810790 & PHOSPHORUS, SULFUR SILICON RELAT. ELEM., vol. 73, no. 1-4, 1992, pages 15-26,	4
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002247580 Beilstein Registry Number 1625838 & C.R. HEBD. SEANCES ACAD. SCI. SER. C, vol. 267, 1968, page 260, 261-263	4
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002247581 Beilstein Registry Number 990654 & J. CHEM. SOC. PERKIN TRANS. 2, 1979, pages 1376-1386,	4
A	WO 00 75139 A (BASF AKTIENGESELLSCHAFT) 14 December 2000 (2000-12-14) the whole document	1,6
A	WO 01 47555 A (CORNELL RESEARCH FOUNDATION, INC.) 5 July 2001 (2001-07-05) the whole document	1,6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 03/04450

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although Claims 11-13 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out on the basis of the stated effects of the compound or composition.

2. [X] Claims Nos.: 4 (IN PART)
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

SEE SUPPLEMENTAL SHEET
FOR FURTHER INFORMATION SEE PCT/ISA 210

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest
[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 03/04450

Claim 4 (in part)

The search in connection with compound (III) in Claim 4 yielded a large number of novelty-destroying documents. This number is so large that it is impossible to identify a part of the claim, insofar as it relates to compound (III), for which protection might justifiably be sought (PCT Article 6). For these reasons it does not seem possible to conduct a meaningful search covering the full scope of the claim.

Therefore, as far as compound (III) in Claim 4 is concerned, the search report lists only a representative selection of the searched documents.

The applicant is advised that claims or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established cannot normally be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subject matter that has not been searched. This also applies to cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 03/04450

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0075139 A	14-12-2000	AU 5179000 A	28-12-2000
		BG 106238 A	30-08-2002
		BR 0011063 A	16-04-2002
		CA 2375734 A1	14-12-2000
		CZ 20014244 A3	17-07-2002
		EP 1181282 A2	27-02-2002
		JP 2003501429 T	14-01-2003
		NO 20015899 A	30-01-2002
		WO 0075139 A2	14-12-2000
WO 0147555 A	05-07-2001	US 6291496 B1	18-09-2001
		WO 0147555 A1	05-07-2001

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/04450

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07D277/34 C07D451/06 C07D277/82 C07D417/12 C07D487/04 A61K31/426 A61K31/427 A61P35/00 //(C07D487/04,29:00, 231:00)
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE
Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
BEILSTEIN Data, WPI Data, EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	KNOTT E B: "The electrophilic reactivity of alkoxyalkylidene derivatives of heterocyclic keto-methylene compounds" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, 1954, Seiten 1482-1490, XP002248487 Seite 1488, 9. Verbindung	1,2
P,X	DATABASE CHEMCATS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; retrieved from STN Database accession no. 2001:24220 XP002248488 RN 313366-73-3 & "Pharma Library Collection (Catalog)" 24. April 2003 (2003-04-24) order number NS62536	1-3

-/--

[X] Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen
[X] Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
21. Juli 2003	05/08/2003
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	**Bevollmächtigter Bediensteter** Allard, M

Formblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (Juli 1998)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/04450

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002247573 Beilstein Registry Number 5404737 & TETRAHEDRON, Bd. 32, 1976, Seiten 3055-3061,	4
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002247574 Beilstein Registry Number 4939375 & JUSTUS LIEBIGS ANN. CHEM., Bd. 665, 1963, Seiten 150-165,	4
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002247575 Beilstein Registry Number 530599 & SPECTROCHIM. ACTA PART A, Bd. 26, 1970, Seite 165	4
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002247576 Beilstein Registry Number 619571 & JUSTUS LIEBIGS ANN. CHEM, 1978, Seiten 473-511,	4
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002247577 Beilstein Registry Number 998499 & J. CHEM. SOC. PERKIN TRANS. 2, 1979, Seiten 1376-1386,	4
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002247578 Beilstein Registry Number 5072920 & ZH. ORG. KHIM., Bd. 20, Nr. 3, 1984, Seiten 577-583,	4

-/—

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/04450

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002247579 Beilstein Registry Number 4810790 & PHOSPHORUS, SULFUR SILICON RELAT. ELEM., Bd. 73, Nr. 1-4, 1992, Seiten 15-26,	4
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002247580 Beilstein Registry Number 1625838 & C.R. HEBD. SEANCES ACAD. SCI. SER. C, Bd. 267, 1968, Seite 260, 261-263	4
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002247581 Beilstein Registry Number 990654 & J. CHEM. SOC. PERKIN TRANS. 2, 1979, Seiten 1376-1386,	4
A	WO 00 75139 A (BASF AKTIENGESELLSCHAFT) 14. Dezember 2000 (2000-12-14) das ganze Dokument	1,6
A	WO 01 47555 A (CORNELL RESEARCH FOUNDATION, INC.) 5. Juli 2001 (2001-07-05) das ganze Dokument	1,6

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/04450

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. [X] Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

Obwohl die Ansprüche 11-13 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.

2. [X] Ansprüche Nr. 4 (teilweise)
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich

siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210

3. [ ] Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die Internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. [ ] Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.

2. [ ] Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.

3. [ ] Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.

4. [ ] Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

[ ] Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.

[ ] Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Ansprüche Nr.: 4 (teilweise)

Die Recherche ergab im Hinblick auf die Verbindung (III) des Anspruches 4 eine sehr große Zahl neuheitsschädlicher Dokumente. Diese Zahl ist so groß, daß sich unmöglich feststellen lässt, für welchen Teil dieses Anspruches, soweit er Verbindungen (III) betrifft, eventuell nach zu Recht Schutz begehrt werden könnte (Art. 6 PCT). Aus diesen Gründen erscheint eine sinnvolle Recherche über den gesamten Bereich dieses Anspruches unmöglich.

Der Rechercheberícht bezüglich Verbindung (III) des Anspruches 4 wurde daher auf eine repräsentative Auswahl der ermittelten Dokumente beschränkt.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/04450

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 0075139	A	14-12-2000	AU	5179000 A	28-12-2000
			BG	106238 A	30-08-2002
			BR	0011063 A	16-04-2002
			CA	2375734 A1	14-12-2000
			CZ	20014244 A3	17-07-2002
			EP	1181282 A2	27-02-2002
			JP	2003501429 T	14-01-2003
			NO	20015899 A	30-01-2002
			WO	0075139 A2	14-12-2000
WO 0147555	A	05-07-2001	US	6291496 B1	18-09-2001
			WO	0147555 A1	05-07-2001

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina Internacional
OMPI

(43) Fecha de Publicación Internacional
13 Noviembre 2003 (13.11.2003)
PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 03/093249 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes[7]: C07D 277/34, 451/06, 277/82, 417/12, 487/04, A61K 31/426, 31/427, A61P 35/00, C07D 487/04, 29/00, 231/00

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP03/04450

(22) Fecha de Presentación Internacional: 29 Abril 2003 (29.04.2003)

(25) Idioma de Presentación: Alemán

(26) Idioma de Publicación: Alemán

(30) Datos relacionados con la Prioridad:
102 21 104.3 3 Mayo 2002 (03.05.2002) DE

(71) Solicitante: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT (DE/DE); Mullerstrasse 178, 13353 Berlín-Wedding (DE)

(72) Inventores; y

(75) Inventores/Solicitantes (solo para US): SCHWEDE, Wolfgang (DE/DE); Magdeburger Strasse 41a, 16548 Glienecke (DE); SCHULZE, Volker (DE/DE); Ernststrasse 97, 13509 Berlín (DE); ELS, Kant (DE/DE) Walldürner Weg 13, 13587 Berlín (DE); BUCHMANN, Bernd (DE/DE); Erdmanstrasse 44, 16540 Hohen Neuendorf (DE); BRIEM, Hans (DE/DE); Baumhauser Weg 41a, 28279 Bremen (DE); SIEMEISTER, Gerhard (DE/DE); Reimerswalder Steig 26, 13503 Berlín (DE); BÖMER, Ulf (DE/DE); Leipziger Strasse 49, 16548 Glienecke (DE); PARCZYK, Karsten (DE/DE); Ahlener Weg 9, 12207 Berlín (DE).

(81) Estados Designados (nacional): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW

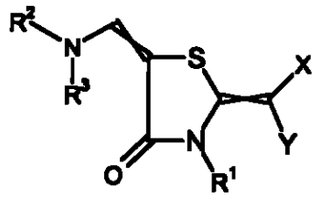
(84) Estados Designados (regional): ARIPO patente (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Publicada:

- con reporte de búsqueda internacional

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, referirse a la "Notas de Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparece al comienzo de cada número regular de la Gaceta del PCT.

(54) Título: TIAZOLIDINONAS Y SU USO COMO INHIBIDORES DE QUINASA SIMILAR A POLO



(I),

(54) Extracto: La invención se relaciona con tiazolidonas de fórmula general (I), donde R^1, R^2, R^3, X e Y tienen los significados indicados en la descripción, a su preparación y su uso como inhibidores de la quinasa tipo polo (PLK) para el tratamiento de diversas enfermedades, así como productos intermediarios para preparar las tiazolidonas.

Tiazolidinonas, su preparación y su uso como medicamentos

MEMORIA DESCRIPTIVA

La invención se refiere a tiazolidonas, a su preparación y su uso como inhibidores de la cinasa tipo polo (Plk) para el tratamiento de diversas enfermedades.

Las células tumorales se caracterizan por un proceso del ciclo celular no inhibido. Esto se basa, por un lado, en la pérdida de las proteínas de control como RB, p16, p21, p53, etc., y la activación de los llamados aceleradores del proceso del ciclo celular, las cinasas dependientes de las ciclinas (Cdks). Las Cdks son una proteína blanco antutumoral reconocida en farmacia. Además de las Cdks, se describieron nuevas serina/treonina-cinasas reguladoras del ciclo celular, las llamadas "cinasas tipo polo", las cuales no sólo participan en la regulación del ciclo celular, sino también en la coordinación con otros procesos durante la mitosis y la citoquinesis (formación del huso, separación cromosómica). Por ello, esta clase de proteínas representa un interesante punto de acción para la intervención terapéutica de enfermedades proliferativas como el cáncer (Descombes y Nigg. Embo J, 17; 1328ff, 1998; Glover et al. Genes Dev 12, 3777ff, 1998).

Se halló un elevado índice de expresión de Plk-1 en el cáncer de mama de células no pequeñas (Wolf et al. *Oncogene*, 14, 543ff, 1997), en melanomas (Strebhardt et al. *JAMA*, 283,

479ff, 2000), en carcinomas de células escamosas (Knecht et al. *Cancer Res*, 59, 2794ff, 1999) y en carcinomas de esófago (Tokumitsu et al. *int J Oncol* 15, 687ff, 1999).

Se indicó una correlación de un alto índice de expresión en pacientes con tumores con pronóstico malo para los más diversos tumores (Strebhardt et al. *JAMA*, 283, 479ff, 2000, Knecht et al. *Cancer Res*, 59, 2794ff, 1999 y Tokumitsu et al. *Int J Oncol* 15, 687ff, 1999).

La expresión constitutiva de Plk-1 en células NIH-3T3 condujo a una transformación maligna (mayor proliferación, crecimiento en agar suave, formación de colonias y desarrollo del tumor en ratones desnudos (Smith et al. *Biochem Biophys Res Comm*, 234, 397ff., 1997).

Las microinyecciones de anticuerpos de Plk-1 en células HeLa produjo una mitosis deficiente (Lane et al.; *Journal Cell Biol*, 135, 1701ff, 1996).

Con un oligo '20-mero' antisentido se pudo inhibir la expresión de Plk-1 en células A549 y detenerse su capacidad de sobrevida. Asimismo, se pudo mostrar una clara acción antitumoral en ratones desnudos (Mundt et al., *Biochem Biophys Res Comm*, 269, 377ff., 2000).

La microinyección de anticuerpos anti-Plk en células Hs68 humanas no inmortalizadas mostró, en comparación con las células HeLa, una fracción claramente mayor de células que habían quedado detenidas en el crecimiento en G2 y mu-

chos menos signos de una mitosis deficiente (Lane et al.; *Journal Cell Biol*, 135, 1701ff, 1996).

Contrariamente a las células tumorales, las moléculas oligo antisentido no inhibieron el crecimiento y la viabilidad de las células mesangiales humanas primarias (Mundt et al., *Biochem Biophys Res Comm*, 269, 377ff., 2000).

En mamíferos se describieron hasta ahora, además de Plk-1, otras tres polo-cinasas que se inducen como respuesta mitogénica y que ejercen su función en la fase G1 del ciclo celular. Éstas son, por un lado, las llamadas Prk/Plk-3 (el homólogo humano de la *Fnk* de ratón = cinasa inducida por el factor de crecimiento del fibroblasto; Wiest et al, Genes, *Chromosomes & Cancer*, 32: 384ff, 2001), Snk/Plk-2 (Serum induced kinase, Liby et al., *DNA Sequence*, 11, 527-33, 2001) y sak/Plk4 (Fode et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A*, 91, 6388 ff; 1994).

La inhibición de la Plk-1 y las otras cinasas de la familia polo, como Plk-2, Plk-3 y Plk-4, representa de esta manera un enfoque muy prometedor para el tratamiento de diversas enfermedades.

Ahora se halló que las tiazolidonas son inhibidores apropiados de las cinasas de la familia polo.

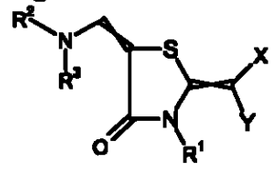
La identidad de secuencia dentro de los dominios de la Plk de la familia polo es de entre el 40 y el 60 %, de modo que, en parte, surge una interacción de inhibidores de una

251
152

cinasa con una u otras cinasas diferentes de esta familia. Según la estructura del inhibidor, el efecto también puede ser selectivo o, con preferencia, producirse sólo en una cinasa de la familia polo.

Los compuestos de la invención inhiben esencialmente las cinasas tipo polo, sobre lo cual se basa también su acción, p.ej., contra el cáncer como tumores sólidos y leucemia, enfermedades autoinmunes como psoriasis, alopecia esclerosis múltiple, alopecia y mucositis inducidas por agentes quimioterapéuticos, enfermedades cardiovasculares como estenosis, arterioesclerosis y restenosis, enfermedades infecciosas como, p.ej., provocadas por parásitos unicelulares como tripanosoma, toxoplasma o plasmodio, o provocadas por hongos, enfermedades nefrológicas como, p.ej., glomerulonefritis, enfermedades neurodegenerativas crónicas como enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrópica,mal de Parkinson, demencia por SIDA y mal de Alzheimer,enfermedades neurodegenerativas agudas como isquemias cerebrales y neurotraumas,infecciones virales como,p. ej., infecciones por citomegalus,herpes,hepatitis B y C y VIH.

La presente invención se refiere, de esta forma, a compuestos de la fórmula general I



(I)

152
153

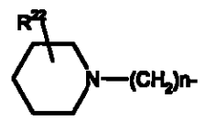
donde

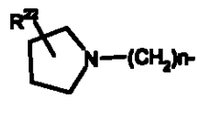
X e Y son iguales o diferentes y son hidrógeno, arilo, ciano, cicloalquilo C_3-C_6 o el grupo $-COOR^4$, $-CONR^{15}-(CH_2)_n-R^{25}$, $-COOR^{25}$, $-CONR^{15}R^{16}$ o $-COR^{13}$,

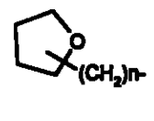
R^1, R^{11}, R^{12}

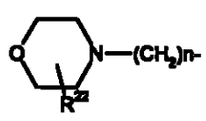
R^{15}, R^{16}

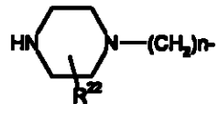
R^{19} y R^{20} son iguales o diferentes y son hidrógeno, alquilo C_1-C_{10}, alquenilo C_2-C_{10}, alquinilo C_2-C_{10}, $(COOR^{14})-(CH_2)_n-$, (cicloalquil C_3-C_6)-alquileno C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_6, fenilsulfonilo, fenil-cicloalquilo C_3-C_6, alcanoilo C_1-C_{10}, alcoxi C_1-C_6-alquileno C_1-C_6, alcoxicarbonil C_1-C_4-alquileno C_1-C_4, hidroxi-alquileno C_1-C_4, alquil C_1-C_6-O-Si(fenil)$_2$-alquilo C_1-C_6, o el grupo $COOR^{14}$, $-COR^{13}$, $-SO_2R^{18}$, $-(CH_2)_n-NR^{15}R^{16}$ o $-(CH_2)_n-C(CH_3)_q-(CH_2)_nNR^{15}R^{16}$ o $-NR^{11}R^{12}$, o

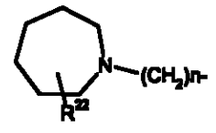


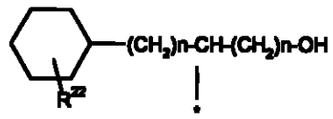






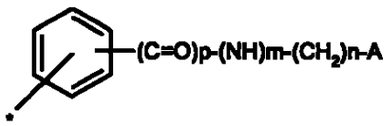


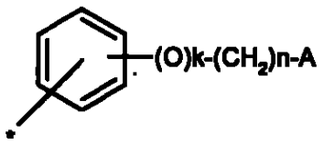




o son arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril-alquileno C_1-C_4, heteroaril-alquileno C_1-C_4, ariloxi-alquileno C_1-C_4, heteroariloxi-alquileno C_1-C_4 o aril-alquilenoxi C_1-C_4-alquileno C_1-C_4 opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, por alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, cicloalquiloxi C_3-C_6, fenilo, ciano, halógeno, hidroxi, alcoxi C_1-C_4, fenoxi, benciloxi, alquilsulfanilo C_1-C_4, bencilsulfanilo, fenilsulfanilo, dimetilamino, acetilamino, trifluorometilo,trifluorometoxi, trifluorometilsulfanilo,acetilo, -CO-alquilo C_1-C_6, 1-iminoetilo o nitro,o alquilo C_1-C_{10} mono o polisustituido por flúor,

R^2 y R^3 son iguales o diferentes y son hidrógeno, alquilo C_1-C_6, hidroxi-alquileno C_1-C_6, ciclohexilo C_3-C_6 o el grupo $-COOR^{14}$, $-CONR^{15}R^{16}$, $-COR^{13}$, $-SO_2R^{18}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-(CH_2)_n$-A,

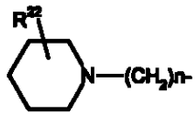


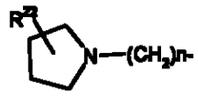


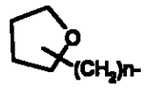
o arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, por alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, halo-alquilo C_1-C_6, halo-alcoxi C_1-C_6, halógeno, ciano, hidroxi-alquileno C_1-C_6, hidroxi-alquilenoxi C_1-C_6, arilo, heteroarilo, heterociclilo, alquil C_1-C_6-$COOR^8$ o por el grupo $-OR^{10}$, $-COR^{13}$, $-COOR^{14}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}$-CO-$NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}$-CO-R^{13}, $-NR^{11}$-SO_2-R^{13}, $-(CH_2)_n$-CO-$NR^{15}R^{16}$, $-SR^{10}$ o $-SO_2R^{18}$,

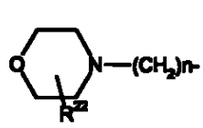
R^4, R^8, R^9, R^{10}, R^{13}, R^{14}, R^{17} y R^{18} son iguales o diferentes y son hidrógeno, alquilo C_1-C_{10}, hidroxi-alquilenoxi C_1-C_6-alquileno C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6-CO-alquileno C_1-C_6, $-(CH_2)_n$-CO-$NR^{15}R^{16}$, alquenilo C_2-C_{10}, alquinilo C_2-C_{10}, (cicloalquil C_3-C_6)-alquileno C_1-C_4, halo-alquilo C_1-C_6, hidroxi-alquileno C_1-C_6, $(COOR^{14})$-$(CH_2)_n$, hidroxi-$(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_n$, cicloalquilo C_3-C_6, alcanoilo C_1-C_{10}, o el grupo $-NR^{11}R^{12}$, $-(CH_2)_n$-CO-R^{25}, $-(CH_2)_n$-$NR^{15}R^{16}$, CO-OR^{14}-$(CH_2)_n$- o $-COR^{13}$, o arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril-alquileno C_1-C_4, heteroaril-alquileno C_1-C_4, ariloxi-alquileno C_1-C_4, heteroariloxi-alquileno C_1-C_4 o aril-alquilenoxi C_1-C_4-alquileno C_1-C_4 opcionalmente mono o polisustituido, igual o

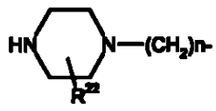
diferente, por alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, cicloalquiloxi C_3-C_6, fenilo, ciano, halógeno, hidroxi-alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_4, fenoxi, benciloxi, alquilsulfanilo C_1-C_4, bencilsulfanilo, fenilsulfanilo, dimetilamino, acetilamino, trifluorometilo, trifluorometoxi, trifluorometilsulfanilo, acetilo, -CO-alquilo C_1-C_6, 1-iminoetilo o nitro, o alquilo C_1-C_{10} mono o polisustituido por flúor o el grupo $-NR^{11}R^{12}$, $-COR^{13}$, $-SO_2R^{18}$, $-(CH_2)_n-NR^{15}R^{16}$, $-(CH_2)_n-C(CH_3)_q-(CH_2)_nNR^{15}R^{16}$ o

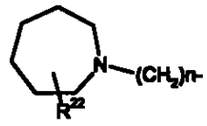


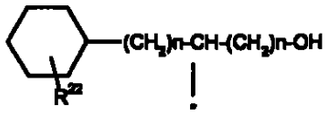












o

R^2 y R^3,

R^{11} y R^{12},

R^{15} y R^{16}

y

R^{19} y R^{20} forman cada uno, independientemente entre sí, un

anillo de 3 a 10 miembros, que puede contener opcionalmente uno o varios átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre;

o

R^3 es hidrógeno

y

R^2 es el grupo -(L-M), donde

L es un grupo $-C(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)N(R^7)-$, $-S(O)_2N(R^7)-$, $-C(S)N(R^7)-$, $-C(S)N(R^7)C(O)O-$, $-C(O)O-$ o $-C(O)S-$ y

M es hidrógeno, alquilo C_1-C_{10}, alquenilo C_2-C_{10}, alquinilo C_2-C_{10}, (cicloalquil C_3-C_6)-alquileno C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_6, fenil-cicloalquilo C_3-C_6, alcanoilo C_1-C_{10}, alcoxi C_1-C_4-alquileno C_1-C_4, alcoxicarbonil C_1-C_4-alquileno C_1-C_4, hidroxi-alquileno C_1-C_{10}, o arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril-alquileno C_1-C_4, heteroaril-alquileno C_1-C_4, ariloxi-alquileno C_1-C_4, heteroariloxi-alquileno C_1-C_4 o aril-alquilenoxi C_1-C_4-alquileno C_1-C_4 opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, por alquilo C_1-C_4, alquenilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, cicloalquiloxi C_3-C_6, fenilo, ciano, halógeno, fenoxi, benciloxi, halo-alcoxi C_1-C_4, halo-alquilo C_1-C_6, nitro, alquil $C_1-C_6-COOR^8$, alquenil $C_2-C_6-COOR^8$, alquinil $C_2-C_6-COOR^8$, alquil $C_1-C_6-OR^9$, al-

quenil C_2-C_6-OR^9, alquinil C_1-C_6-OR^9 o por el grupo $-OR^{10}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-COR^{13}$, $-COOR^{14}$, $-CONR^{15}R^{16}$, $-SR^{17}$, $-SO_2R^{18}$, $SO_2NR^{19}R^{20}$ o $-C(NH)(NH_2)$, o un alquilo C_1-C_{10} mono o polisustituido por flúor, y

R^7 es hidrógeno, alquilo C_1-C_{10}, alquenilo C_2-C_{10}, alquinilo C_2-C_{10}, cicloalquilo C_3-C_6, (cicloalquil C_3-C_6)-alquileno C_1-C_4, aril-alquileno C_1-C_4,

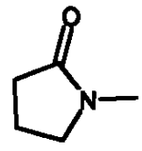
A es arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido,

R^{22} es hidrógeno, hidroxi-alquilo C_1-C_6, o es el grupo $-OR^{10}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-COR^{13}$, $-CONR^{15}R^{16}$, $-SO_2R^{18}$, $-NR^{15}-(C=S)-NR^{16}-(CH_2)_n-R^{24}$, $-NR^{15}-(C=O)-NR^{16}-(CH_2)_n-R^{24}$,

R^{23} es hidrógeno o alquilo C_1-C_6,

R^{24} es hidrógeno, fenilo, alcoxi C_1-C_6 o el grupo $-(CH_2)_n$-COO-alquilo C_1-C_6,

R^{25} el grupo $-OR^{10}$ o alquenilo C_2-C_6, fenilo, piridilo, imidazolilo, morfolinilo, piperidinilo, cicloalquilo C_3-C_6 o



opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, por halógeno, alquilo C_1-C_6, hidroxi-alquilo C_1-C_6 o por el grupo $-OR^{10}$ o $-COOR^{14}$, o

m, p, k son cada uno, independientemente entre sí 0 ó 1,

n es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10,

q es 1 ó 2,

así como los estereoisómeros, las mezclas de los estereoisómeros y las sales de los mismos, son compuestos valiosos para inhibir las PLK y que pueden utilizarse en las enfermedades que se detallaron con anterioridad.

Por estereoisómeros deben entenderse los isómeros E/Z y R/S, así como las mezclas de los isómeros E/Z y R/S.

Por alquilo se entiende, en cada caso, un radical alquilo lineal o ramificado como, p.ej., metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec.-butilo, ter.-butilo, pentilo, isopentilo,hexilo,heptilo, octilo, nonilo y decilo.

Por alcoxi se entiende, en cada caso, un radical alcoxi lineal o ramificado como, p.ej., metiloxi, etiloxi, propiloxi, isopropiloxi, butiloxi, isobutiloxi, sec.-butiloxi, pentiloxi, isopentiloxi, hexiloxi, heptiloxi, octiloxi, noniloxi o deciloxi.

Los sustituyentes de alquenilo son, en cada caso, lineales o ramificados, quedando comprendidos p.ej. los siguientes radicales: vinilo, propen-1-ilo, propen-2-ilo, but-1-en-1-ilo, but-1-en-2-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-2-ilo, 2-metil-prop-2-en-1-ilo, 2-metil-prop-1-en-1-ilo, but-1-en-3-ilo, but-3-en-1-ilo, alilo.

Por alquinilo se entiende, en cada caso, un radical al-

quinilo lineal o ramificado que contiene 2 - 6, preferentemente 2 - 4 átomos de C. A modo ilustrativo deben mencionarse los siguientes radicales: acetileno, propin-1-ilo, propin-3-ilo, but-1-in-1-ilo, but-1-in-4-ilo, but-2-in-1-ilo, but-1-in-3-ilo, etc.

El heterociclilo es un anillo alquilo que comprende 3 - 12 átomos de carbono que, en lugar del carbono, contiene uno o varios heteroátomos, iguales o diferentes, como p.ej. oxígeno, azufre o nitrógeno y que puede contener otro sustituyente en uno o varios átomos de carbono o nitrógeno. Los sustituyentes en el carbono pueden ser =O, -OH, hidroxialquilo C_1-C_4, alquilo, $CONR^{15}R^{16}$. Los sustituyentes en el nitrógeno pueden ser alquilo,COR^{13}, $-COOR^{14}$, $-CONR^{15}R^{16}$, $-SO_2R^{18}$, $SO_2NR^{19}R^{20}$.

Como heterociclilos se mencionan, p.ej.: oxiranilo, oxetanilo, aziridinilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, dioxolanilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, dioxanilo, piperidinilo, morfolinilo, ditianilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, tritianilo, quinuclidinilo, pirolidonilo, N-metilpirolidinilo, 2-hidroximetilpirolidinilo, 3-hidroxipirolidinilo, N-metilpiperazinilo, N-acetilpiperazinilo, N-metilsulfonilpiperazinilo, 4-hidroxipiperidinilo, 4-aminocarbonilpiperidinilo, 2-hidroxietilpiperidinilo, 4-hidroximetilpiperidinilo, etc.

Por cicloalquilo se entiende, en cada caso, ciclopropi-

lo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Por cicloalquilo se entiende anillos alquilo monocíclicos como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo, pero también anillos bicíclicos o tricíclicos como, p.ej., adamantanilo.

Por parte común de un anillo saturado, parcialmente saturado o no saturado de 3-8 miembros se entiende sistemas cíclicos, en los cuales pueden estar contenidos en el anillo opcionalmente uno o varios enlaces dobles posibles como, p.ej., cicloalquenilos como ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo, pudiendo producirse la unión tanto en el enlace doble como también en los enlaces simples.

Por halógeno se entiende, en cada caso, flúor, cloro, bromo o yodo.

El radical arilo tiene, en cada caso, 6 - 12 átomos de carbono como,p.ej., naftilo, bifenilo y, sobre todo, fenilo.

El radical heteroarilo comprende, en cada caso, 3 - 16 átomos de anillo y, en lugar del carbono, puede contener en el anillo uno o varios heteroátomos iguales o diferentes como oxígeno, nitrógeno o azufre, y puede ser mono, bi o tricíclico y, adicionalmente, puede estar correspondientemente benzocondensado.

A manera se ejemplo de mencionan: tienilo, furanilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo,

isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, etc. y benzoderivados de los mismos como, p.ej., benzofuranilo, benzotienilo, benzoxazolilo, benzimidazolilo, indazolilo, indolilo, isoindolilo, etc.; o piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, etc. y benzoderivados de los mismos como, p.ej., quinolilo, isoquinolilo, etc.; u oxepinilo, azocinilo, indolizinilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, benzimidazolilo, purinilo, etc. y benzoderivados de los mismos; o quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, xantenilo, etc.

Los radicales heteroarilo de preferencia son, p.ej., sustancias heteroaromáticas de 5 anillos como tiofeno, furano, oxazol, tiazol, imidazol y benzoderivados de las mismas y sustancias heteroaromáticas de 6 anillos como piridina, pirimidina, triazina, quinolina, isoquinolina y benzoderivados de las mismas.

El radical arilo comprende en cada caso 3 - 12 átomos de carbono y puede ser correspondientemente benzocondensado.

Se mencionan como ejemplo: ciclopropenilo, ciclopentadienilo, fenilo, tropilo, ciclooctadienilo, indenilo, naftilo, azulenilo, bifenilo, fluorenilo, antracenilo, etc.

Si está contenida una función ácida, son apropiadas como sales las sales de bases orgánicas e inorgánicas de tole-

rancia fisiológica, como p.ej. las sales alcalinas y alcalinotérreas de buena solubilidad como N-metil-glucamina, dimetil-glucamina, etil-glucamina, lisina, 1,6-hexadiamina, etanolamina, glucosamina, sarcosina, serinol, tris-hidroximetil-amino-metano, aminopropanodiol, base Sovak, 1-amino-2,3,4-butanotriol.

Si está contenida una función básica, son apropiadas las sales de ácidos orgánicos e inorgánicos de tolerancia fisiológica como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido tartárico, etc.

Los compuestos de la fórmula general I de la invención contienen también las formas tautoméricas posibles y comprende los isómeros E o Z o, en caso de que haya un centro quiral, también los racematos y enantiómeros. Aquí deben entenderse también los isómeros de enlaces dobles.

Se prefieren aquellos compuestos de la fórmula general I, en la cual

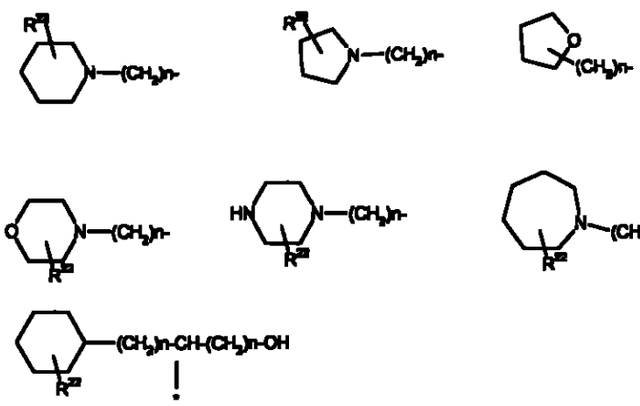
X e Y son iguales o diferentes y son hidrógeno, fenilo, ciano, cicloalquilo C_3-C_6 o el grupo $-COOR^4$, $-CONR^{15}-(CH_2)_n-R^{25}$, $-COOR^{25}$, $-CONR^{15}R^{16}$ o $-COR^{13}$,

R^1, R^{11}, R^{12}

R^{15}, R^{16}

R^{19} y R^{20} son iguales o diferentes y son hidrógeno, alquilo C_1-C_{10}, alquenilo C_2-C_{10}, alquinilo C_2-C_{10}, $(COOR^{14})-(CH_2)_n$, (cicloalquil C_3-C_6)-alquileno C_1-C_4, ci-

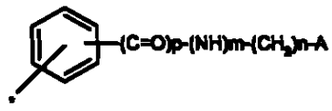
cloalquilo C_3-C_6, fenilsulfonilo, fenil-cicloalquilo C_3-C_6, alcanoilo C_1-C_{10}, alcoxi C_1-C_6-alquileno C_1-C_6, alcoxicarbonil C_1-C_4-alquileno C_1-C_4, hidroxi-alquileno C_1-C_4, alquil C_1-C_6-O-Si(fenil)$_2$-alquilo C_1-C_6, o el grupo $COOR^{14}$, $-COR^{13}$, $-SO_2R^{18}$, $-(CH_2)_n-NR^{15}R^{16}$ o $-(CH_2)_n-C(CH_3)_q-(CH_2)_nNR^{15}R^{16}$ o $-NR^{11}R^{12}$, o

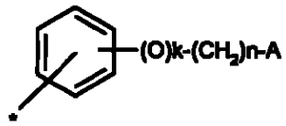


o arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril-alquileno C_1-C_4, heteroaril-alquileno C_1-C_4, ariloxi-alquileno C_1-C_4, heteroariloxi-alquileno C_1-C_4 o aril-alquilenoxi C_1-C_4-alquileno C_1-C_4 opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, por alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, cicloalquiloxi C_3-C_6, fenilo, ciano,halógeno, hidroxi, alcoxi C_1-C_4, fenoxi, benciloxi,alquilsulfanilo C_1-C_4,bencilsulfanilo, fenilsulfanilo, dimetilamino, acetilamino, trifluo-

rometilo, trifluorometoxi,trifluorometilsulfanilo, acetilo, -CO-alquilo C_1-C_6, 1-iminoetilo o nitro, o alquilo C_1-C_{10} mono o polisustituido por flúor,

R^2 y R^3 son iguales o diferentes y son hidrógeno, alquilo C_1-C_6, hidroxi-alquileno C_1-C_6, ciclohexilo C_3-C_6 o el grupo $-COOR^{14}$, $-CONR^{15}R^{16}$, $-COR^{13}$, $-SO_2R^{18}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-(CH_2)_n$-A,



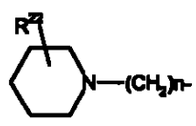


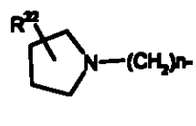
o arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, por alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, halo-alquilo C_1-C_6, halo-alcoxi C_1-C_6, halógeno, ciano, hidroxi-alquileno C_1-C_6, hidroxi-alquilenoxi C_1-C_6, arilo, heteroarilo, heterociclilo, alquil C_1-C_6-$COOR^8$ o por el grupo $-OR^{10}$, $-COR^{13}$, $-COOR^{14}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}$-CO-$NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}$-CO-R^{13}, $-NR^{11}$-SO_2-R^{13}, $-(CH_2)_n$-CO-$NR^{15}R^{16}$, $-SR^{10}$ o $-SO_2R^{18}$,

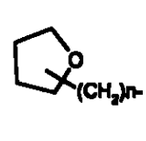
R^4, R^8, R^9,

R^{10}, R^{13},

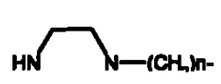
R^{14}, R^{17} y R^{18} son iguales o diferentes y son hidrógeno, alquilo C_1-C_{10}, hidroxi-alquilenoxi C_1-C_6-alquileno C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6-CO-alquileno C_1-C_6, $-(CH_2)_n-CO-NR^{15}R^{16}$, alquenilo C_2-C_{10}, alquinilo C_2-C_{10}, (cicloalquil C_3-C_6)-alquileno C_1-C_4, halo-alquilo C_1-C_6, hidroxi-alquileno C_1-C_6, $(COOR^{14})-(CH_2)_n$, hidroxi-$(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_n$, cicloalquilo C_3-C_6, alcanoilo C_1-C_{10}, o el grupo $-NR^{11}R^{12}$, $-(CH_2)_n-CO-R^{25}$, $-(CH_2)_n-NR^{15}R^{16}$, $CO-OR^{14}-(CH_2)_n-$ o $-COR^{13}$, o arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril-alquileno C_1-C_4, heteroaril-alquileno C_1-C_4, ariloxi-alquileno C_1-C_4, heteroariloxi-alquileno C_1-C_4 o aril-alquilenoxi C_1-C_4-alquileno C_1-C_4 opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, por alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, cicloalquiloxi C_3-C_6, fenilo, ciano, halógeno, hidroxi-alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_4, fenoxi, benciloxi, alquilsulfanilo C_1-C_4, bencilsulfanilo, fenilsulfanilo, dimetilamino, acetilamino, trifluorometilo, trifluorometoxi, trifluorometilsulfanilo, acetilo, -CO-alquilo C_1-C_6, 1-iminoetilo o nitro, o alquilo C_1-C_{10} mono o polisustituido por flúor o el grupo $-NR^{11}R^{12}$, $-COR^{13}$, $-SO_2R^{18}$, $-(CH_2)_n-NR^{15}R^{16}$, $-(CH_2)_n-C(CH_3)_q-(CH_2)_nNR^{15}R^{16}$ o













o

R^2 y R^3,

R^{11} y R^{12},

R^{15} y R^{16}

y

R^{19} y R^{20} cada uno, independientemente entre sí, forman juntos un anillo de 3 a 10 miembros que puede contener opcionalmente uno o varios átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre,

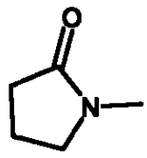
A es arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido,

R^{22} es hidrógeno, hidroxi-alquilo C_1-C_6, o el grupo -OR^{10}, -$NR^{11}R^{12}$, -COR^{13}, -$CONR^{15}R^{16}$, -SO_2R^{18}, -NR^{15}-(C=S)-NR^{16}-$(CH_2)_n$-R^{24}, -NR^{15}-(C=O)-NR^{16}-$(CH_2)_n$-R^{24},

R^{23} es hidrógeno o alquilo C_1-C_6,

R^{24} es hidrógeno, fenilo, alcoxi C_1-C_6 o el grupo -$(CH_2)_n$-COO-alquilo C_1-C_6,

R^{25} es el grupo $-OR^{10}$ o alquenilo C_2-C_6, fenilo, piridilo, imidazolilo, morfolinilo, piperidinilo, cicloalquilo C_3-C_6 o



opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, por halógeno, alquilo C_1-C_6, hidroxi-alquilo C_1-C_6 o por el grupo $-OR^{10}$ o $-COOR^{14}$,

m, p, k son cada uno, independientemente entre sí 0 ó 1,

n es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10,

q es 1 ó 2,

así como los estereoisómeros, las mezclas de los estereoisómeros y las sales de los mismos.

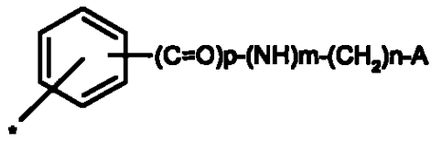
Los compuestos seleccionados son aquellos compuestos de la fórmula general I, en la cual

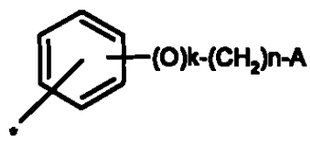
X e Y son iguales o diferentes y son hidrógeno, fenilo, ciano, cicloalquilo C_3-C_6 o el grupo $-COOR^4$, $-CONR^{15}-(CH_2)_n-R^{25}$, $-COOR^{25}$, $-CONR^{15}R^{16}$ o $-COR^{13}$,

R^1 es hidrógeno, fenilo, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, hidroxi-alquileno C_1-C_4, alcoxi C_1-C_6-alquileno C_1-C_6 o el grupo -alquil C_1-C_6-O-Si(fenil)$_2$-alquilo C_1-C_6,

R^2 y R^3 son iguales o diferentes y son hidrógeno, alquilo

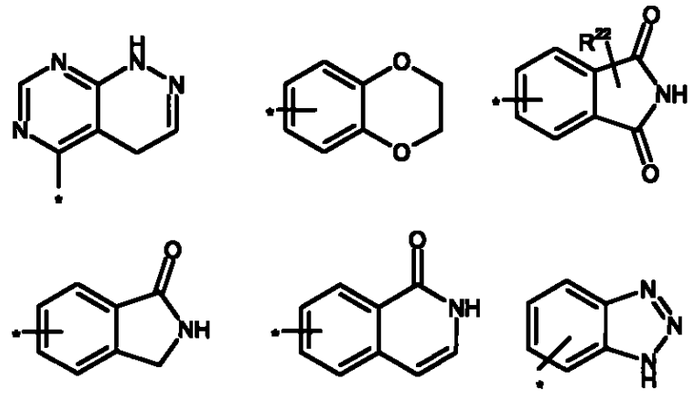
C_1-C_6, hidroxi-alquileno C_1-C_4, ciclohexilo o el grupo $-COOR^{14}$, $-CONR^{15}R^{16}$, $-COR^{13}$, $-SO_2R^{18}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-(CH_2)_n$-A,





o fenilo, piridilo, naftilo, bifenilo, imidazolilo, indazolilo, isotiazolilo, triazolilo, benzotriazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tiazolilo, pirazolilo, antrazenilo, pirazolidinilo, oxazolilo, ftalazinilo, carbazolilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, indanilo, indolilo, pirimidinilo, tiadiazolilo opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, por alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, halo-alquilo C_1-C_6, halo-alcoxi C_1-C_6, halógeno, ciano, triazolilo, tetrazolilo, hidroxi-alquileno C_1-C_6, hidroxi-alquilenoxi C_1-C_6, morfolino, alquil C_1-C_6-$COOR^8$ o por el grupo $-OR^{10}$, $-COR^{13}$, $-COOR^{14}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}$-CO-$NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}$-CO-R^{13}, $-NR^{11}$-SO_2-R^{13}, $-(CH_2)_n$-CO-$NR^{15}R^{16}$, $-SR^{10}$ o

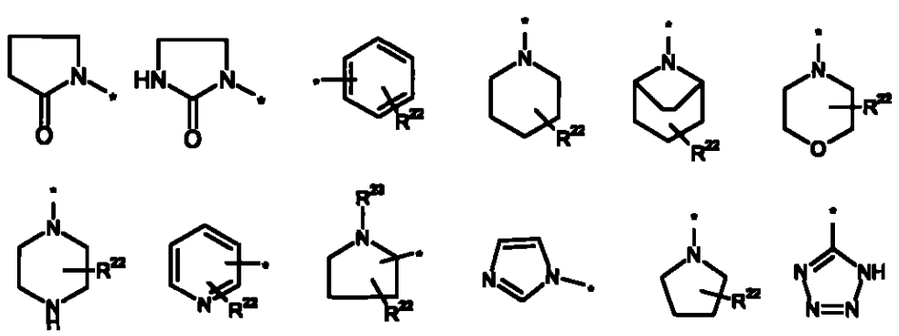
$-SO_2R^{18}$,



o

R^2 y R^3 forman juntos un anillo piperidino o morfolino,

A es el grupo

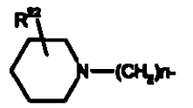
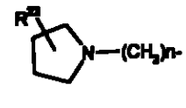
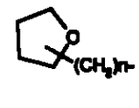


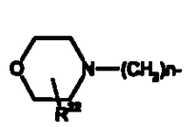
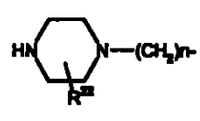
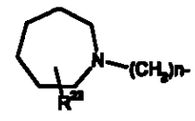
R^4 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6, halo-alquilo C_1-C_6, hidroxi-alquilo C_1-C_6, hidroxi-$(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_n$-, o el grupo $-(CH_2)_n$-CO-R^{25}, $-(CH_2)_n$-$NR^{15}R^{16}$, o fenilo o bencilo opcionalmente sustituido por hidroxi-alquilo C_1-C_6,

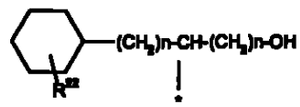
R^8, R^{11},

R^{12}, R^{14}, R^{15}

y R^{16} son iguales o diferentes y son hidrógeno, alquilo C_1-C_{10}, hidroxi-alquileno C_1-C_6, $(COOR^{14})$-$(CH_2)_n$- o fenilo, piridilo, pirimidinilo opcionalmente sustituido por halógeno o por el grupo -CO-alquilo C_1-C_6, o el grupo $-COR^{13}$, $-SO_2R^{18}$, $-(CH_2)_n-NR^{15}R^{16}$, $-(CH_2)_n-C(CH_3)_q-(CH_2)_nNR^{15}R^{16}$ o

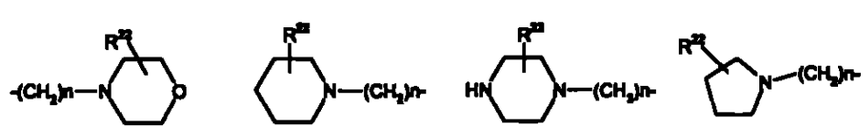




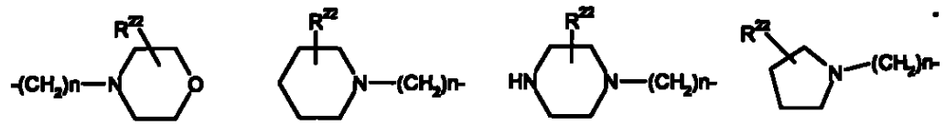


R^{10} es hidrógeno, alquilo C_1-C_{10}, hidroxi-alquileno C_1-C_6, hidroxi-alquilenoxi C_1-C_6-alquileno C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6-CO-alquileno C_1-C_6, $-(CH_2)_n-CO-NR^{15}R^{16}$ o fenilo opcionalmente sustituido por halógeno o por el grupo -CO-alquilo C_1-C_6, o el grupo $-COR^{13}$, $-SO_2R^{18}$, $COOR^{14}$-$(CH_2)_n$-,

R^{13} es hidrógeno, alquilo C_1-C_{10}, alquenilo C_1-C_{10}, alquinilo C_1-C_{10}, alquiloxi C_1-C_6-alquenilo C_1-C_6, alquiloxi C_1-C_6-alqueniloxi C_1-C_6-alquenilo C_1-C_6, fenilo o el grupo



R^{18} es alquilo C_1-C_{10}, hidroxi, hidroxi-alquilo C_1-C_6 o el grupo $-NR^{11}R^{12}$



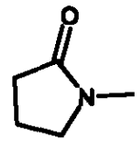
o fenilo opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, por alquilo C_1-C_6,

R^{22} es hidrógeno, hidroxi-alquilo C_1-C_6, o el grupo $-OR^{10}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-COR^{13}$, $-CONR^{15}R^{16}$, $-SO_2R^{18}$, $-NR^{15}-(C=S)-NR^{16}-(CH_2)_n-R^{24}$, $-NR^{15}-(C=O)-NR^{16}-(CH_2)_n-R^{24}$,

R^{23} es hidrógeno o alquilo C_1-C_6,

R^{24} es hidrógeno, fenilo, alcoxi C_1-C_6 o el grupo $-(CH_2)_n-COO$-alquilo C_1-C_6,

R^{25} el grupo $-OR^{10}$ o alquenilo C_2-C_6, fenilo, piridilo, imidazolilo, morfolinilo, piperidinilo, cicloalquilo C_3-C_6 o



opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, por halógeno, alquilo C_1-C_6, hidroxi-alquilo C_1-C_6 o por el grupo $-OR^{10}$ o $-COOR^{14}$,

m, p, k son cada uno, independientemente entre sí, 0 ó 1,

n es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10,

q es 1 ó 2,

así como los estereoisómeros, las mezclas de los estereoisómeros y las sales de los mismos.

Para usar los compuestos de la invención como medicamentos, se llevan a una forma de preparado farmacéutico que, además del ingrediente activo para la aplicación enteral o parenteral, contiene materiales soporte inertes farmacéuticos orgánicos o inorgánicos apropiados como, p.ej., agua, gelatina, goma arábiga, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, polialquilenglicoles, etc. Los preparados farmacéuticos pueden existir en forma sólida, p.ej., como comprimidos, grageas, supositorios, cápsulas o en forma líquida, p.ej., como soluciones, suspensiones o emulsiones. Opcionalmente contienen, además, excipientes como conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes; sales para modificar la presión osmótica o buffers. Estos preparados farmacéuticos también son objeto de la presente invención.

Para la aplicación parenteral son apropiadas sobre todo las soluciones o suspensiones inyectables, sobre todo las soluciones acuosas de los compuestos activos en aceite de ricino polihidroxietoxilado.

Como sistemas soporte también pueden utilizarse excipientes tensioactivos como sales de los ácidos biliares o

fosfolípidos de origen animal o vegetal, pero también mezclas de los mismos, así como liposomas o sus componentes.

Para la aplicación oral son apropiados sobre todo los comprimidos, las grageas o las cápsulas con talco y/o soportes o aglutinantes de hidrocarburos como, p.ej., lactosa, almidón de maíz o papa. La aplicación también puede ser en forma líquida, p.ej., como jugo, al que se le agrega opcionalmente un endulzante.

Las aplicaciones enterales, parenterales y orales también son objeto de la presente invención.

La dosis de los ingredientes activos puede variar de acuerdo con la ruta de administración, la edad y el peso del paciente, el tipo y la gravedad de la enfermedad a tratar y factores semejantes. La dosis diaria es de 0,5-1000 mg, preferentemente de 50-200 mg, donde la dosis puede administrarse como una dosis única a aplicarse en una sola vez, o subdividida en dos o más dosis diarias.

Asimismo es objeto de la presente invención el uso de los compuestos de la fórmula general I, para preparar un medicamento para el tratamiento de cáncer, enfermedades autoinmunes, enfermedades cardiovasculares, alopecia y mucositis inducida por agentes quimioterapéuticos, enfermedades infecciosas, enfermedades nefrológicas, enfermedades neurodegenerativas crónicas y agudas e infecciones virales, donde por cáncer se entiende tumores sólidos y leucemia, por enferme-

dades autoinmunes se entiende psoriasis, alopecia y esclerosis múltiple, por enfermedades cardiovasculares se entiende estenosis, arterioesclerosis y restenosis, por enfermedades infecciosas se entiende enfermedades provocadas por parásitos unicelulares, por enfermedades nefrológicas se entiende glomerulonefritis, por enfermedades neurodegenerativas crónicas se entiende enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, mal de Parkinson, demencia por SIDA y mal de Alzheimer, por enfermedades neurodegenerativas agudas se entiende isquemias cerebrales y neurotraumas, y por infecciones virales se entiende infecciones por citomegalus, herpes, hepatitis B o C, y VIH.

Asimismo son objeto de la presente invención los medicamentos para el tratamiento de las enfermedades detalladas con anterioridad que al menos contienen un compuesto de la fórmula general I, así como medicamentos con sustancias de formulación y soporte apropiadas.

Los compuestos de la fórmula general I de la invención son, entre otras cosas, excelentes inhibidores de las cinasas tipo polo, como Plk1, Plk2, Plk3 y Plk4.

Si la preparación de los compuestos de partida no está descripta, ésta es conocida o se puede obtener análogamente a compuestos conocidos o por medio de los procedimientos descriptos en la presente. También es factible llevar a cabo todas las reacciones aquí descriptas en reactores paralelos

o por medio de técnicas de trabajo combinadas.

Las mezclas isoméricas pueden clivarse por medio de métodos usuales como, p.ej., cristalización, cromatografía o formación salina en los isómeros como, p.ej., en los enantiómeros, diastereómeros o isómeros E/Z, siempre y cuando los isómeros no se hallen en equilibrio entre sí.

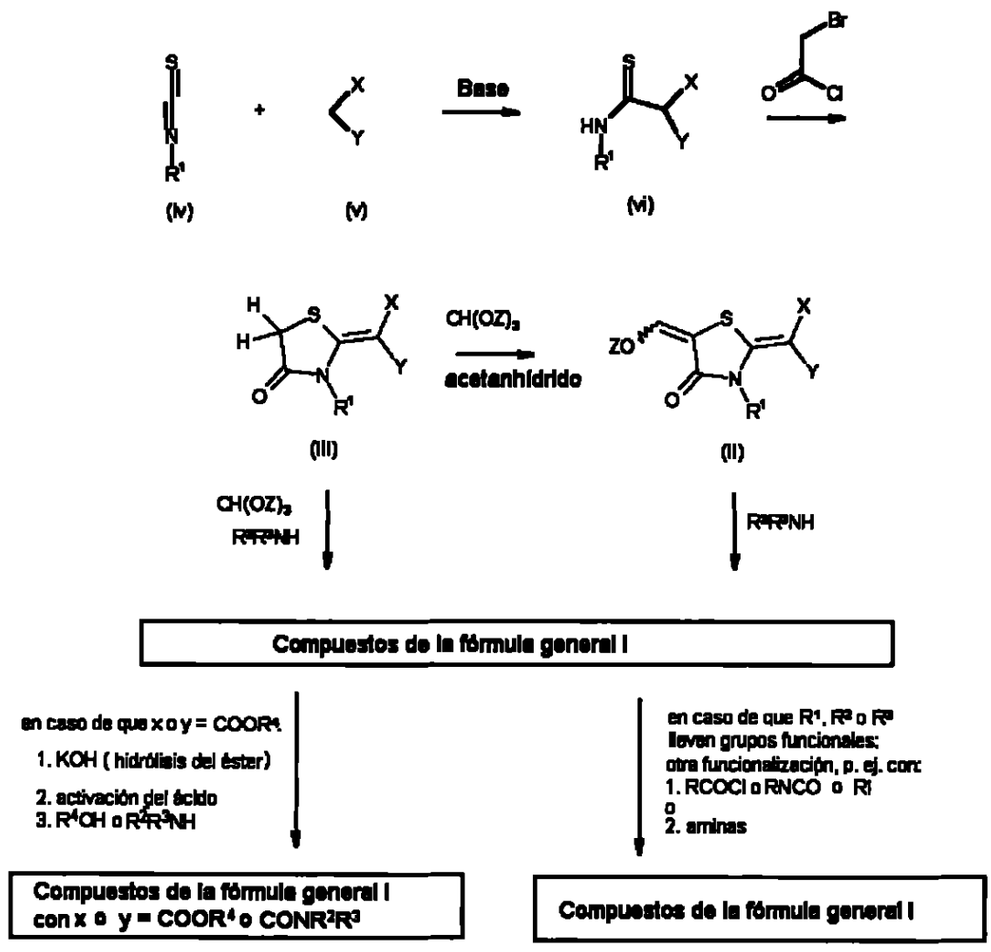
La preparación de las sales se realiza de manera usual, mezclando una solución del compuesto de la fórmula I con una cantidad equivalente o un exceso de una base o un ácido, que opcionalmente está en solución, y separando el precipitado o elaborando la solución de manera convencional.

Preparación de los compuestos de la invención

Los siguientes ejemplos detallan la preparación de los compuestos de la invención, sin limitar a estos ejemplos el alcance de los compuestos reivindicados.

Los compuestos de la fórmula general I de la invención pueden prepararse de acuerdo con el siguiente esquema general de procedimiento:

Esquema 1



La preparación de los compuestos intermediarios de las fórmulas generales II y III, en donde X, Y y R^1 tienen los significados indicados en la fórmula general I y Z es alquilo C_1-C_{10}, se realiza a partir de los eductos de las fórmulas generales (iv) a (vi), en donde X, Y y R^1 tienen los significados indicados en la fórmula general I. En primer lugar, se adicionan los compuestos de la fórmula general (v) a un

isotiocianato de la fórmula general (iv). La adición se realiza, usualmente, en presencia de bases apropiadas. Como bases se tienen en cuenta, p.ej., trialquilamina, pero también hidruro de sodio o de potasio.

Por conversión de los compuestos de la fórmula general (vi) con halogenuros de acilo sustituidos con α-halógeno o ésteres se obtienen entonces los productos intermediarios de la fórmula general III. Esta reacción tiene lugar usualmente en solventes inertes como,p.ej.,tetrahidrofurano, a temperaturas de entre -20°C y +50°C.Los productos intermediarios de la fórmula general II se obtienen a partir de los productos intermediarios de la fórmula general III,p.ej.,por transformación con trialquilortoformiatos y anhídrido de ácido acético a una temperatura mayormente elevada(100-200° C).

A partir de los compuestos de la fórmula general II se preparan los compuestos de la fórmula general I de la invención por adición de aminas. Esta reacción puede efectuarse en todos los solventes orgánicos apropiados como, p.ej., acetona, alcoholes, éteres de dialquilo, alcanos o cicloalcanos.

En caso de que las aminas aplicadas sean líquidas, las reacciones también pueden llevarse a cabo sin solventes. Las temperaturas de reacción son, en su mayoría, entre -20° C y + 80° C. Además de NH_3, las aminas introducidas pueden ser primarias o secundarias.

Los grupos funcionales de los eductos y productos intermediarios pueden protegerse opcionalmente durante la introducción.

La adición de las aminas a los compuestos de la fórmula general II se produce en condiciones de reacción tales que es posible el uso de síntesis paralelas para preparar sin problemas una gran cantidad de compuestos de la fórmula general I.

De modo alternativo, también pueden prepararse los compuestos de la fórmula general I de la invención directamente a partir de los productos intermediarios de la fórmula general III. En estos casos, se agrega la amina ya en la reacción con $CH(OZ)_3$, donde Z tiene el significado indicado en la fórmula general II. Estas reacciones se llevan a cabo en su mayoría a temperaturas de entre 80 y 220° C.

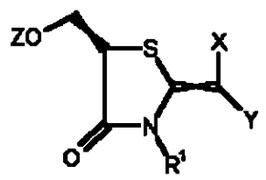
Todos los grupos funcionales de las fórmulas generales I a III y iv a vi pueden seguirse modificando. Aquí se entiende, p.ej., la introducción de enlaces dobles y triples, la hidrogenación de enlaces dobles y triples, la introducción de otros sustituyentes, la separación de ésteres, amidas, éteres, etc. Todos los grupos de protección que han sido introducidos se vuelven a separar en etapas intermedias o finales apropiadas.

En especial pueden seguirse funcionalizando los grupos funcionales en los sustituyentes R^1, R^2 o R^3 de la fórmula

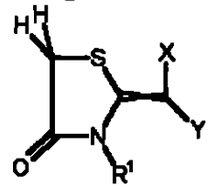
general I como, p.ej., aminas, alcoholes, halogenuros o ácidos carboxílicos, a fin de obtener otros compuestos de la fórmula general I.

En caso de que R^2 o R^3 en los compuestos de la fórmula general I sean primero hidrógeno, este radical puede producirse por reacción con halogenuros de alcanoilo, halogenuros de arilalcanoilo, halogenuros de alcoxialcanoilo, ariloxialcanoilo, halogenuros de alquilo, isocianatos, isotiocianatos, cloruros de alquilo o arilsulfonilo, opcionalmente a través de síntesis paralelas.

De esta manera, también son objeto de la presente invención los compuestos de las fórmulas generales II y III,



(II) y



(III),

en las cuales X, Y y R^1 tienen los significados indicados en la fórmula general I y Z es alquilo C_1-C_{10}, como productos intermediarios valiosos para preparar los compuestos de la fórmula general I de la invención.

Se prefieren aquellos compuestos intermediarios de la fórmula general II, en donde Z es alquilo C_1-C_4.

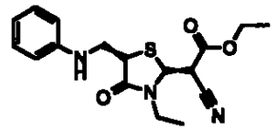
Los siguientes ejemplos describen la preparación de los compuestos de la invención, sin limitarlos a los ejemplos.

180

181

Ejemplo 1

Éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-(3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-fenilaminometilen-tiazolidin-2-iliden)-acético



Variante de procedimiento A

Se suspenden 3,4 g del compuesto descripto en el ejemplo b) en 15 ml de etilenglicol. Se adicionan 2,8 ml de ortoformiato de trietilo y 1,5 ml de anilina. La mezcla de reacción se hierve a reflujo durante 2 horas en el separador de agua. Luego se vierte en agua helada. Se agita durante 3 horas y se filtra el precipitado. La sustancia sólida obtenida se lava con agua. Después se recristaliza a partir de una mezcla de acetato de etilo y éter diisopropílico. Se obtienen 2,9 g de producto.

Variante de procedimiento B

Una solución de 200 mg de la sustancia descripta en el ejemplo c) y 0,2 ml de anilina en 2 ml de acetona se agita durante 3 horas a 50° C. Se filtra el producto precipitado luego de enfriarse y se recristaliza a partir de éter diisopropílico. Se obtienen 185 mg de producto.

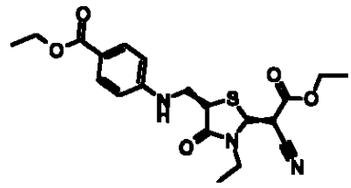
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,30-1,47 (6H); 4,30 (2H); 4,42 (2H); 7,04-7,18 (3H); 7,37 (2H); 7,62 1H); 8,13 (1H, isómero B); 8,13 (1H, isómero B); 10,55 (1H) ppm.

~~181~~

182

Ejemplo 2

Éster etílico del ácido 4-{[2-((E o Z)-ciano-etoxicarbonil-metilen)-3-etil-4-oxo-tiazolidin-5-(E/Z)-ilidenmetil]-amino}-benzoico

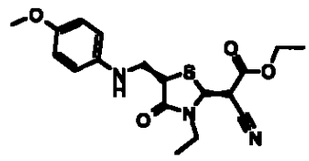


Análogamente al ejemplo 1, variante de procedimiento A, se obtienen a partir de 2 g de la sustancia descripta en el ejemplo b), 1,7 ml de ortoformiato de trietilo y 1,65 g de éster etílico del ácido 4-aminobenzoico 1,57 g de producto.

^{1}H-NMR (D_6-DMSO): δ = 1,20-1,35 (9H); 4,20-4,35 (6H); 7,42 (2H); 7,49 (2H, isómero B); 7,90 (2H); 8,22 (1H); 8,51 (1H, isómero B); 10,70 (1H) ppm.

Ejemplo 3

Éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-{3-etil-5-(E/Z)-[(4-metoxi-fenilamino)-metilen]-4-oxo-tiazolidin-2-iliden}-acético



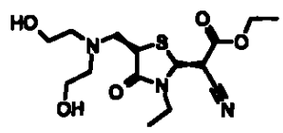
Análogamente al ejemplo 1, variante de procedimiento A, se obtienen a partir de 2 g de la sustancia descripta en el ejemplo b), 1,7 ml de ortoformiato de trietilo y 1,23 g de

4-aminoanisol, 1,8 g de producto.

^{1}H-NMR (D_6-DMSO): δ = 1,22 (6H); 3,61 (3H); 4,22 (4H); 6,93 (2H); 7,28 (2H); 8,10 (1H); 8,38 (1H, isómero B); 10,49 (1H); 19,58 (1H, isómero B) ppm.

Ejemplo 4

Éster etílico del ácido (E o Z)-(5-(E/Z)-{[bis-(2-hidroxi-etil)-amino]-metilen}-3-etil-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-cianoacético

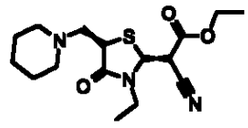


Análogamente al ejemplo 1, variante de procedimiento B, se obtienen a partir de 150 mg de la sustancia descripta en el ejemplo c), 0,05 ml de dietanolamina en 2 ml de acetona, 80 mg de producto.

^{1}H-NMR (D_6-DMSO): δ = 1,15-1,28 (6H); 3,50-3,70 (8H); 4,15-4,30 (4H); 4,92 (1H); 5,09 (1H); 7,80 (1H) ppm.

Ejemplo 5

Éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-(3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-(piperidin-1-ilmetilen)-tiazolidin-2-iliden)-acético



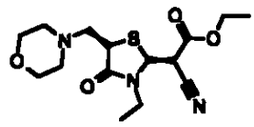
Análogamente al ejemplo 1, variante de procedimiento B, se obtienen a partir de 150 mg de la sustancia descripta en

el ejemplo c), 0,056 ml de piperidina en 2 ml de acetona, 126 mg de producto.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,32 (6H); 1,72 (6H); 3,55 (4H); 4,29 (2H); 4,41 (2H); 7,65 (1H) ppm.

Ejemplo 6

Éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-(3-etil-5-(E/Z)-(morfolin-4-ilmetilen)-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-acético

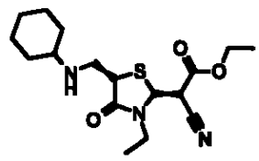


Análogamente al ejemplo 1, variante de procedimiento B, se obtienen a partir de 150 mg de la sustancia descripta en el ejemplo c), 0,05 ml de morfolina en 2 ml de acetona, 146 mg de producto.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,32 (6H); 3,60 (4H); 3,78 (4H); 4,29 (2H); 4,40 (2H); 7,60 (1H) ppm.

Ejemplo 7

Éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-(5-(E/Z)-ciclohexilaminometilen-3-etil-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-acético



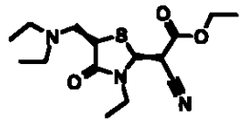
Análogamente al ejemplo 1, variante de procedimiento B, se obtienen a partir de 150 mg de la sustancia descripta en

el ejemplo c), 0,065 ml de ciclohexilamina en 2 ml de acetona, 148 mg de producto.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,15-1,45 (12 H); 1,78 (2H); 1,97 (2H); 3,25 (1H); 4,22-4,42 (4H); 5,00 (1H); 7,18 (1H, isómero B); 7,70 (1H); 8,82 (1H; isómero B) ppm.

Ejemplo 8

Éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-(5-(E/Z)-dietilaminometilen-3-etil-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-acético

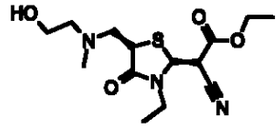


Análogamente al ejemplo 1, variante de procedimiento B, se obtienen a partir de 150 mg de la sustancia descripta en el ejemplo c), 0,058 ml de dietilamina en 2 ml de acetona, 116 mg de producto.

^{1}H-NMR (D_6-DMSO): δ = 1,10-1,30 (12H); 3,50 (4H); 4,20 (4H); 7,80 (1H) ppm.

Ejemplo 9

Éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-(3-etil-5-(E/Z)-{[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-metilen}-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-acético



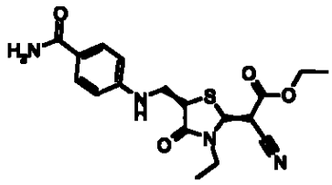
Análogamente al ejemplo 1, variante de procedimiento B,

se obtienen a partir de 150 mg de la sustancia descripta en el ejemplo c), 0,045 ml de N-metiletanolamina en 2 ml de acetona, 156 mg de producto.

^{1}H-NMR (D_6-DMSO): δ = 1,22 (6H); 3,27 (3H); 3,48-3,68 (4H); 4,20 (4H); 4,91 (1H); 7,78 (1H) ppm.

Ejemplo 10

Éster etílico del ácido (E o Z)-{5-(E/Z)-[(4-carbamoil-fenilamino)-metilen]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-2-iliden}-cianoacético

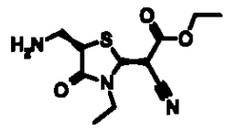


Análogamente al ejemplo 1, variante de procedimiento B, se obtienen a partir de 150 mg de la sustancia descripta en el ejemplo c), 76 mg de 4-aminobenzamida en 2 ml de acetona, 165 mg de producto.

^{1}H-NMR (D_6-DMSO): δ = 1,23 (6H); 4,24 (4H); 7,26 (1H); 7,38 (2H); 7,45 (2H, isómero B); 7,89 (3H); 8,24 (1H); 8,51 (1H, isómero B); 10,65 (1H) ppm.

Ejemplo 11

Éster etílico del ácido (E o Z)-(5-(E/Z)-aminometilen-3-etil-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-cianoacético

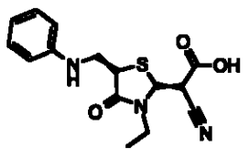


A una solución de 150 mg del compuesto descripto en el ejemplo c) en 2 ml de etanol se adicionan 0,3 ml de una solución etanólica de amoníaco 2 molar. Se agita durante 1 hora 50° C. Tras enfriarse, el producto precipitado se filtra y se recristaliza a partir de éter diisopropílico. Se obtienen 109 mg de producto.

^{1}H-NMR (D_6-DMSO): δ = 1,13-1,28 (6H); 4,18 (4H); 7,70 (1H); 8,00-8,20 (2H) ppm.

Ejemplo 12

Ácido (E o Z)-ciano-(3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-fenilaminometilen-tiazolidin-2-iliden)-acético



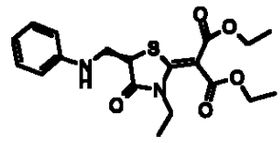
Se disuelven 200 mg del compuesto descripto en el ejemplo 1 en 1 ml de dioxano. Se adiciona una solución de 200 mg de hidróxido de potasio en 1 ml de etanol y se agita durante 6 horas a 70° C. Posteriormente, se agrega HCl 1 N (pH 1). Se agita durante 2 horas y se filtra el precipitado. El producto crudo se recristaliza a partir de diclorometano/metanol (8+2). Se obtienen 100 mg de producto.

^{1}H-NMR (D_6-DMSO): δ = 1,21 (3H); 4,22 (2H); 7,08 (1H); 7,28-7,41 (4H); 8,17 (1H); 8,43 (1H, isómero B); 10,47 (1H);

10,52 (1H, isómero B) ppm.

Ejemplo 13

Éster dietílico del ácido 2-(3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-fenilaminometilen-tiazolidin-2-iliden)-malónico

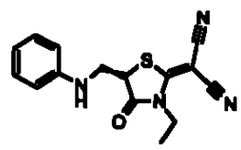


Análogamente al ejemplo 1, variante de procedimiento A, se obtienen a partir de 440 mg del compuesto descripto en el ejemplo e), 0,4 ml de ortoformiato de trietilo y 0,2 ml de anilina en 5 ml de etilenglicol, 230 mg de producto.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,15-1,38 (9H); 3,79 (2H); 4,25-4,38 (4H); 7,00-7,15 (3H); 7,42 (2H); 7,65 (1H); 10,46 (1H) ppm.

Ejemplo 14

2-(3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-fenilaminometilen-tiazolidin-2-iliden)-malononitrilo

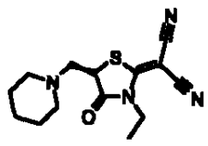


Análogamente al ejemplo 1, variante de procedimiento B, se obtienen a partir de 150 mg de la sustancia descripta en el ejemplo i), 0,06 ml de anilina en 2 ml de acetona, 124 mg de producto.

^{1}H-NMR (D_6-DMSO): δ = 1,21 (3H); 4,10 (2H); 7,11 (1H); 7,30-7,43 (4H); 8,33 (1H); 10,58 (1H) ppm.

Ejemplo 15

2-(3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-[piperidin-1-ilmetilen]-tiazolidin-2-iliden)-malononitrilo

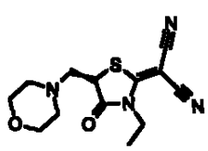


Análogamente al ejemplo 1, variante de procedimiento B, se obtienen a partir de 150 mg de la sustancia descripta en el ejemplo i), 0,066 ml de piperidina en 2 ml de acetona, 140 mg de producto.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,32 (3H); 1,72 (6H); 3,51 (4H); 4,21 (2H); 7,69 (1H) ppm.

Ejemplo 16

2-(3-etil-5-(E/Z)-[morfolin-4-ilmetilen]-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-malononitrilo

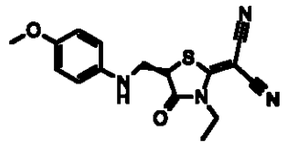


Análogamente al ejemplo 1, variante de procedimiento B, se obtienen a partir de 150 mg de la sustancia descripta en el ejemplo i), 0,058 ml de morfolina en 2 ml de acetona, 138 mg de producto.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,31 (3H); 3,56 (4H); 3,78 (4H); 4,23 (2H); 7,67 (1H) ppm.

Ejemplo 17

2-{3-etil-5-(E/Z)-[(4-metoxi-fenilamino)-metilen]-4-oxo-tiazolidin-2-iliden}-malononitrilo

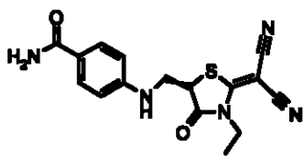


Análogamente al ejemplo 1, variante de procedimiento B, se obtienen a partir de 150 mg de la sustancia descripta en el ejemplo i), 82 mg de 4-aminoanisol en 2 ml de acetona, 157 mg de producto.

^{1}H-NMR (D_6-DMSO): δ = 1,20 (3H, 3,72 (3H); 4,07 (2H); 6,94 (2H); 7,28 (2H); 8,23 (1H); 10,53 (1H) ppm.

Ejemplo 18

4-[(2-dicianometilen-3-etil-4-oxo-tiazolidin-5-(E/Z)-ilidenmetil)-amino]-benzamida

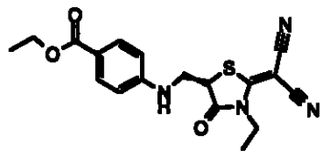


Análogamente al ejemplo 1, variante de procedimiento B, se obtienen a partir de 150 mg de la sustancia descripta en el ejemplo i), 90 mg de 4-aminobenzamida en 2 ml de etanol, 154 mg de producto.

^{1}H-NMR (D_6-DMSO): δ = 1,22 (3H); 4,08 (2H); 7,28 (1H); 7,38 (2H); 7,83-8,00 (3H); 8,40 (1H); 8,52 (1H, isómero B); 10,65 (1H) ppm.

Ejemplo 19

Éster etílico del ácido 4-[(2-dicianometilen-3-etil-4-oxo-tiazolidin-5-(E/Z)-ilidenmetil)-amino]-benzoico

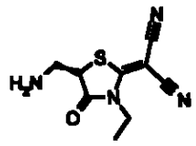


Análogamente al ejemplo 1, variante de procedimiento B, se obtienen a partir de 150 mg de la sustancia descripta en el ejemplo i), 110 mg de éster etílico del ácido 4-aminobenzoico 2 ml de acetona, 140 mg de producto.

^{1}H-NMR (D_6-DMSO): δ = 1,38 (6H); 4,28 (2H); 4,37 (2H); 7,11 (2H); 7,14 (2H, isómero B); 7,69 (1H); 7,90 (1H, isómero B); 8,08 (2H); 8,25 (2H, isómero B); 10,57 ppm.

Ejemplo 20

2-(5-(E/Z)-aminometilen-3-etil-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-malononitrilo

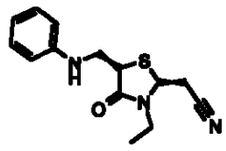


Análogamente al ejemplo 11 se obtienen a partir de 150 mg del compuesto descripto en el ejemplo i) y 0,3 ml de una solución etanólica de amoníaco 2 molar en 2 ml de etanol, 101 mg de producto.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,16 (3H); 4,02 (2H); 7,82 (1H); 8,10-8,40 (2H) ppm.

Ejemplo 21

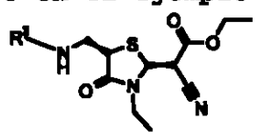
(E o Z)-(3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-fenilaminometilen-tiazolidin-2-iliden)-acetonitrilo

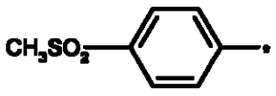
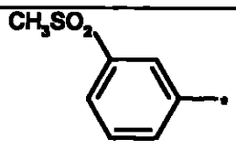


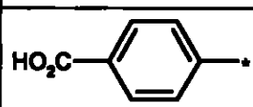
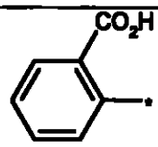
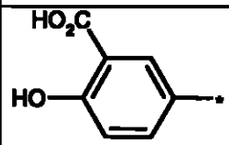
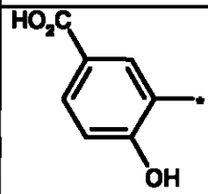
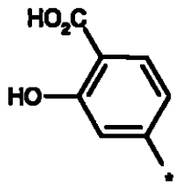
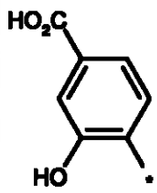
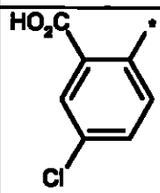
Se disuelven 85 mg del compuesto descripto en el ejemplo 12 en 1 ml de metanol. Se adicionan 0,2 ml de HCl 2 N y se agita durante 30 minutos a 50° C. Luego se vierte en agua helada. Se absorbe el precipitado y se recristaliza a partir de metanol. Se obtienen 53 mg de producto.

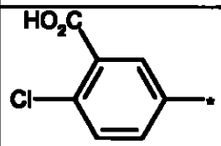
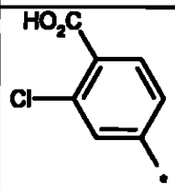
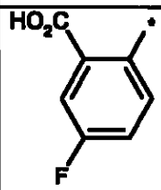
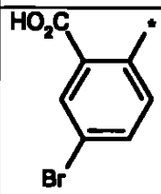
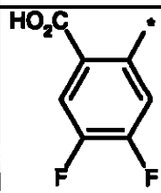
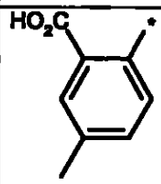
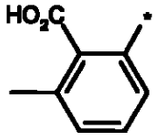
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,03 (3H); 3,70 (2H); 5,31 (1H); 7,03 (1H); 7,22 (2H); 7,31 (2H); 8,04 (1H); 9,76 (1H) ppm.

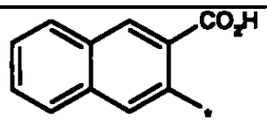
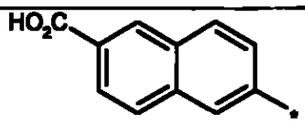
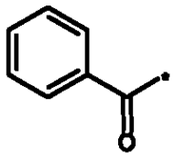
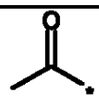
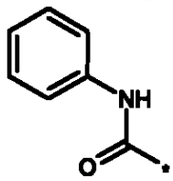
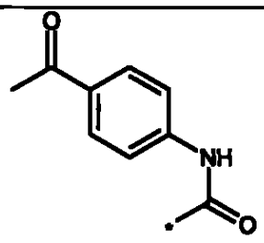
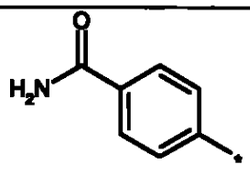
Análogamente al ejemplo 1, variante de procedimiento B, se preparan los siguientes compuestos a partir del producto intermediario descripto en el ejemplo c):



Ejemplo N°	R^2	Peso molecular	MS (ESI) M+1
22		421,48	422
23		421,48	422

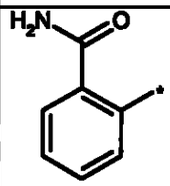
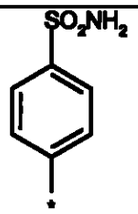
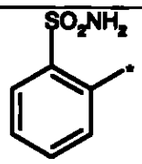
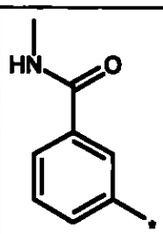
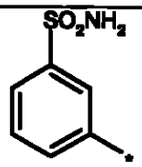
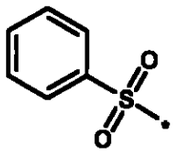
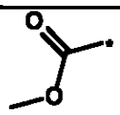
Ejemplo N°	R^2	Peso molecular	MS (ESI) M+1
25		387,41	388
26		387,41	388
27		403,41	404
28		403,41	404
29		403,41	404
30		403,41	404
31		421,86	422/424

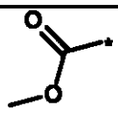
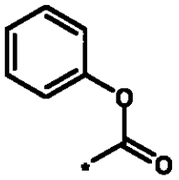
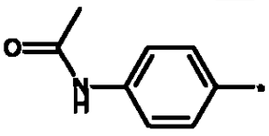
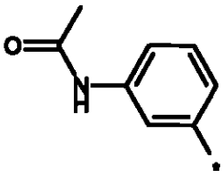
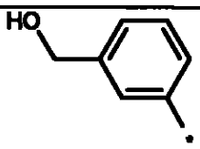
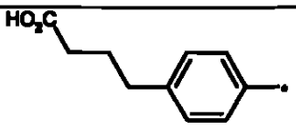
Ejemplo N°	R^2	Peso molecular	MS (ESI) M+1
33		421,86	422/424
34		421,86	422/424
35		405,41	406
36		466,30	466/468
37		423,39	424
38		401,43	402
39		401,43	402

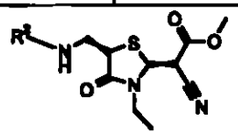
Ejemplo N°	R^2	Peso molecular	MS (ESI) M+1
41		437,48	438
42		437,48	438
43		371,41	372
44		309,34	310
45		386,42	387
46		428,47	429
47		386,42	387

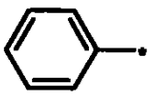
195

196

Ejemplo N°	R^2	Peso molecular	MS (ESI) M+1
49		386,42	387
50		422,49	423
51		422,49	423
52		400,45	401
53		422,49	423
54		407,46	408
55		325,34	326

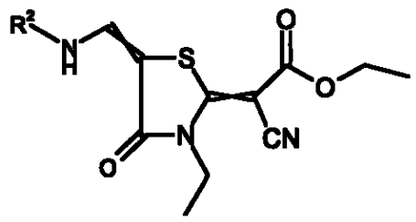
Ejemplo N°	R^2	Peso molecular	MS (ESI) M+1
56		325,34	326
57		387,41	388
58		400,45	401
59		400,45	401
60		373,42	374
61		429,49	430

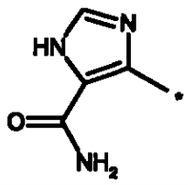
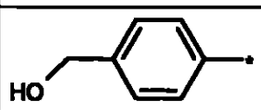
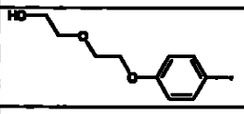
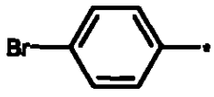
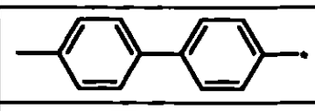
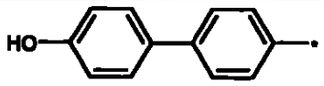
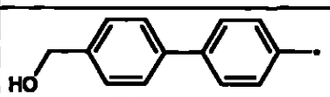
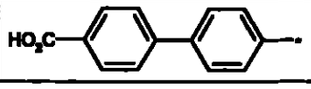


Ejemplo N°	R^2	Peso molecular	MS (ESI) M+1
62		329,37	330

Análogamente al ejemplo 1, variante de procedimiento B,

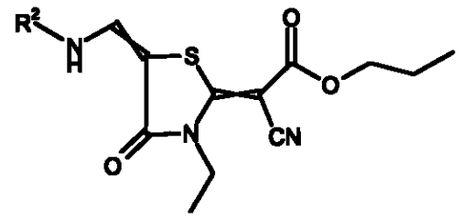
se preparan los siguientes compuestos a partir del producto intermediario descripto en el ejemplo c):

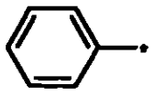
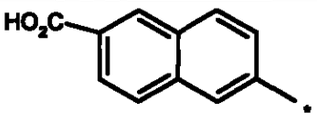
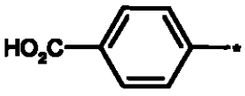
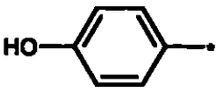
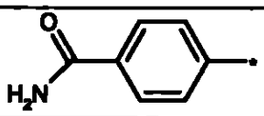
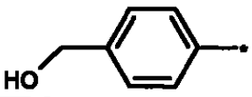


Ejemplo N°	R^2	Peso molecular	MS (ESI) M+1
63		376,40	377
64		373,43	374
65		447,51	448
66		422,30	423
67		433,53	434
68		435,50	436
69		449,53	450
70		463,51	464

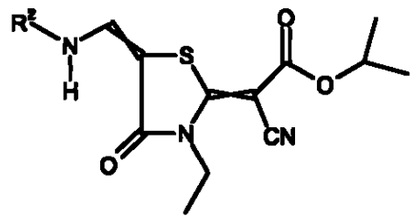
Análogamente al ejemplo 1, variante de procedimiento B,

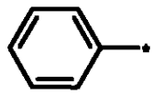
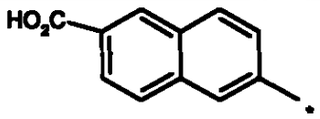
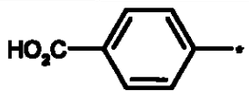
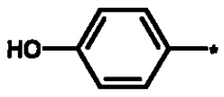
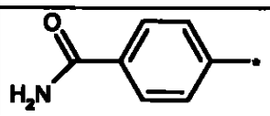
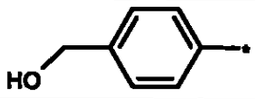
se preparan a partir del producto intermediario descripto en el ejemplo l) los siguientes compuestos:



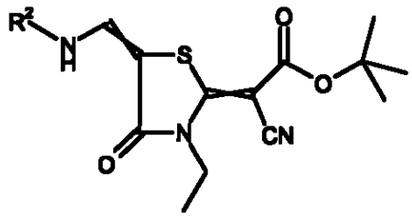
Ejemplo N°	R^2	Peso molecular	MS (ESI) M+1
71		357,43	358
72		451,50	452
73		401,44	402
74		373,43	374
75		400,46	401
76		387,46	388

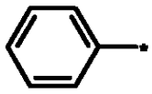
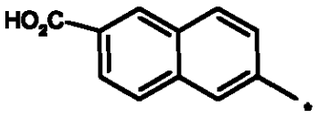
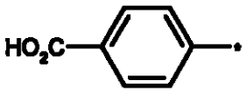
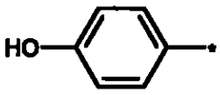
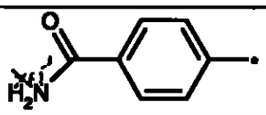
Análogamente al ejemplo 1, variante de procedimiento B, se preparan a partir del producto intermediario descripto en el ejemplo o) los siguientes compuestos:



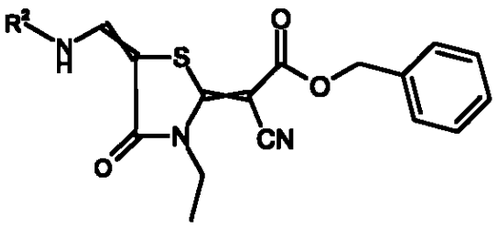
Ejemplo Nº	R^2	Peso molecular	MS (ESI) M+1
77		357,43	358
78		451,50	452
79		401,44	402
80		373,43	374
81		400,46	401
82		387,46	388

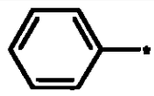
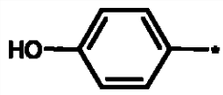
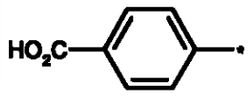
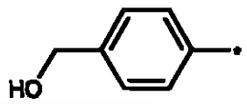
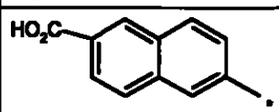
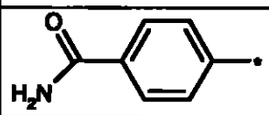
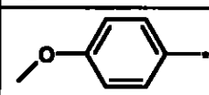
Análogamente al ejemplo 1, variante de procedimiento B, se preparan a partir del producto intermediario descripto en el ejemplo r) los siguientes compuestos:



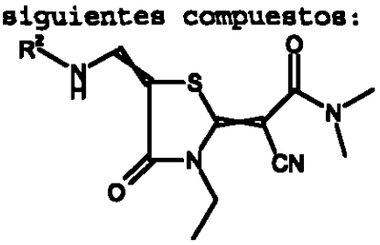
Ejemplo N°	R^2	Peso molecular	MS (ESI) M+1
83		371,46	372
84		465,53	466
85		414,47	415
86		387,46	388
87		414,48	415

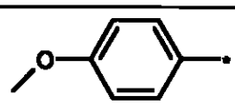
Análogamente al ejemplo 1, variante de procedimiento B, se preparan a partir del producto intermediario descripto en el ejemplo t) los siguientes compuestos:

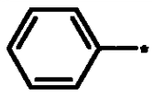
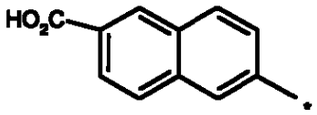
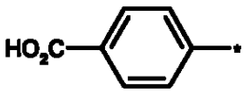
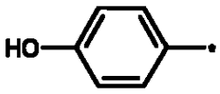
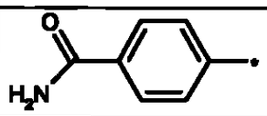
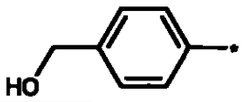


Ejemplo N°	R^2	Peso molecular	MS (ESI) M+1
88		405,48	406
89		421,48	422
90		449,49	450
91		435,50	436
92		499,55	500
93		448,50	449
94		435,50	436

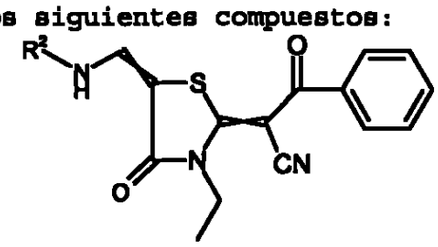
Análogamente al ejemplo 1, variante de procedimiento B, se preparan a partir del producto intermediario descripto en el ejemplo w) los siguientes compuestos:

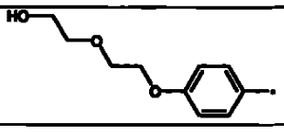
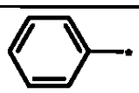


Ejemplo N°	R^2	Peso molecular	MS (ESI) M+1
95		372,45	373

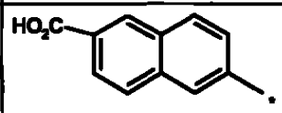
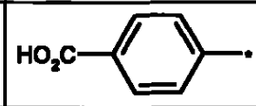
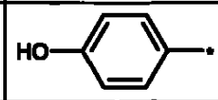
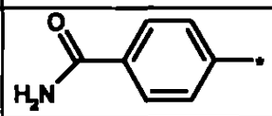
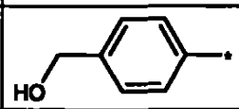
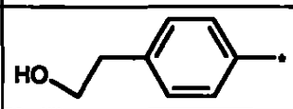
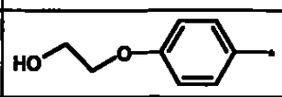
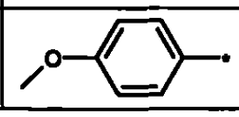
96		342,42	343
97		436,49	437
98		386,43	387
99		358,42	359
100		385,45	386
101		372,45	373

Análogamente al ejemplo 1, variante de procedimiento B, se preparan a partir del producto intermediario descripto en el ejemplo z) los siguientes compuestos:

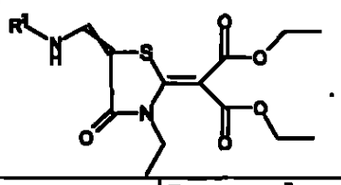


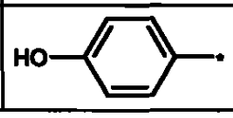
Ejemplo N°	R^2	Peso molecular	MS (ESI) M+1
102		479,56	480
103		375,45	376
Ejemplo	R^2	Peso molecular	MS (ESI)

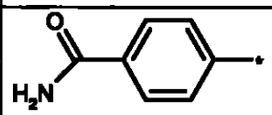
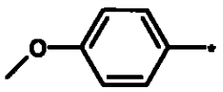
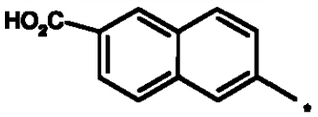
203
204

N°			M+1
104		469,52	470
105		419,46	420
106		391,45	392
107		418,48	419
108		405,48	406
109		419,50	420
110		435,50	436
111		405,48	406

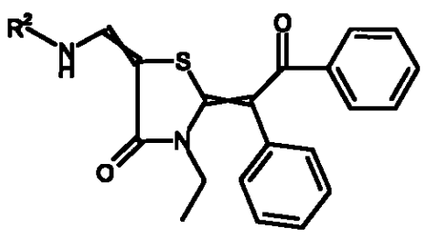
Análogamente al ejemplo 13, se preparan a partir del producto intermediario descripto en el ejemplo e) los siguientes compuestos:

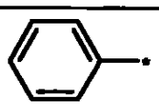
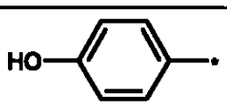


Ejemplo N°	R^2	Peso molecular	MS (ESI) M+1
112		406,46	407

Ejemplo N°	R^2	Peso molecular	MS (ESI) M+1
113		433,49	434
114		420,49	421
115		484,53	485

Análogamente al ejemplo 1, variante de procedimiento A, se preparan a partir del producto intermediario descripto en el ejemplo aa) los siguientes compuestos:

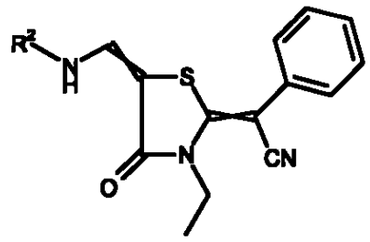


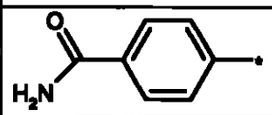
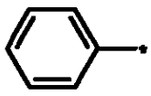
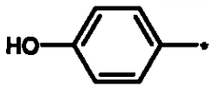
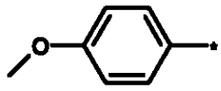
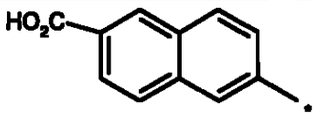
Ejemplo N°	R^2	Peso molecular	MS (ESI) M+1
116		426,54	427
117		442,54	443

Análogamente al ejemplo 1, variante de procedimiento A, se preparan a partir del producto intermediario descripto en el ejemplo ab) los siguientes compuestos:

205

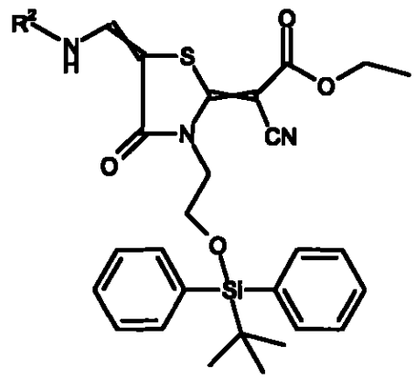
206

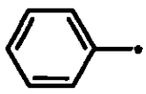
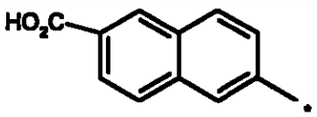
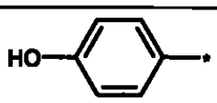
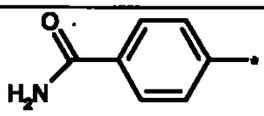
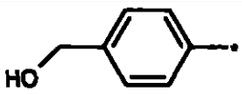
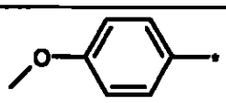


Ejemplo N°	R^2	Peso molecular	MS (ESI) M+1
118		390,47	391
119		347,44	348
120		363,44	364
121		377,47	378
122		441,51	442

Análogamente al ejemplo 1, variante de procedimiento B, se preparan a partir del producto intermediario descripto en el ejemplo ag) los siguientes compuestos:

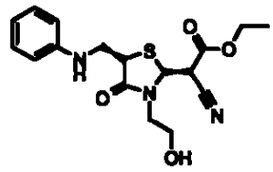
5



Ejemplo Nº	R^2	Peso molecular	MS (ESI) M+1
123		597,80	598
124		691,88	692
125		613,81	614
126		640,83	641
127		627,83	628
128		627,83	628

Ejemplo 129

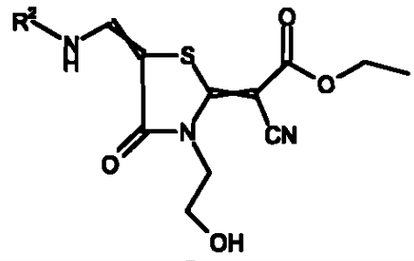
Éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-[3-(2-hidroxi-etil)-4-oxo-5-(E/Z)-fenilaminometilen-tiazolidin-2-iliden]-acético

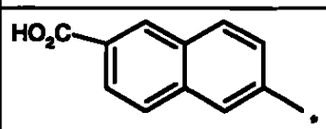


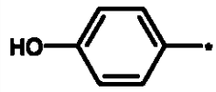
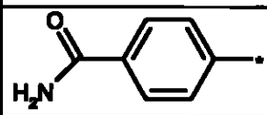
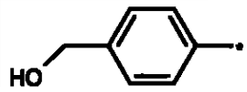
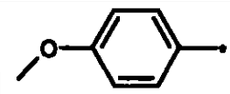
A 125 mg del compuesto descripto en el ejemplo 123 en 5 ml de tetrahidrofurano se agregan 0,3 ml de una solución 1 molar de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano. Se agita durante 3 horas a 50° C. Luego se vierte la mezcla de reacción en solución saturada helada de cloruro de amonio. Se agita durante 2 horas y se filtra. El producto crudo se recristaliza a partir de una mezcla de etanol y diclorometano. Se obtienen 38 mg de producto.

Peso molecular: 359,40; MS (ESI): $[M+1]^+$-pico: 360.

Análogamente al ejemplo 129), se preparan a partir de los compuestos descriptos en el ej. 124), 125), 126), 127) y 128) los siguientes ej. 130), 131), 132), 133) y 134):

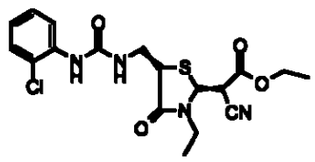


Ejemplo N°	R^2	Peso molecular	MS (ESI) M+1
130		453,47	454

Ejemplo Nº	R^2	Peso molecular	MS (ESI) M+1
131		375,40	376
132		402,43	403
133		389,43	390
134		389,43	390

Ejemplo 135

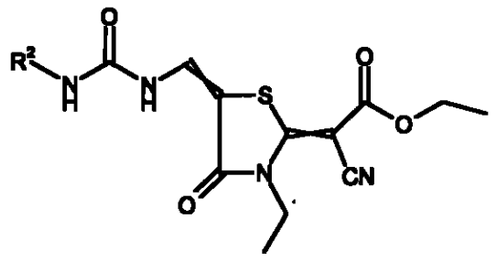
Éster etílico del ácido (E o Z)-{5-(E/Z)-[3-(2-cloro-fenil)-ureidometilen]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-2-iliden}-cianoacético

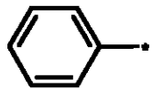
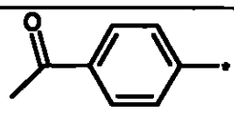


A una solución de 150 mg del compuesto descripto en el ejemplo 11 en 5 ml de tetrahidrofurano se agregan 135 µl de 2-clorofenilisocianato. Se calienta en un tubo de bomba durante 48 horas a 100° C. Tras enfriar, la mezcla de reacción se concentra por evaporación al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna en gel de sílice con una mezcla de hexano/acetato de etilo. Se obtienen 181 mg de producto.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6), isómero principal: δ = 1,30-1,42 (6H); 4,18-4,30 (4H); 7,12 (1H); 7,35 (1H); 7,51 (1H); 8,00 (1H); 8,25 (1H); 8,78 (1H); 11,08 (1H) ppm.

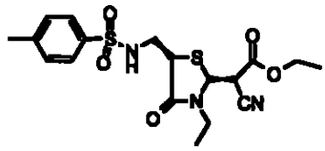
Análogamente al ejemplo 135) se preparan los siguientes compuestos:



Ejemplo N°	R^2	Peso molecular	MS (ESI) M+1
136		386,43	387
137		428,47	429

Ejemplo 138

Éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-{3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-[(toluol-4-sulfonilamino)-metilen]-tiazolidin-2-iliden}-acético



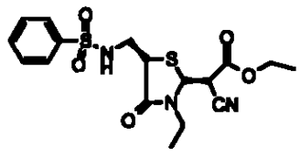
A una solución de 150 mg del compuesto descripto en el ejemplo 11 en 5 ml de tetrahidrofurano se agregan 233 µl de trietilamina y 161 mg de cloruro de ácido p-toluensulfónico.

Se hierve a reflujo durante 48 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se vierte en ácido clorhídrico helado 2 N. Se extrae con acetato de etilo, se lava la fase orgánica con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra por evaporación al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna en gel de sílice con una mezcla de hexano/acetato de etilo. Se obtienen 155 mg de producto.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ = 1,12-1,24 (6H); 2,33 (3H); 4,15-4,22 (4H); 7,31 (2H); 7,62 (2H); 8,18 (1H) ppm.

Ejemplo 139

Éster etílico del ácido (E o Z)-[5-(E/Z)-(bencensulfonilamino-metilen)-3-etil-4-oxo-tiazolidin-2-iliden]-cianoacético

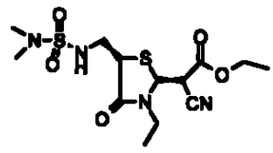


El ejemplo 139 se prepara en forma análoga al compuesto descripto en el ejemplo 138).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ = 1,12-1,25 (6H); 4,10-4,22 (4H); 7,52-7,67 (3H); 7,78 (2H); 8,05 (1H) ppm.

Ejemplo 140

Éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-[5-(E/Z)-(N,N-dimetilaminosulfonilamino-metilen)-3-etil-4-oxo-tiazolidin-2-iliden]-acético

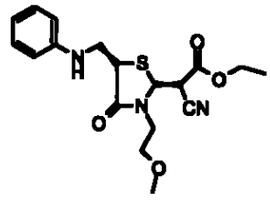


A una solución de 150 mg del compuesto descripto en el ejemplo 11 en 5 ml de tolueno se agregan 470 µl de trietilamina y 180 µl de cloruro de ácido N,N-dimetilamidosulfónico. Se hierve a reflujo durante 16 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se vierte en ácido clorhídrico helado 2 N. Se extrae con acetato de etilo, se lava la fase orgánica con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra por evaporación al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna en gel de sílice con una mezcla de hexano/acetato de etilo. Se obtienen 52 mg de producto.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ = 1,12-1,22 (6H); 2,60 (6H); 4,10-4,25 (4H); 8,05 (1H) ppm.

Ejemplo 141

Éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-[3-(2-metoxi-etil)-4-oxo-5-(E/Z)-fenilaminometilen-tiazolidin-2-iliden]-acético

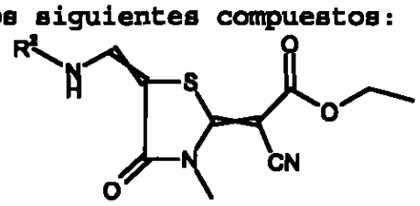


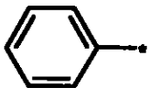
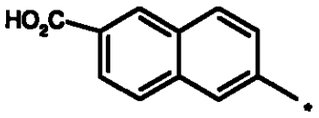
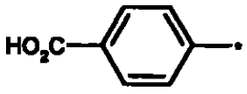
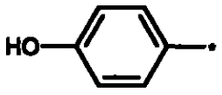
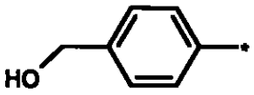
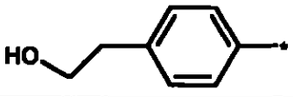
Análogamente al ejemplo 1, variante de procedimiento B, se obtienen a partir de 150 mg del compuesto descripto en el

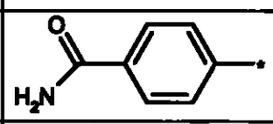
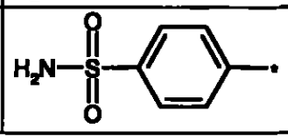
ejemplo aj) y 46 µl de anilina en 3 ml de etanol 123 mg de producto.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6), isómero principal: δ = 1,23 (3H); 3,25 (3H); 3,61 (2H); 4,20 (2H); 4,46 (2H); 7,11 (1H); 7,30-7,43 (5H); 8,20 (1H) ppm

Análogamente al ejemplo 1, variante de procedimiento B, se preparan a partir del producto intermediario descripto en el ejemplo am) los siguientes compuestos:

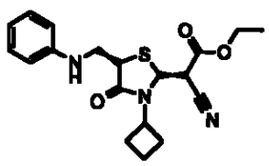


Ejemplo N°	R^2	Peso molecular	MS (ESI) M+1
142		329,38	330
143		423,45	424
144		373,39	374
145		345,38	346
146		359,40	360
147		373,43	374

Ejemplo Nº	R^2	Peso molecular	MS (ESI) M+1
148		372,40	373
149		408,46	409

Ejemplo 150

Éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-(3-ciclobutil-4-oxo-5-(E/Z)-fenilaminometilen-tiazolidin-2-iliden)-acético



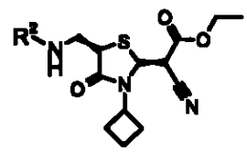
Se colocan 50 mg del compuesto descripto en el ejemplo aq) y 17 mg de anilina en 2 ml de etanol y se agita durante 3 horas a reflujo. Tras enfriarse, el producto precipitado se filtra y se recristaliza dos veces a partir de etanol. Se obtienen 12 mg del compuesto que figura en el título como mezcla isomérica 5-(E/Z) dependiente del pH.

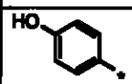
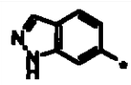
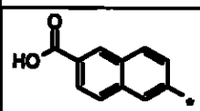
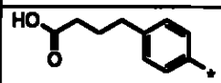
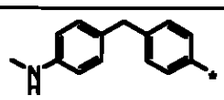
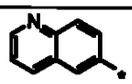
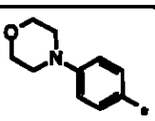
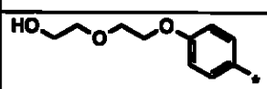
^{1}H-NMR (DMSO-d_6, colocado sobre K_2CO_3, isómero principal): δ = 1,25 (3H); 1,40-1,90 (2H); 2,35 (2H); 2,90 (2H); 4,23 (2H); 5,13 (1H); 7,10 (1H); 7,25-7,43 (4H); 8,15 (1H); 10,45 (1H) ppm.

Análogamente al compuesto descripto en el ejemplo 150), se preparan también los siguientes compuestos:

214

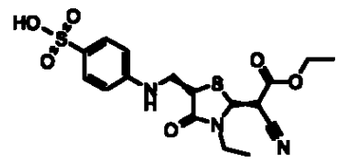
215



Ejemplo N°	R^2	Peso molecular	MS (ESI) $[M+1]^+$	Síntesis análoga
151		385,44	386	Ejemplo N° 150
152		409,47	410	Ejemplo N° 150
153		463,51	464	Ejemplo N° 150
154		455,53	456	Ejemplo N° 150
155		488,61	489	Ejemplo N° 150
156		420,49	421	Ejemplo N° 150
157		454,55	455	Ejemplo N° 150
158		473,55	474	Ejemplo N° 150

Ejemplo 159

Éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-{3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-[(4-sulfo-fenilamino)-metilen]-tiazolidin-2-iliden}-acético

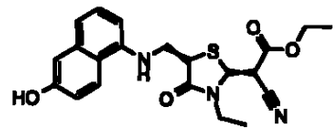


Se colocan 100 mg del compuesto descripto en el ejemplo c), 0,1 ml de trietilamina y 74 mg de ácido 4-sulfanílico en 2 ml de etanol y se agita durante 3 horas a reflujo. Se elimina el solvente y el producto crudo se recristaliza a partir de etanol. Luego del tratamiento con un intercambiador iónico ácido, se obtienen 40 mg del compuesto que figura en el título como mezcla isomérica 5-(E/Z) dependiente del pH.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, colocado sobre K_2CO_3, isómero principal): δ = 1,10-1,45 (6H); 4,15-4,35 (4H); 7,27 (2H); 7,57 (2H); 8,21 (1H); 10,60 (1H) ppm.

Ejemplo 160

Éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-{3-etil-5-(E/Z)-[(6-hidroxi-naftalen-1-ilamino)-metilen]-4-oxo-tiazolidin-2-iliden}-acético

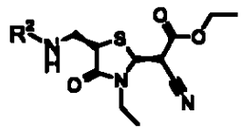


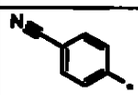
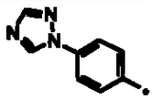
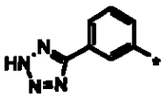
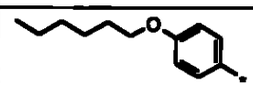
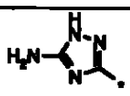
Se agitan 100 mg del compuesto descripto en el ejemplo c) y 68 mg de 1-amino-6-hidroxinaftalina en 2 ml de etanol y se agita durante 3 horas a reflujo. Se elimina el solvente y el producto crudo se recristaliza a partir de etanol. Se obtienen 82 mg del compuesto que figura en el título como mez-

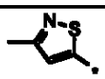
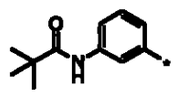
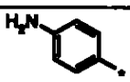
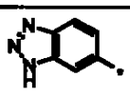
cla isomérica 5-(E/Z) dependiente del pH.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, colocado sobre K_2CO_3): δ = 1,15-1,35 (6H); 4,10-4,30 (4H); 7,08-7,22 (3H); 7,40 (1H); 7,60 (1H); 8,01 (1H, isómero A); 8,08 (1H); 8,70 (1H, isómero B); 9,95 (1H, isómero A); 10,01 (1H, isómero B); 10,65 (1H, isómero A); 11,40 (1H, isómero B) ppm.

Con un procedimiento análogo, también se preparan los siguientes compuestos:

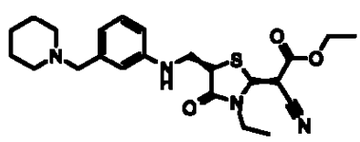


Ejemplo N°	R^2	Peso molecular	MS (ESI) $[M+1]^+$	Síntesis análoga
161		368,42	369	Ejemplo N° 160
162		334,36	335	Ejemplo N° 160
163		410,46	411	Ejemplo N° 160
164		411,44	412	Ejemplo N° 160
165		443,57	444	Ejemplo N° 160
166		349,37	350	Ejemplo N° 160

Ejemplo N°	R^2	Peso molecular	MS (ESI) $[M+1]^+$	Síntesis análoga
167		364,45	365	Ejemplo N° 160
168		442,54	443	Ejemplo N° 160
169		358,42	359	Ejemplo N° 160
170		384,418	385	Ejemplo N° 160

Ejemplo 171

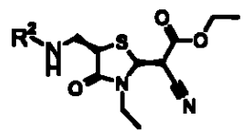
Éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-{3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-[(3-piperidin-1-ilmetil-fenilamino)-metilen]-tiazolidin-2-iliden}-acético

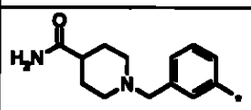
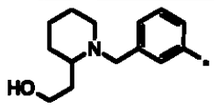
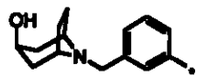
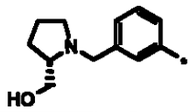
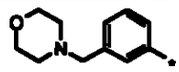
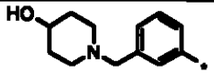


Se disuelven 60 mg del compuesto descripto en el ejemplo ar), 110 mg de carbonato de potasio y 18 µl de piperidina en 2 ml de DMF y se agita durante 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcla con diclorometano y se lava tres veces con agua. Tras purificar por cromatografía en gel de sílice se obtienen 22 mg del compuesto que figura en el título como mezcla isomérica 5-(E/Z) dependiente del pH.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, colocado sobre K_2CO_3, isómero principal): δ = 1,13-1,34 (6H); 1,34-1,57 (6H); 2,20-2,37 (4H); 3,40 (2H); 4,15-4,33 (4H); 7,00 (1H); 7,12-7,34 (3H); 8,20 (1H); 10,56 (1H) ppm.

Con un procedimiento análogo, también se preparan los siguientes compuestos:



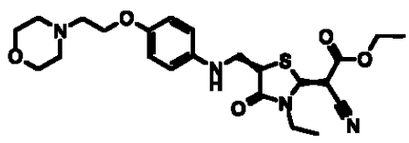
Ejemplo N°	R^2	Peso molecular	MS (ESI) $[M+1]^+$	Síntesis análoga
172		483,59	484	Ejemplo N° 171
173		484,62	485	Ejemplo N° 171
174		482,6	483	Ejemplo N° 171
175		456,56	457	Ejemplo N° 171
176		442,54	443	Ejemplo N° 171
177		456,56	457	Ejemplo N° 171

Ejemplo 178

Éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-(3-etil-5-(E/Z)-{[4-

~~219~~ 220

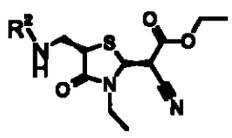
(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamino]-metilen}-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-acético

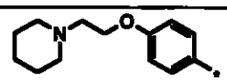
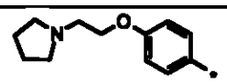
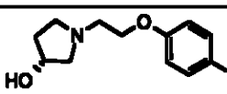
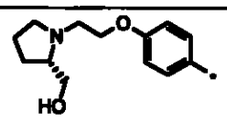
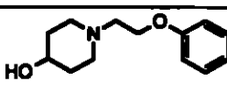
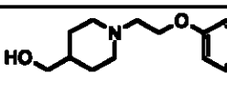
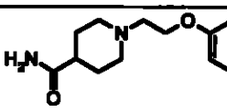
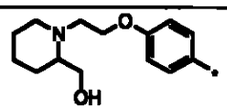
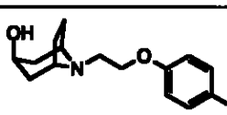
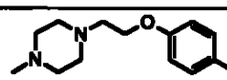


Se disuelven 84 mg del compuesto descripto en el ejemplo av), 97 mg de carbonato de potasio y 18 µl de morfolina en 5 ml de DMF y se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. El solvente se condensa a alto vacío, el residuo se toma en éster etílico del ácido acético y se lava tres veces con agua. Tras purificar por cromatografía en gel de sílice se obtienen 23 mg del compuesto que figura en el título como mezcla isomérica 5-(E/Z) dependiente del pH.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, colocado sobre K_2CO_3, isómero principal): δ = 1,15-1,30 (6H); 2,38-2,55 (4H); 2,68 (2H); 3,54 (4H); 4,05 (2H); 4,15-4,30 (4H); 6,94 (2H); 7,20 (2H); 8,14 (1H); 10,48 (1H) ppm.

Con un procedimiento análogo, también se preparan los siguientes compuestos:

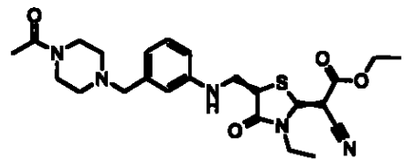


Ejemplo N°	R^2	Peso molecular	MS (ESI) $[M+1]^+$	Síntesis análoga
179		470,6	471	Ejemplo N° 178
180		456,6	457	Ejemplo N° 178
181		472,6	473	Ejemplo N° 178
182		486,6	487	Ejemplo N° 178
183		486,6	487	Ejemplo N° 178
184		500,6	501	Ejemplo N° 178
185		513,6	514	Ejemplo N° 178
186		500,6	501	Ejemplo N° 178
187		512,6	513	Ejemplo N° 178
188		485,6	486	Ejemplo N° 178

Ejemplo 189

224
222

Éster etílico del ácido (E o Z)-(5-(E/Z)-{[3-(4-acetil-piperazin-1-ilmetil)-fenilamino]-metilen}-3-etil-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-cianoacético

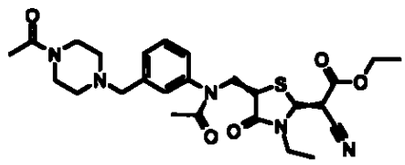


Se disuelven 60 mg del compuesto descripto en el ejemplo at) en 2 ml de THF, se mezclan con 41 µl de trietilamina y 8,5 µl de cloruro de acetilo y se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcla con agua y se extrae con acetato de etilo. Tras purificar por cromatografía en gel de sílice se obtienen 19 mg del compuesto que figura en el título como mezcla isomérica 5-(E/Z) dependiente del pH.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, colocado sobre K_2CO_3, isómero principal): δ = 1,11-1,35 (6H); 1,18 (3H); 2,22-2,42 (4H); 3,38-3,55 (6H); 4,13-4,31 (4H); 7,03 (1H); 7,15-7,38 (3H); 8,20 (1H); 10,57 (1H) ppm.

Ejemplo 190

Éster etílico del ácido (E o Z)-[5-(E/Z)-({acetil-[3-(4-acetil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-amino}-metilen)-3-etil-4-oxo-tiazolidin-2-iliden]-cianoacético

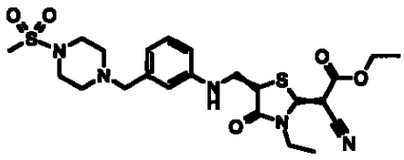


Se disuelven 60 mg del compuesto descripto en el ejemplo at) en 2 ml de THF, se mezclan con 45 µl de trietilamina y 16 µl de cloruro de acetilo y se agita durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcla con agua y se extrae con acetato de etilo. Tras purificar por cromatografía en gel de sílice se obtienen 42 mg del compuesto que figura en el título como mezcla isomérica 5-(E/Z) dependiente del pH.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, colocado sobre K_2CO_3, isómero principal): δ = 1,10-1,30 (6H); 1,95 (3H); 2,02 (3H); 2,26-2,47 (4H); 3,25-3,40 (4H); 3,55 (2H); 4,01-4,25 (4H); 7,37-7,49 (2H); 7,51-7,68 (2H); 8,58 (1H) ppm.

Ejemplo 191

Éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-(3-etil-5-(E/Z)-{[3-(4-metansulfonil-piperazin-1-ilmetil)-fenilamino]-metilen}-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-acético



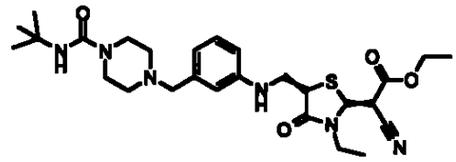
Análogamente al ejemplo 189) se obtienen a partir de 60 mg del compuesto descripto en el ejemplo at), 45 µl de trie-

tilamina y 16 mg de cloruro de ácido metansulfónico, tras purificar por cromatografía en gel de sílice 35 mg del compuesto que figura en el título como mezcla isomérica 5-(E/Z) dependiente del pH.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, colocado sobre K_2CO_3, isómero principal): δ = 1,12-1,34 (6H); 2,38-2,56 (4H); 2,88 (3H); 3,04-3,18 (4H); 3,51 (2H); 4,14-4,32 (4H); 7,05 (1H); 7,18-7,38 (3H); 8,20 (1H); 10,56 (1H) ppm.

Ejemplo 192

Éster etílico del ácido (E o Z)-(5-(E/Z)-{[3-(4-ter-butilcarbamoil-piperazin-1-ilmetil)-fenilamino]-metilen}-3-etil-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-cianoacético

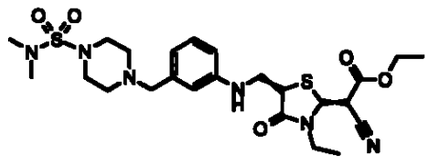


Análogamente al ejemplo 189) se obtienen a partir de 60 mg del compuesto descripto en el ejemplo at), 45 µl de trietilamina y 14 mg de ter-butilisocianato, tras purificar por cromatografía en gel de sílice, 31 mg del compuesto que figura en el título como mezcla isomérica 5-(E/Z) dependiente del pH.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, colocado sobre K_2CO_3, isómero principal): δ = 1,14-1,35 (15H); 2,20-2,35 (4H); 3,15-3,28 (4H); 3,46 (2H); 4,15-4,33 (4H); 5,68-5,79 (1H); 7,03 (1H); 7,15-7,38 (3H); 8,21 (1H); 10,57 (1H) ppm.

Ejemplo 193

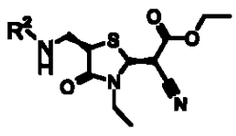
Éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-(5-(E/Z)-{[3-(4-dimetilsulfamoil-piperazin-1-ilmetil)-fenilamino]-metilen}-3-etil-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-acético



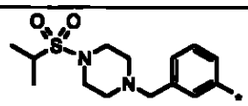
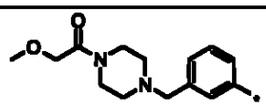
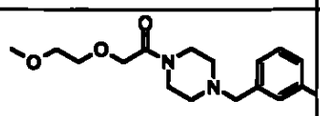
Análogamente al ejemplo 189) se obtienen a partir de 60 mg del compuesto descripto en el ejemplo at), 45 µl de trietilamina y 20 mg de cloruro de ácido N,N-dimetilamidosulfónico, tras purificar por cromatografía en gel de sílice, 15 mg del compuesto que figura en el título como mezcla isomérica 5-(E/Z) dependiente del pH.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, colocado sobre K_2CO_3, isómero principal): δ = 1,15-1,35 (6H); 2,35-2,50 (4H); 2,75 (6H); 3,16 (4H); 3,51 (2H); 4,15-4,32 (4H); 7,02 (1H); 7,14-7,37 (3H); 8,22 (1H); 10,59 (1H) ppm.

Con un procedimiento análogo, también se preparan los siguientes compuestos:

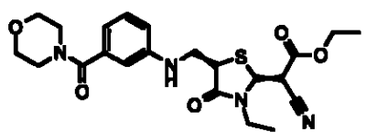


225
226

Ejemplo N°	R^2	Peso molecular	MS (ESI) $[M+1]^+$	Síntesis análoga
194		547,7	548	Ejemplo N° 191
195		513,6	514	Ejemplo N° 189
196		557,7	558	Ejemplo N° 189

Ejemplo 197

Éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-(3-etil-5-(E/Z)-{[3-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-metilen}-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-acético



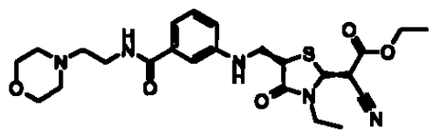
Se colocan 100 mg del compuesto descripto en el ejemplo 24), 0,04 ml de trietilamina y 93 mg de TBTU en 2 ml de DMF y se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se agregan 26 µl de morfolina y se agita durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcla con solución de bicarbonato de sodio y se extrae con acetato de etilo. Tras purificar por cromatografía en gel de sílice se obtienen 57 mg del compuesto que figura en el título como

mezcla isomérica 5-(E/Z) dependiente del pH.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, colocado sobre K_2CO_3, isómero principal): δ = 1,18-1,32 (6H); 3,45-3,75 (8H); 4,15-4,30 (4H); 7,10 (1H); 7,30-7,48 (3H); 8,25 (1H); 10,57 (1H) ppm.

Ejemplo 198

Éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-(3-etil-5-(E/Z)-{[3-(2-morfolin-4-il-etilcarbamoil)-fenilamino]-metilen}-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-acético



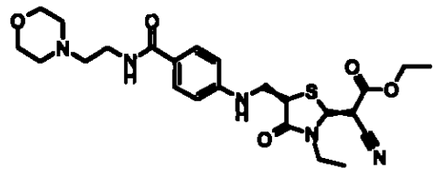
Análogamente al ejemplo 197) se obtienen a partir de 100 mg del compuesto descripto en el ejemplo 24), 0,04 ml de trietilamina, 93 mg de TBTU y 39 µl de 4-(2-aminoetil)morfolina, tras purificar por cromatografía en gel de sílice, 26 mg del compuesto que figura en el título como mezcla isomérica 5-(E/Z) dependiente del pH.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, colocado sobre K_2CO_3, isómero principal): δ = 1,18-1,35 (6H); 2,35-2,50 (6H); 3,40 (2H); 3,58 (4H); 4,15-4,35 (4H); 7,45 (2H); 7,57 (1H); 7,77 (1H); 8,30 (1H); 8,53 (1H); 10,65 (1H) ppm.

Ejemplo 199

Éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-(3-etil-5-(E/Z)-{[4-(2-morfolin-4-il-etilcarbamoil)-fenilamino]-metilen}-4-oxo-

tiazolidin-2-iliden)-acético

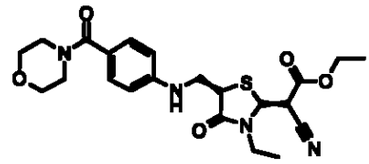


Análogamente al ejemplo 197) se obtienen a partir de 100 mg del compuesto descripto en el ejemplo 25), 0,04 ml de trietilamina, 93 mg de TBTU y 39 µl de 4-(2-aminoetil)morfolina, tras purificar por cromatografía en gel de sílice, 84 mg del compuesto que figura en el título como mezcla isomérica 5-(E/Z) dependiente del pH.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, colocado sobre K_2CO_3, isómero principal): δ = 1,15-1,34 (6H); 2,34-2,48 (6H); 3,30-3,45 (2H); 3,50-3,64 (4H); 4,15-4,33 (4H); 7,33 (2H); 7,82 (2H); 8,21-8,40 (2H); 10,65 (1H) ppm.

Ejemplo 200

Éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-(3-etil-5-(E/Z)-{[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-metilen}-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-acético



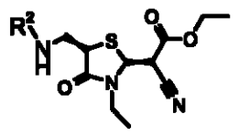
Análogamente al ejemplo 197) se obtienen a partir de 100 mg del compuesto descripto en el ejemplo 25), 0,04 ml de trietilamina, 93 mg de TBTU y 26 µl de morfolina, tras puri-

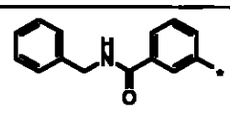
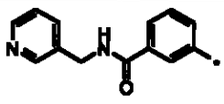
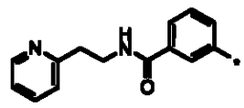
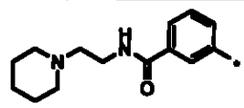
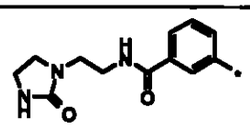
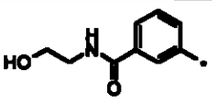
229

ficar por cromatografía en gel de sílice, 40 mg del compuesto que figura en el título como mezcla isomérica 5-(E/Z) dependiente del pH.

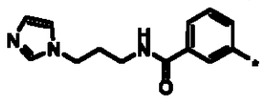
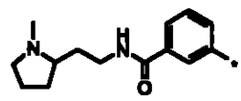
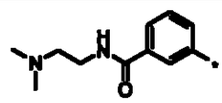
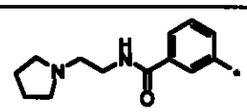
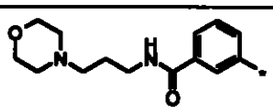
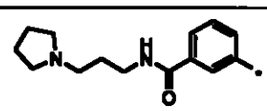
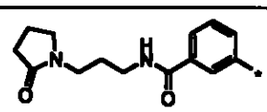
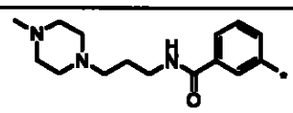
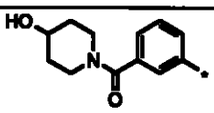
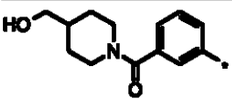
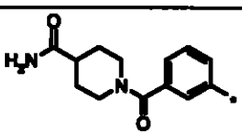
^{1}H-NMR (DMSO-d_6, colocado sobre K_2CO_3, isómero principal): δ = 1,15-1,35 (6H); 3,40-3,70 (8H); 4,16-4,32 (4H); 7,27-7,48 (4H); 8,25 (1H); 10,64 (1H) ppm.

Con un procedimiento análogo, también se preparan los siguientes compuestos:

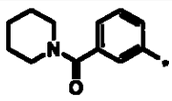
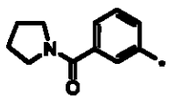


Ejemplo N°	R^2	Peso molecular	MS (ESI) $[M+1]^+$	Síntesis análoga
201		476,56	477	Ejemplo N° 197
202		477,54	478	Ejemplo N° 197
203		491,57	492	Ejemplo N° 197
204		497,62	498	Ejemplo N° 197
205		498,56	499	Ejemplo N° 197
206		430,48	431	Ejemplo N° 197

229
230

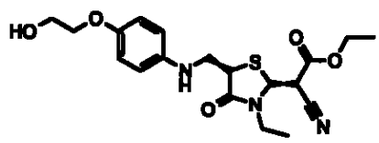
Ejemplo N°	R^2	Peso molecular	MS (ESI) $[M+1]^+$	Síntesis análoga
207		494,57	495	Ejemplo N° 197
208		497,62	498	Ejemplo N° 197
209		457,55	458	Ejemplo N° 197
210		483,59	484	Ejemplo N° 197
211		513,62	514	Ejemplo N° 197
212		497,62	498	Ejemplo N° 197
213		511,60	512	Ejemplo N° 197
214		526,66	527	Ejemplo N° 197
215		470,547	471	Ejemplo N° 197
216		484,574	485	Ejemplo N° 197
217		497,573	498	Ejemplo N° 197

230
231

Ejemplo N°	R^2	Peso molecular	MS (ESI) $[M+1]^+$	Síntesis análoga
218		454,548	455	Ejemplo N° 197
219		440,522	441	Ejemplo N° 197

Ejemplo 220

Éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-(3-etil-5-(E/Z)-{[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenilamino]-metilen}-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-acético



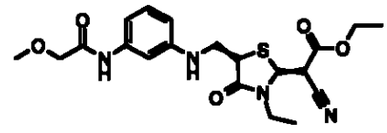
Se colocan 2 g del compuesto descripto en el ejemplo c) y 1,14 g del compuesto descripto en el ejemplo au) en 50 ml de etanol y se agitan a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtra en caliente y la sustancia sólida se recristaliza a partir de etanol. Se obtienen 1,78 g del compuesto que figura en el título como mezcla isomérica 5-(E/Z) dependiente del pH.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, colocado sobre K_2CO_3, isómero principal): δ=1,14-1,34 (6H); 3,70 (2H); 3,95 (2H); 4,15-4,32 (4H); 4,88(1H); 6,94(2H); 7,25(2H); 8,12(1H); 10,50(1H) ppm.

Ejemplo 221

231
232

Éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-(3-etil-5-(E/Z)-{[3-(2-metoxi-acetilamino)-fenilamino]-metilen}-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-acético



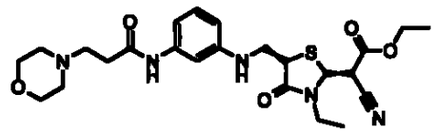
Se disuelven 75 mg del compuesto descripto en el ejemplo be) en 5 ml de diclorometano, se mezclan con 6 ml de ácido clorhídrico 2 molar en éter dietílico y se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra por evaporación hasta sequedad en el evaporador rotativo y se disuelve en 5 ml de etanol. Se agregan 93 µl de trietilamina y 63 mg del compuesto descripto en el ejemplo c) y se agita durante 7 horas a reflujo. La mezcla de reacción se concentra por evaporación al vacío y tras purificar por cromatografía en gel de sílice se obtienen 41 mg del compuesto que figura en el título como mezcla isomérica 5-(E/Z) dependiente del pH.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, colocado sobre K_2CO_3, isómero principal): δ = 1,14-1,33 (6H); 3,39 (3H); 4,00 (2H); 4,15-4,32 (4H); 6,96 (1H); 7,25 (1H); 7,33 (1H); 7,72 (1H); 8,15 (1H); 9,80 (1H); 10,65 (1H) ppm.

Ejemplo 222

Éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-(3-etil-5-(E/Z)-{[3-(3-morfolin-4-il-propionilamino)-fenilamino]-metilen}-4-oxo-

tiazolidin-2-iliden)-acético



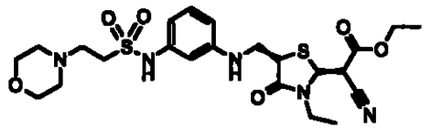
Se disuelven 92 mg del compuesto descripto en el ejemplo bg) en 4 ml de diclorometano, se mezclan con 5 ml de ácido clorhídrico 2 molar en éter dietílico y se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra por evaporación hasta sequedad en el secador rotativo y se disuelve en 3 ml de etanol. Se agregan 166 µl de trietilamina y 60 mg del compuesto descripto en el ejemplo c) y se agita durante 4 horas a reflujo. La mezcla de reacción se concentra por evaporación, se mezcla con agua y se extrae con diclorometano. La solución se concentra por evaporación y tras purificar por cromatografía en gel de sílice se obtienen 65 mg del compuesto que figura en el título como mezcla isomérica 5-(E/Z) dependiente del pH.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, colocado sobre K_2CO_3, isómero principal): δ = 1,19-1,35 (6H); 2,35-2,46 (6H); 3,40 (2H); 3,58 (4H); 4,18-4,33 (4H); 7,40-7,50 (2H); 7,51-7,59 (1H); 7,75 (1H); 8,53 (1H); 10,64 (1H) ppm.

Ejemplo 223

Éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-(3-etil-5-(E/Z)-{[3-(2-morfolin-4-il-etansulfonilamino)-fenilamino]-metilen}-4-

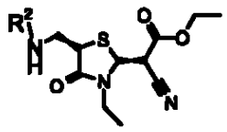
oxo-tiazolidin-2-iliden)-acético

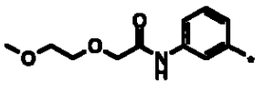
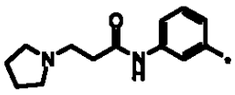
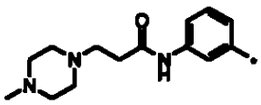
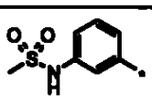
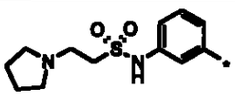
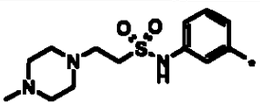
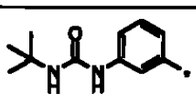
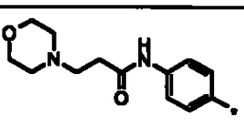
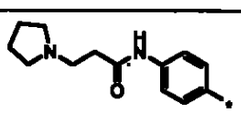
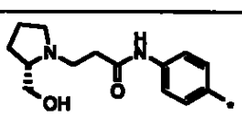


Se disuelven 52 mg del compuesto descripto en el ejemplo bi) en 3 ml de diclorometano, se mezclan con 6 ml de ácido clorhídrico 2 molar en éter dietílico y se agitan durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra por evaporación hasta sequedad en el secador rotativo y se disuelve en 3 ml de etanol. Se agregan 55 µl de trietilamina y 30 mg del compuesto descripto en el ejemplo c) y se agita durante 7 horas a reflujo. La mezcla de reacción se concentra por evaporación, se mezcla con agua y se extrae con diclorometano. La solución se concentra por evaporación y tras purificar por cromatografía en gel de sílice se obtienen 11 mg del compuesto que figura en el título como mezcla isomérica 5-(E/Z) dependiente del pH.

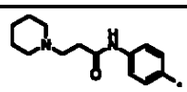
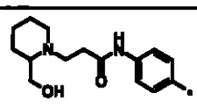
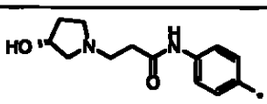
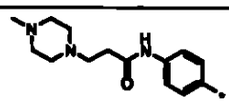
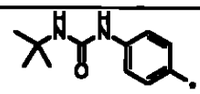
^{1}H-NMR (DMSO-d_6, colocado sobre K_2CO_3, isómero principal): δ = 1,16-1,31 (6H); 2,29 (4H); 2,67 (2H); 3,20-3,34 (2H); 3,47 (4H); 4,16-4,30 (4H); 6,90 (1H); 7,01 (1H); 7,11(1H); 7,28 (1H); 8,14 (1H); 9,93 (1H); 10,61 (1H); ppm.

Análogamente a los ejemplos 221, 222 y 223), se obtienen a partir del producto intermediario descripto en el ejemplo c) los siguientes compuestos:

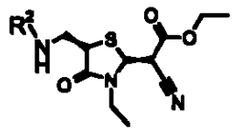


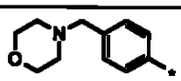
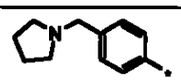
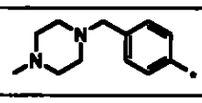
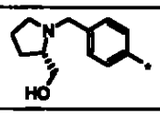
Ejemplo N°	R^2	Peso molecular	MS (ESI) $[M+1]^+$	Síntesis análoga
224		474,535	475	Ejemplo N° 221
225		483,59	484	Ejemplo N° 222
226		512,632	513	Ejemplo N° 222
227		436,511	437	Ejemplo N° 221
228		519,644	520	Ejemplo N° 223
229		548,686	549	Ejemplo N° 223
230		457,552	458	Ejemplo N° 221
231		499,589	500	Ejemplo N° 222
232		483,59	484	Ejemplo N° 222
233		513,616	514	Ejemplo N° 222

~~235~~ 236

Ejemplo N°	R^2	Peso molecular	MS (ESI) $[M+1]^+$	Síntesis análoga
234		497,617	498	Ej.N°222
235		527,643	528	Ej.N°222
236		499,589	500	Ejemplo N° 222
237		512,632	513	Ej.N°222
238		457,552	458	Ej.N°221

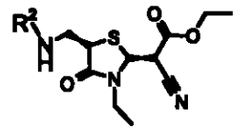
Análogamente al ejemplo 160) se preparan a partir del producto intermediario descripto en el ejemplo c) los siguientes compuestos:

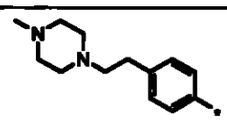
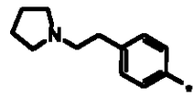
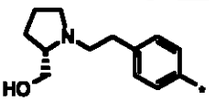
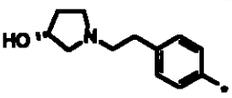
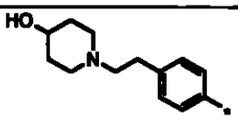
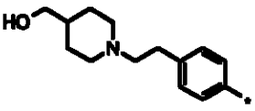
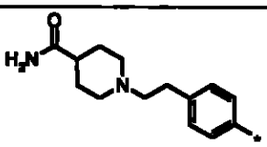
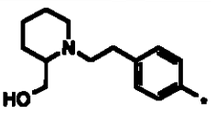


Ejemplo N°	R^2	Peso molecular	MS (ESI) $[M+1]^+$	Síntesis análoga
239		442,537	443	Ej. N°160
240		426,538	427	Ej.N°160
241		455,58	456	Ej. N°160
242		456,564	457	Ej. N°160

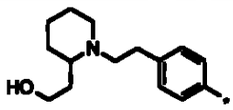
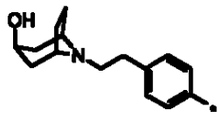
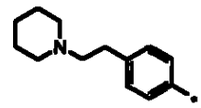
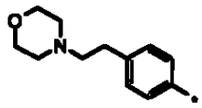
~~236~~ 237

Análogamente al ejemplo 178) se preparan a partir del producto intermediario descripto en el ejemplo ba) los siguientes compuestos:



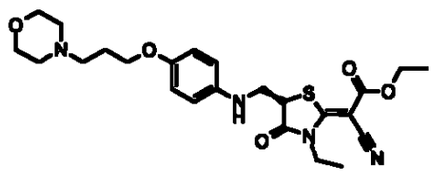
Ejemplo N°	R^2	Peso molecular	MS (ESI) $[M+1]^+$	Síntesis análoga
243		469,607	470	Ejemplo N° 178
244		440,565	441	Ejemplo N° 178
245		470,591	471	Ejemplo N° 178
246		456,564	457	Ejemplo N° 178
247		470,591	471	Ejemplo N° 178
248		484,618	485	Ejemplo N° 178
249		497,617	498	Ejemplo N° 178
250		484,618	485	Ejemplo N° 178

237
238

Ejemplo N°	R^2	Peso molecular	MS (ESI) $[M+1]^+$	Síntesis análoga
251		498,645	499	Ejemplo N° 178
252		496,629	497	Ejemplo N° 178
253		454,592	455	Ejemplo N° 178
254		456,564	457	Ejemplo N° 178

Ejemplo 255

Éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-(3-etil-5-(E/Z)-{[4-(3-morfolin-4-il-propoxi)-fenilamino]-metilen}-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-acético



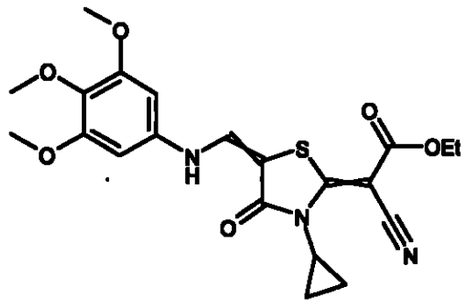
Se disuelven 130 mg del compuesto descripto en el ejemplo bc) en 5 ml de diclorometano, se mezclan con 3 ml de ácido clorhídrico 2 molar en éter dietílico y se agitan durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra por evaporación hasta sequedad en el secador

rotativo y se disuelve en 3 ml de etanol. Se agregan 168 µl de trietilamina y 89 mg del compuesto descripto en el ejemplo c) y se agita durante 4 horas a reflujo. La mezcla de reacción se concentra por evaporación, se mezcla con agua y se extrae con diclorometano. La solución se concentra por evaporación y tras purificar por cromatografía en gel de sílice se obtienen 33 mg del compuesto que figura en el título como mezcla isomérica 5-(E/Z) dependiente del pH.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, colocado sobre K_2CO_3, isómero principal): δ = 1,15-1,30 (6H); 1,85 (2H); 2,29-2,45 (6H); 3,58 (4H); 3,97 (2H); 4,16-4,30 (4H); 6,95 (2H); 7,25 (2H); 8,12 (1H); 10,48 (1H); ppm.

Ejemplo 256

Éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-{3-ciclopropil-4-oxo-5-(E/Z)-[(3,4,5-trimetoxi-fenilamino)-metilen]-tiazolidin-2-iliden}-acético



Variante de procedimiento C

Una solución de 31 mg de la sustancia descripta en el ejemplo ai) y 18 mg de 3,4,5-trimetoxianilina en 1 ml de

239

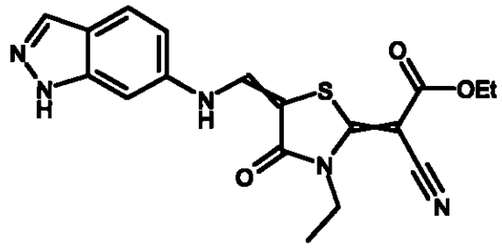
240

DMSO se agita durante 6 horas a 100°C. Se agregan acetato de etilo y una solución acuosa semisaturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrae con acetato de etilo. El producto crudo obtenido luego de evaporar el solvente orgánico se purifica por HPLC.Se obtienen 4 mg del compuesto que figura en el título como mezcla isomérica 5-(E/Z)dependiente del pH.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ = 1,00 (2H), 1,18 (2H), 1,28 (3H), 3,02 (1H), 3,61 (3H), 3,81 (6H), 4,23 (2H), 6,63 (2H), 6,78 (2H, Z-isómero), 8,18 (1H), 8,42 (1H, Z-isómero), 11,10 (1H), 11,20 (1H, Z-isómero) ppm.

Ejemplo 257

Éster etílico del ácido (E o Z)-cian-{3-etil-5-(E/Z)-[(1H-indazol-6-ilamino)-metilen]-4-oxo-tiazolidin-2-iliden}-acético



Variante de procedimiento D

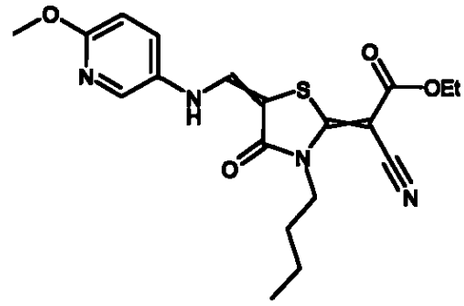
Una solución de 30 mg de la sustancia descripta en el ejemplo c) y 13 mg de 6-aminoindazol en 1 ml de DMSO se agita durante 6 horas a 100° C. La mezcla de reacción obtenida se purifica directamente por HPLC. Se obtienen 8 mg del compuesto que figura en el título como mezcla isomérica 5-(E/Z)

dependiente del pH.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ = 1,28 (6H), 4,27 (4H), 6,75 (2H), 7,13 (1H), 7,40 (1H), 7,55 (1H, *Z-isómero*), 7,72 (1H), 8,00 (1H), 8,28 (1H), 8,59 (1H, *Z-isómero*), 11,31 (1H), 12,46 (1H), 12,55 (1H, *Z-isómero*) ppm.

Ejemplo 258

Éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-{3-butil-5-(E/Z)-[(6-metoxi-piridin-3-ilamino)-metilen]-4-oxo-tiazolidin-2-iliden}-acético

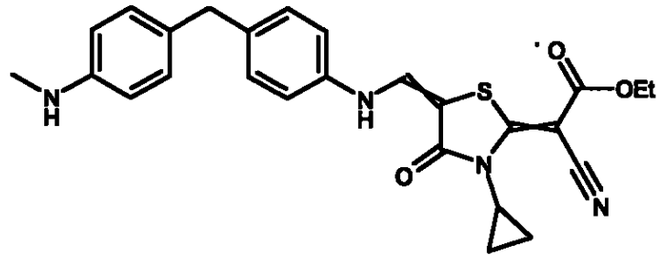


Análogamente al ejemplo 63, variante de procedimiento C, se obtienen a partir de 31 mg del derivado de N-*n*-butilo preparado análogamente al ejemplo c) y 12 mg de 2-metoxi-5-amino-piridina en 1 ml de DMSO, 12 mg del compuesto que figura en el título de como mezcla isomérica 5-(E/Z) dependiente del pH.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ = 0,91 (3H), 1,27 (3H), 1,32 (2H), 1,61 (2H), 3,82 (3H), 4,2 (4H), 6,82 (1H), 7,77 (1H), 8,15 (2 H), 11,25 (1H), 11,30 ppm.

Éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-(3-ciclopropil-5-

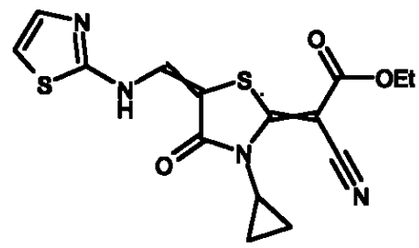
(E/Z)-{[4-(4-metilamino-bencil)-fenilamino]-metilen}-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-acético



Análogamente al ejemplo 63, variante de procedimiento C, se obtienen a partir de 31 mg de la sustancia descripta en el ejemplo ic) y 22 mg de 4-(4-N-metilaminobencil-)-fenilamina en 1 ml de DMSO, 10 mg del compuesto que figura en el título de como mezcla isomérica 5-(E/Z) dependiente del pH.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ = 1,0 (2H), 1,15 (2H), 1,28 (3H), 2,62 (3H), 3,02 (1H), 3,74 (2H), 4,23 (2H), 5,43 (1H), 6,46 (2H), 6,93 (2H), 7,16 (4H), 8,05 (1H), 8,35 (1H, *Z-isómero*), 11,16 (1H), 11,25 (1H, *Z-isómero*) ppm.

Éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-[3-ciclopropil-4-oxo-5-(E/Z)-(tiazol-2-ilamino-metilen)-tiazolidin-2-iliden]-acético



Análogamente al ejemplo 63, variante de procedimiento

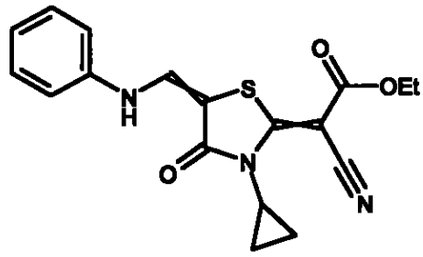
240

243

C, se obtienen a partir de 31 mg de la sustancia descripta en el ejemplo ic) y 10 mg de 2-aminotiazol en 1 ml de DMSO, 7 mg del compuesto que figura en el título de como mezcla isomérica 5-(E/Z) dependiente del pH.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ = 1,02 (2H), 1,18 (2H), 1,28 (3H), 3,04 (1H), 4,22 (2H), 7,20 (1H), 7,39 (1H), 8,22 (1H, 11,86 (1H) ppm.

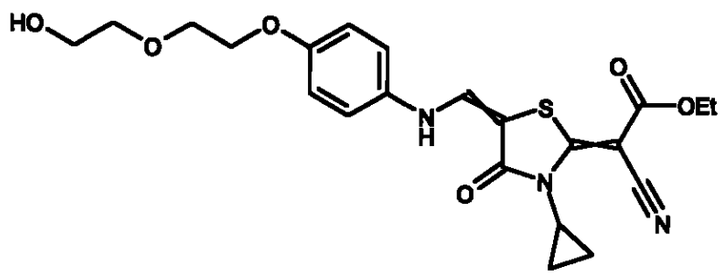
Éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-(3-ciclopropil-4-oxo-5 (E/Z)-fenilamino-metilen-tiazolidin-2-iliden)-acético



Análogamente al ejemplo 1, variante de procedimiento B, se obtienen a partir de 154 mg de la sustancia descripta en el ejemplo ic) y 52 mg de anilina en 5 ml de EtOH, 94 mg del compuesto que figura en el título de como mezcla isomérica 5-(E/Z) dependiente del pH.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ = 1,10 (2H), 1,17 (2H), 1,28 (3H), 3,03 (1H), 4,22 (2H), 7,08 (1H), 7,31 (4H), 8,11 (1H), 8,41 (1H, *Z-isómero*), 10,39 (1H), 10,51 (1H, *Z-isómero*) ppm.

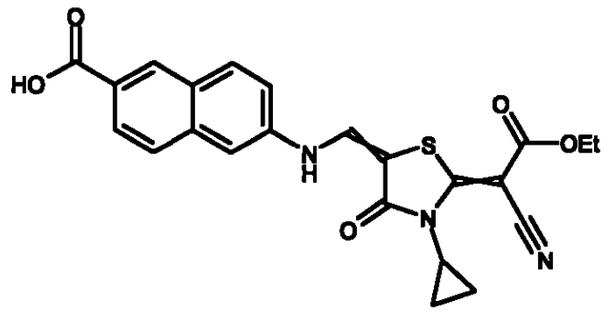
Éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-[3-ciclopropil-5-(E/Z)-({4-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etoxi]-fenilamino}-metilen)-4-oxo-tiazolidin-2-iliden]-acético



Análogamente al ejemplo 1, variante de procedimiento B, se obtienen a partir de 154 mg de la sustancia descripta en el ejemplo ic) y 111 mg de 2-[2-(4-amino-fenoxi)-etoxi]-etanol en 5 ml de EtOH, 160 mg del compuesto que figura en el título de como mezcla isomérica 5-(E/Z) dependiente del pH.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ = 0,99 (2H), 1,17 (2H), 1,25 (3H), 3,02 (1H), 3,49 (4H), 3,72 (2H), 4,07 (2H), 4,22 (2H), 4,62 (1H), 6,93 (2H), 7,23 (2H), 7,32 (2H, *Z-isómero*), 8,02 (1H), 8,31 (1H, *Z-isómero*), 10,31 (1H), 10,51 (1H, *Z-isómero*) ppm.

Ácido 6-{[2-(E o Z)-(ciano-etoxicarbonil-metilen)-3-ciclopropil-4-oxo-tiazolidin-5-(E,Z)-iliden-metil]-amino}-naftalen-2-carboxílico

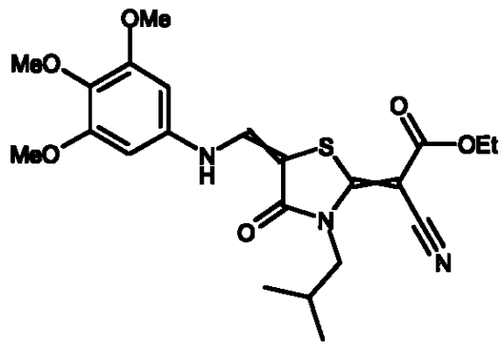


Análogamente al ejemplo 1, variante de procedimiento B,

se obtienen a partir de 154 mg de la sustancia descripta en el ejemplo ic) y 105 mg de ácido 6-amino-naftalen-2-carboxílico en 5 ml de EtOH, 147 mg del compuesto que figura en el título de como mezcla isomérica 5-(E/Z) dependiente del pH.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ = 1,02 (2H), 1,20 (2H), 1,28 (3H), 3,08 (1H), 4,24 (2H), 7,59 (1H), 7,36 (1H), 7,92 (2H), 8,08 (1H), 8,29 (1H), 8,52 (1H), 10,62 (1H), 10,70 (1H, *Z-isómero*), 12,96 (1H) ppm.

Éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-{3-isobutil-4-oxo-5-(E/Z)-[(3,4,5-trimetoxi-fenilamino)-metilen]-tiazolidin-2-iliden}-acético



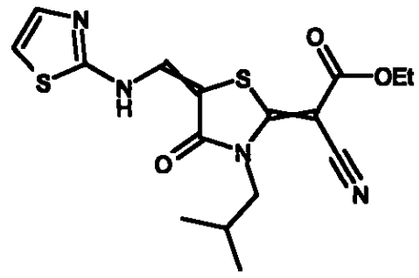
Análogamente al ejemplo 63, variante de procedimiento C, se obtienen a partir de 32 mg del derivado de N-isobutilo preparado análogamente al ejemplo c) y 18 mg de 3,4,5-trimetoxianilina en 1 ml de DMSO, 9 mg del compuesto que figura en el título de como mezcla isomérica 5-(E/Z) dependiente del pH.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ = 0,88 (6H), 1,27 (3H), 2,12 (1H),

245
246

3,63 (3H), 3,81 (6H), 4,06 (2H), 4,22 (2H), 6,67 (2H), 6,78 (2H, *Z-isómero*), 8,30 (1H), 8,54 (1H, *Z-isómero*), 11,20 (1H), 11,25 ppm.

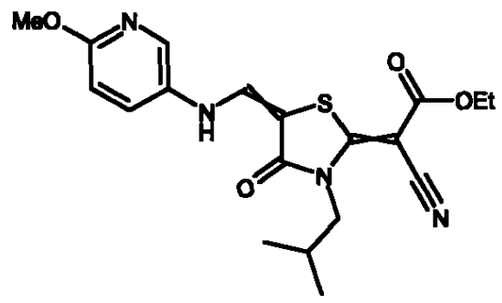
Éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-[3-isobutil-4-oxo-5-(E/Z)-(tiazol-2-ilamino-metilen)-tiazolidin-2-iliden]-acético



Análogamente al ejemplo 63, variante de procedimiento C, se obtienen a partir de 32 mg del derivado de N-isobutilo preparado análogamente al ejemplo c) y 10 mg de 2-aminotiazol en 1 ml de DMSO, 5 mg del compuesto que figura en el título de como mezcla isomérica 5-(E/Z) dependiente del pH.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ = 0,89 (6H), 1,28 (3H), 2,12 (1H), 4,05 (2H), 4,24 (2H), 7,25 (1H), 7,42 (1H), 8,32 (1H, 11,95 (1H) ppm.

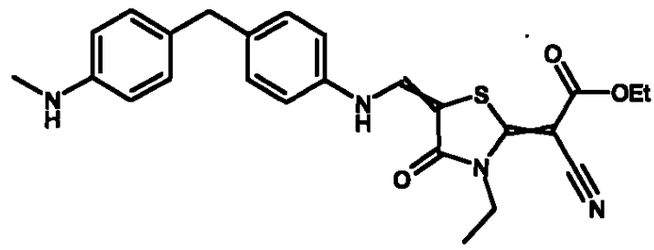
Éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-{3-isobutil-(E/Z)-5-[(6-metoxi-piridin-3-ilamino)-metilen]-4-oxo-tiazolidin-2-(Z)-iliden}-acético



Análogamente al ejemplo 63, variante de procedimiento C, se obtienen a partir de 32 mg del derivado de N-isobutilo preparado análogamente al ejemplo c) y 13 mg de 2-metoxi-4-amino-piridina en 1 ml de DMSO, 8 mg del compuesto que figura en el título de como mezcla isomérica 5-(E/Z) dependiente del pH.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ = 0,88 (6H), 1,27 (3H), 2,12 (1H), 3,82 (3H), 4,08 (2H), 4,22 (2H), 6,82 (2H), 7,78 (1H), 8,18 (2H), 8,31 (2H, *Z-isómero*), 11,25 (1H), 11,30 (1H, *Z-isómero*) ppm.

Éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-(3-etil-5-(E/Z)-{[4-(4-metilamino-bencil)-fenilamino]-metilen}-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-acético

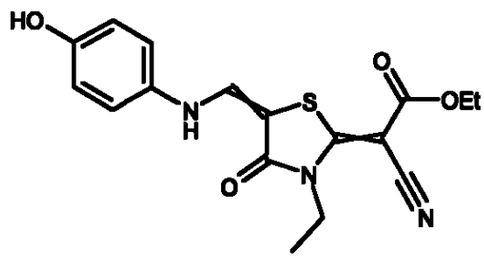


247
248

en el ejemplo c) y 21 mg de 4-(4-N-metilaminobencil-)-fenilamina en 1 ml de DMSO, 9 mg del compuesto que figura en el título de como mezcla isomérica 5-(E/Z) dependiente del pH.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ = 1,22 (6H), 2,64 (3H), 3,73 (2H), 4,21 (4H), 6,51 (2H), 6,95 (2H), 7,19 (4H), 8,16 (1H), 8,42 (1H, *Z-isómero*), 11,25 (1H), 11,30 (1H, *Z-isómero*) ppm.

Éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-{3-etil-5-(E/Z)-[(4-hidroxi-fenilamino)-metilen]-4-oxo-tiazolidin-2-iliden}-acético

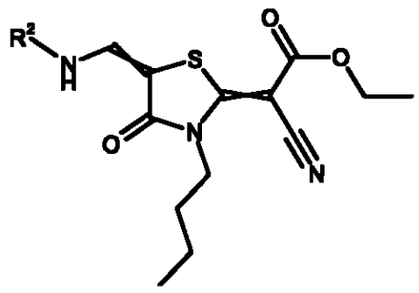


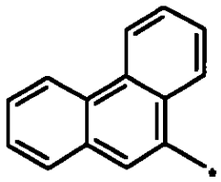
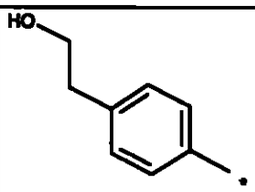
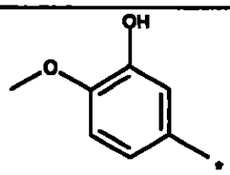
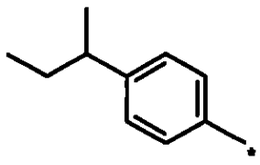
Análogamente al ejemplo 1, variante de procedimiento B, se obtienen a partir de 50 mg de la sustancia descripta en el ejemplo c) y 20 mg de 4-hidroxianilina en 1 ml de EtOH, 37 mg del compuesto que figura en el título de como mezcla isomérica 5-(E/Z) dependiente del pH.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ = 1,24 (6H), 4,20 (4H), 6,75 (2H), 7,15 (2H), 7,21 (2H, *Z-isómero*), 8,05 (1H), 8,35 (1H, *Z-isómero*), 9,40 (1H), 9,45 (1H, *Z-isómero*), 11,45 (1H), 11,60 (1H, *Z-isómero*) ppm.

Con un procedimiento análogo, de acuerdo con las va-

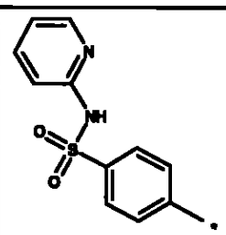
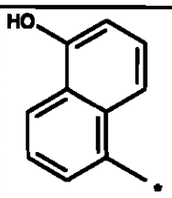
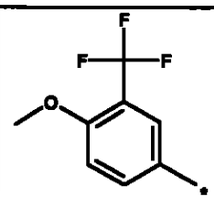
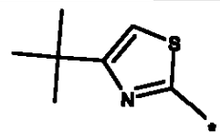
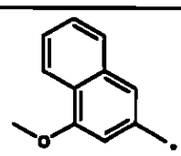
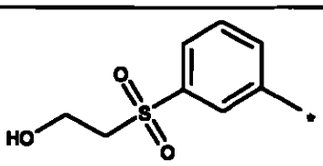
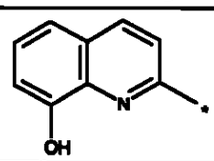
riantes de procedimiento B), C) o D), también se preparan los siguientes compuestos:



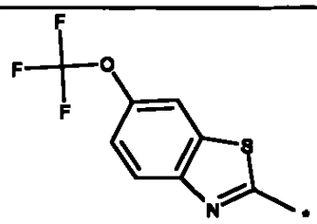
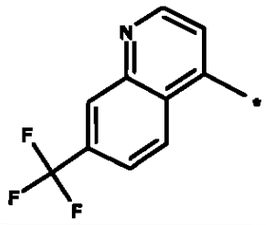
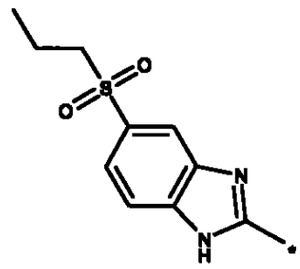
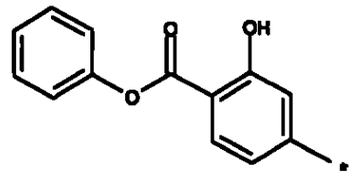
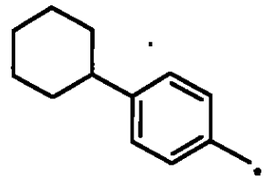
Nº de ej.	R^2	Peso molecular	MS (ESI) M+1
		471,58	472
		415,51	416
		417,48	418
		427,57	428

5

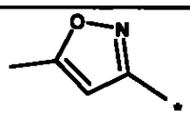
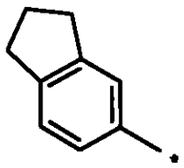
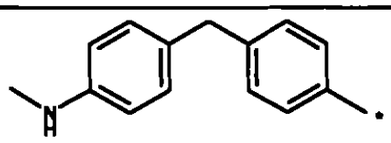
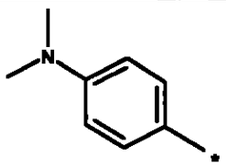
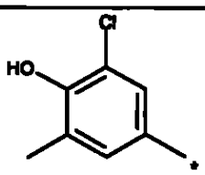
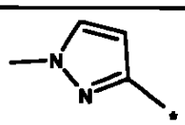
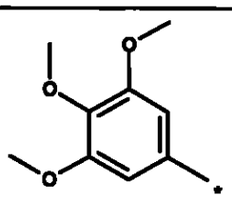
249
250

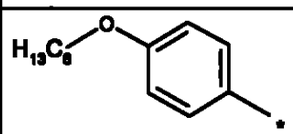
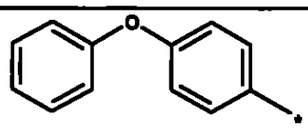
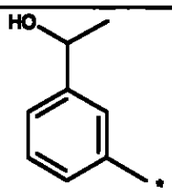
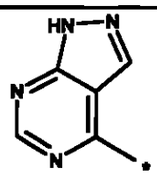
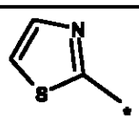
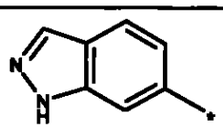
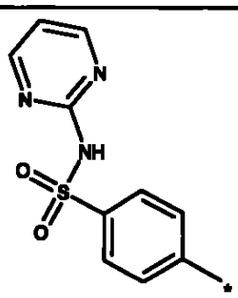
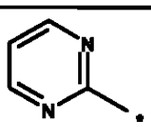
Nº de ej.	R^2	Peso molecular	MS (ESI) M+1
		527,62	528
		437,52	438
		469,48	470
		434,58	435
		451,54	452
		479,58	480
		438,51	439

251

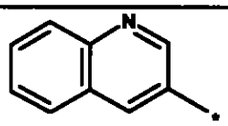
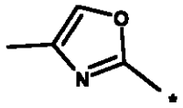
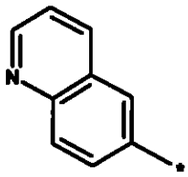
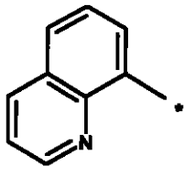
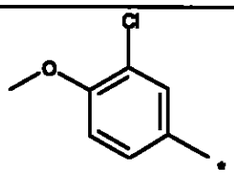
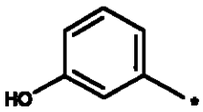
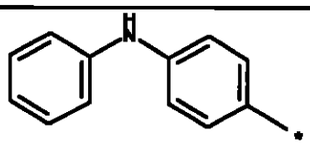
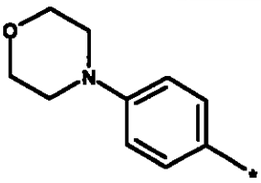
Nº de ej.	R^2	Peso molecular	MS (ESI) M+1
		512,53	513
		490,50	491
		517,63	518
		507,57	508
		453,60	454

252

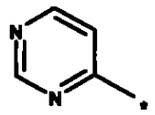
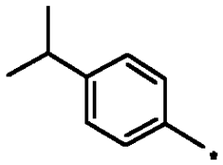
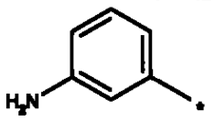
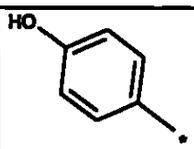
Nº de ej.	R^2	Peso molecular	MS (ESI) M+1
		376,44	377
		411,52	412
		490,63	491
		414,53	415
		435,93	436
		375,45	376
		461,54	462
Nº de	R^2	Peso molecular	MS (ESI)

ej.		cular	M+1
		471,62	472
		463,56	464
		415,51	416
		413,46	414
		378,48	379
		411,48	412
		528,61	529
		373,44	374

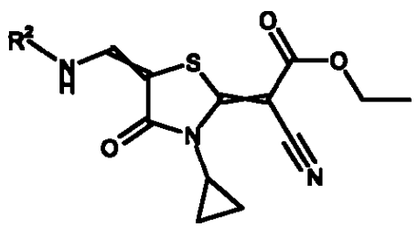
253
254

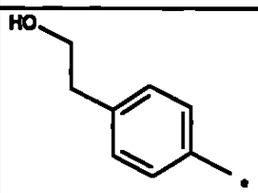
Nº de ej.	R^2	Peso molecular	MS (ESI) M+1
		422,51	423
		376,44	377
		422,51	423
		422,51	423
		435,93	436
		387,46	388
		462,57	463
		456,56	457

254
255

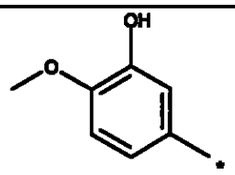
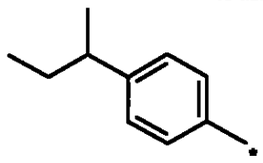
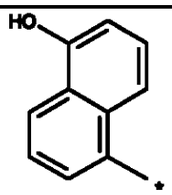
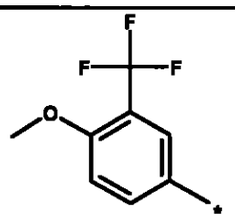
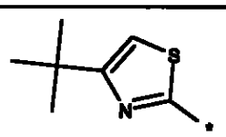
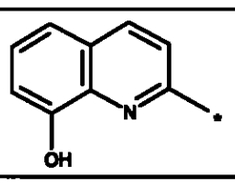
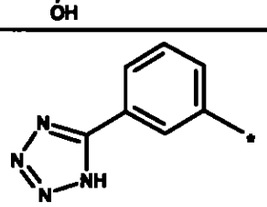
		373,44	374
		413,54	414
		386,47	387
		387,46	388

Con un procedimiento análogo, de acuerdo con las variantes de procedimiento B), C) o D), también se preparan los siguientes compuestos:

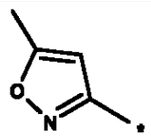
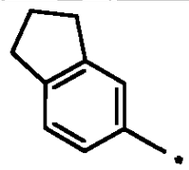
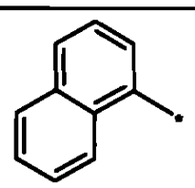
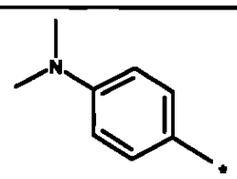
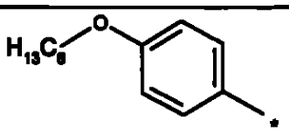
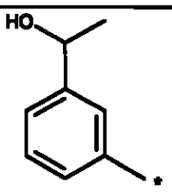
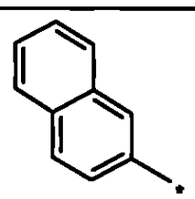


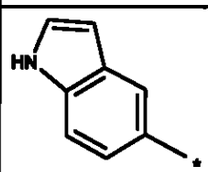
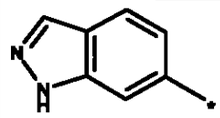
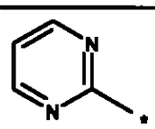
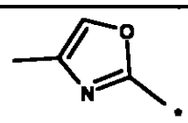
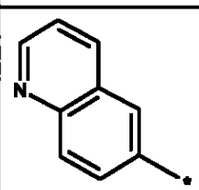
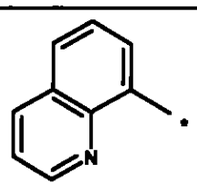
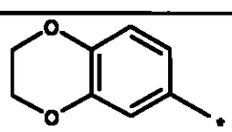
Nº de ej.	R^2	Peso molecular	MS (ESI) M+1
		399,47	400

256

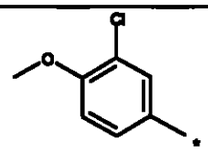
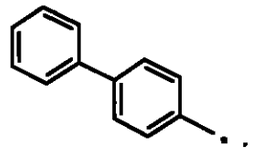
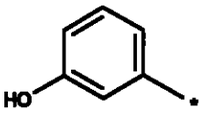
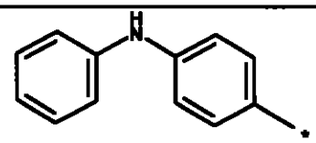
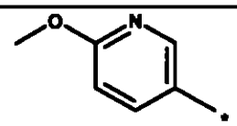
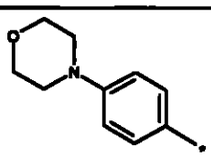
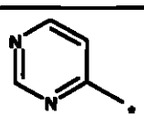
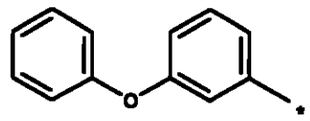
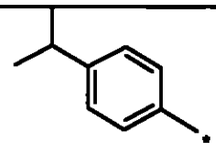
Nº de ej.	R^2	Peso molecular	MS (ESI) M+1
		401,44	402
		411,52	412
		421,48	422
		453,44	454
		418,54	419
		422,46	423
		423,46	424

256
257

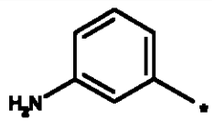
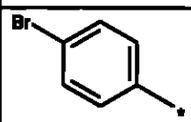
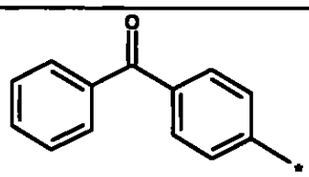
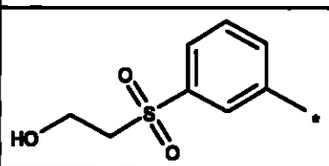
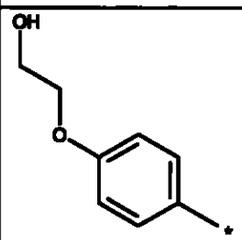
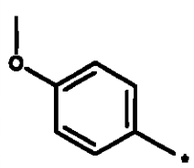
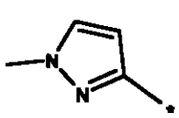
Nº de ej.	R^2	Peso molecular	MS (ESI) M+1
		360,39	361
		395,48	396
		405,48	406
		398,49	399
		455,58	456
		399,47	400
		405,48	406

N° de ej.	R^2	Peso molecular	MS (ESI) M+1
		394,45	395
		395,44	396
		357,39	358
		360,39	361
		406,46	407
		406,46	407
		413,45	414

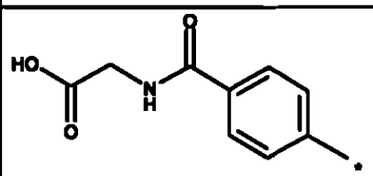
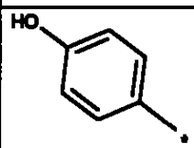
258
259

Nº de ej.	R^2	Peso molecular	MS (ESI) M+1
		419,89	420
		431,51	432
		371,42	372
		446,53	447
		386,43	387
		440,52	441
		357,39	358
		447,51	448
		397,50	398

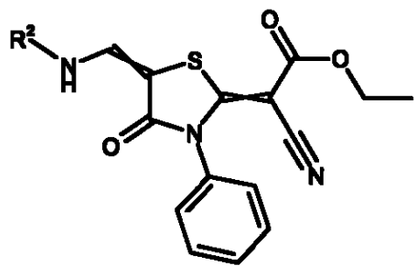
259
260

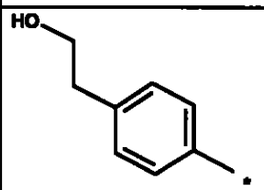
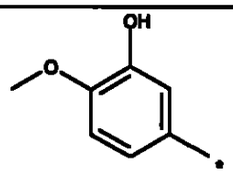
N° de ej.	R^2	Peso molecular	MS (ESI) M+1
		370,43	371
		434,31	435
		459,52	460
		463,53	464
		415,47	416
		385,44	386
		359,41	360

260
261

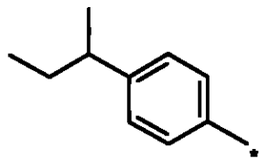
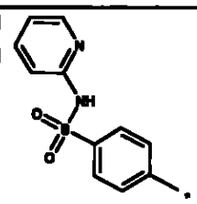
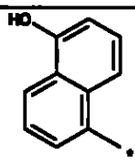
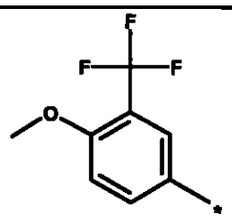
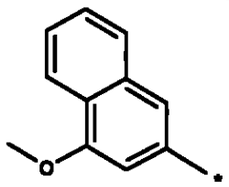
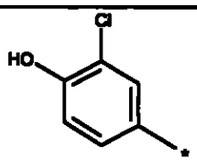
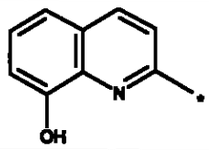
Nº de ej.	R^2	Peso molecular	MS (ESI) M+1
		456,48	457
		371,42	372

Con un procedimiento análogo, de acuerdo con las variantes de procedimiento B), C) o D) también se preparan los siguientes compuestos:

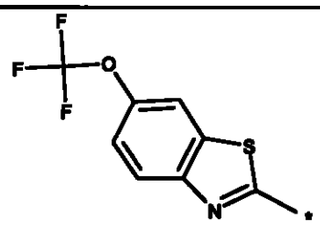
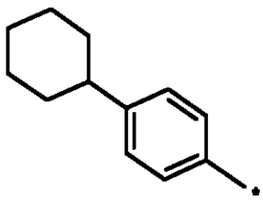
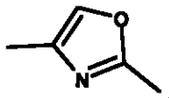
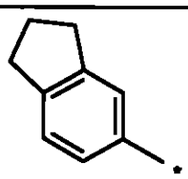
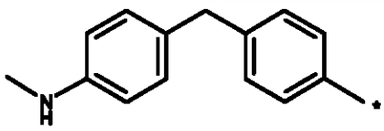
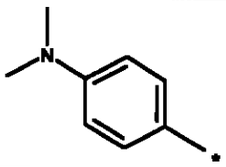
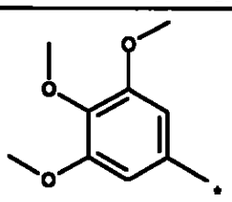


Nº de ej.	R^2	Peso molecular	MS (ESI) M+1
		435,50	436
		437,47	438

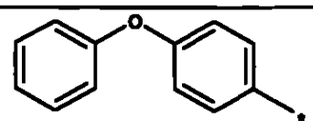
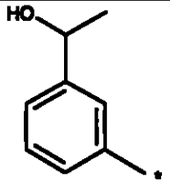
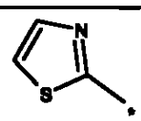
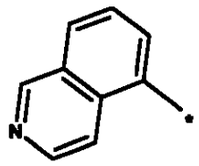
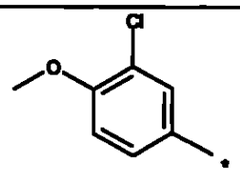
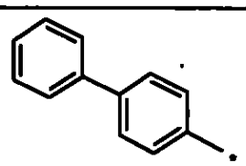
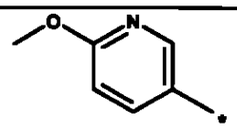
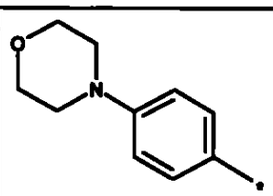
~~261~~
262

Nº de ej.	R^2	Peso molecular	MS (ESI) M+1
		447,56	448
		547,61	548
		457,51	458
		489,47	490
		471,54	472
		441,89	442
		458,50	459

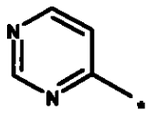
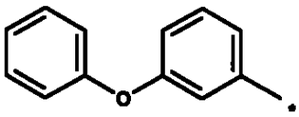
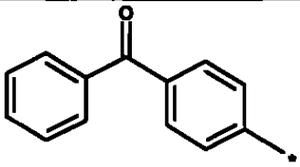
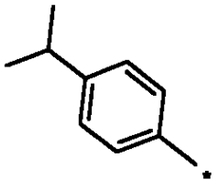
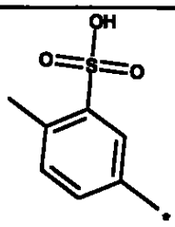
263

Nº de ej.	R^2	Peso molecular	MS (ESI) M+1
		532,52	533
		473,59	474
		396,43	397
		431,51	432
		510,62	511
		434,52	435
		481,53	482

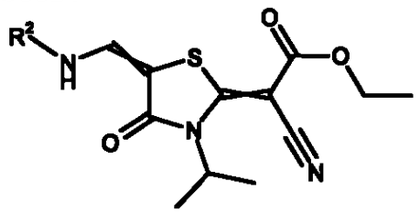
263
264

Nº de ej.	R^2	Peso molecular	MS (ESI) M+1
		483,55	484
		435,50	436
		398,47	399
		442,50	443
		455,92	456
		467,55	468
		422,46	423
		476,56	477

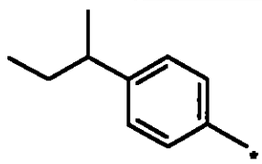
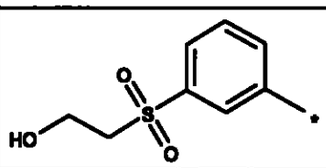
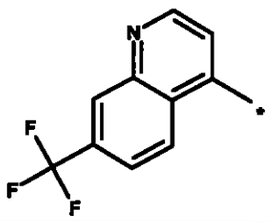
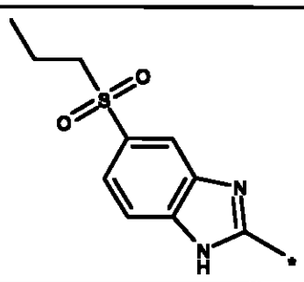
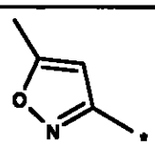
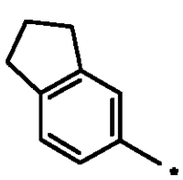
264
265

Nº de ej.	R^2	Peso molecular	MS (ESI) M+1
		393,43	394
		483,55	484
		495,56	496
		433,53	434
		485,54	486

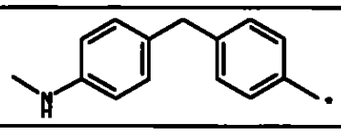
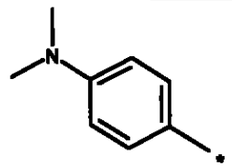
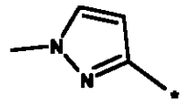
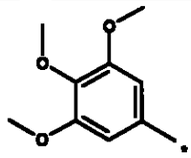
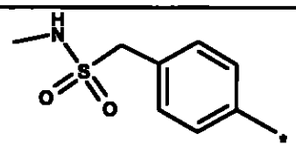
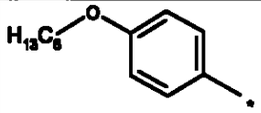
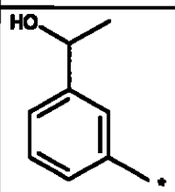
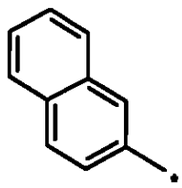
Con un procedimiento análogo, de acuerdo con las variantes de procedimiento B), C) o D) también se preparan los siguientes compuestos:



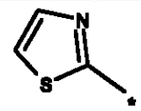
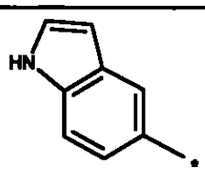
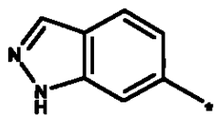
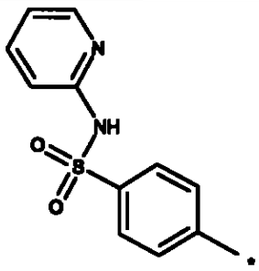
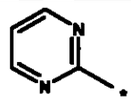
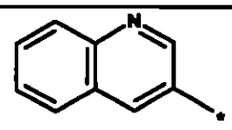
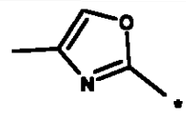
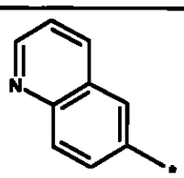
265
266

N° de ej.	R^2	Peso molecular	MS (ESI) M+1
		413,54	414
		465,55	466
		476,48	477
		503,60	504
		362,41	363
		397,50	398

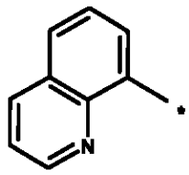
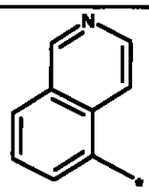
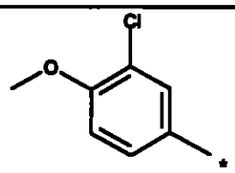
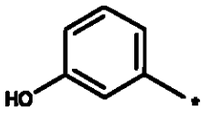
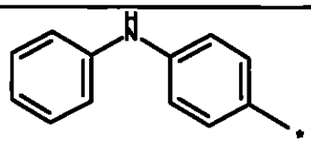
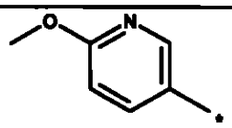
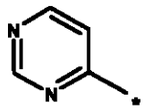
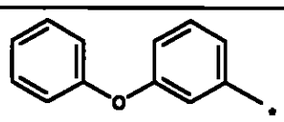
266
267

N° de ej.	R^2	Peso molecular	MS (ESI) M+1
		476,60	477
		400,50	401
		361,42	362
		447,51	448
		464,57	465
		457,59	458
		401,49	402
		407,49	408

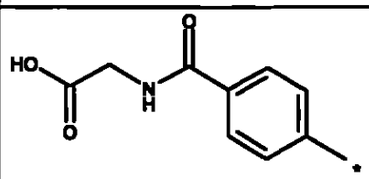
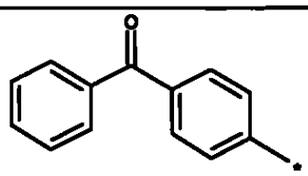
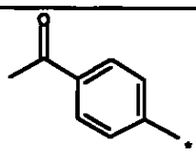
264
268

Nº de ej.	R^2	Peso molecular	MS (ESI) M+1
		364,45	365
		396,47	397
		397,46	398
		514,59	515
		359,41	360
		408,48	409
		362,41	363
		408,48	409

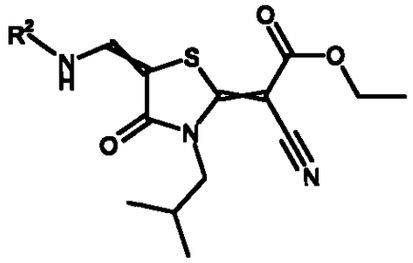
~~268~~
269

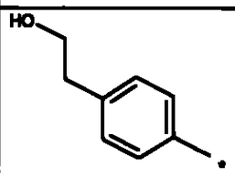
Nº de ej.	R^2	Peso molecular	MS (ESI) M+1
		408,48	409
		408,48	409
		421,90	422
		373,43	374
		448,55	449
		388,45	389
		359,41	360
		449,53	450

269
270

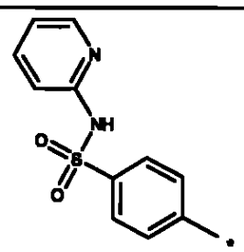
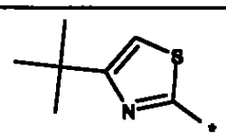
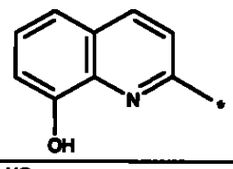
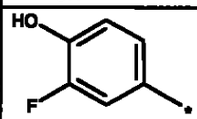
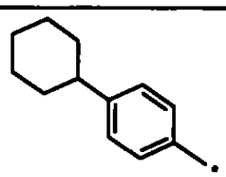
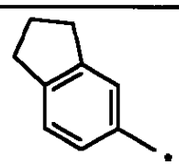
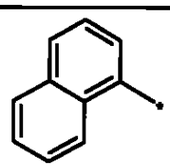
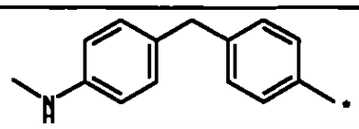
Nº de ej.	R^2	Peso molecular	MS (ESI) M+1
		458,49	459
		461,54	462
		399,47	400

Con un procedimiento análogo, de acuerdo con las variantes de procedimiento B), C) o D) también se preparan los siguientes compuestos:



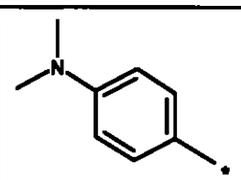
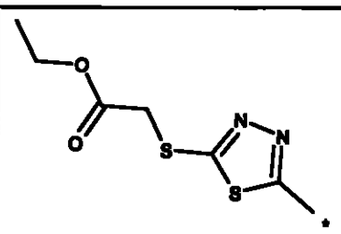
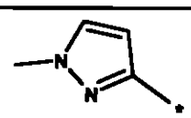
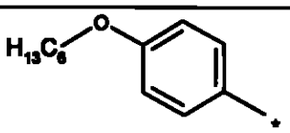
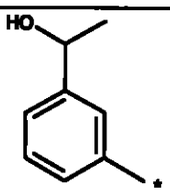
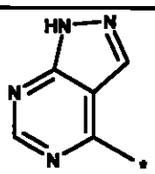
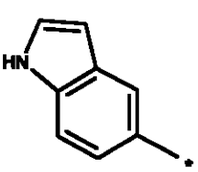
Nº de ej.	R^2	Peso molecular	MS (ESI) M+1
		415,51	416

270
271

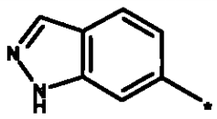
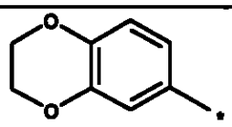
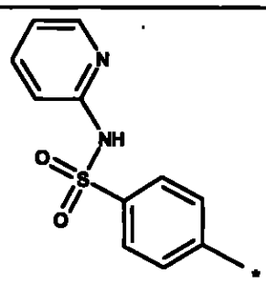
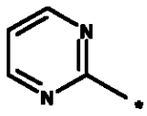
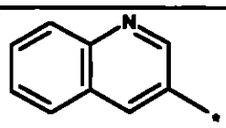
Nº de ej.	R^2	Peso molecular	MS (ESI) M+1
		527,62	528
		434,58	435
		438,51	439
		405,45	406
		453,60	454
		411,52	412
		421,52	422
		490,63	491

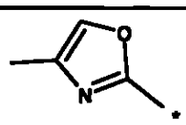
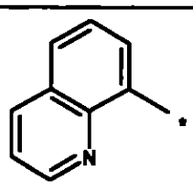
~~271~~

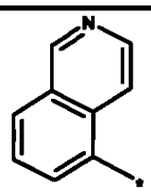
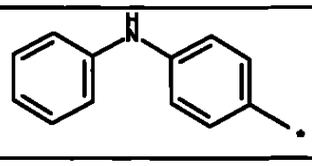
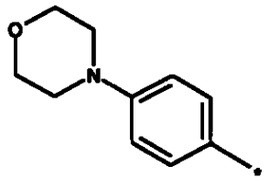
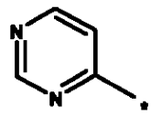
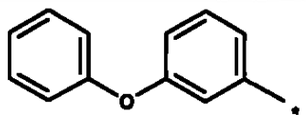
272

Nº de ej.	R^2	Peso molecular	MS (ESI) M+1
		414,53	415
		497,62	498
		375,45	376
		471,62	472
		415,51	416
		413,46	414
		410,50	411

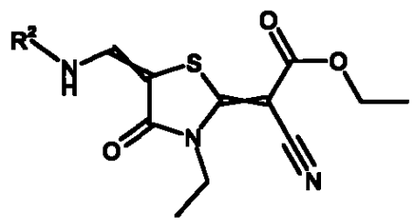
272
273

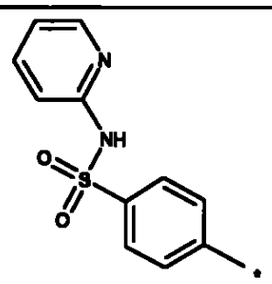
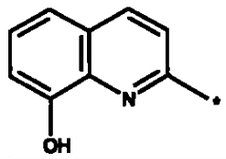
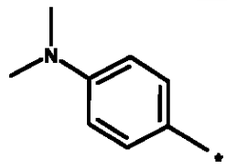
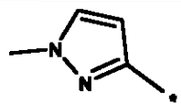
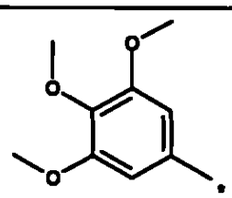
Nº de ej.	R^2	Peso molecular	MS (ESI) M+1
		411,48	412
		415,47	416
		528,61	529
		373,44	374
		422,51	423

Nº de ej.	R^2	Peso molecular	MS (ESI) M+1
		376,44	377
		422,51	423

		422,51	423
		462,57	463
		456,56	457
		373,44	374
		463,56	464

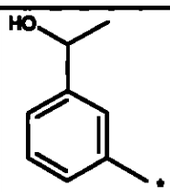
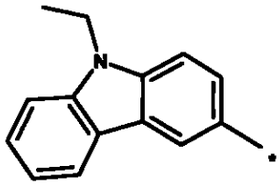
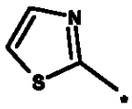
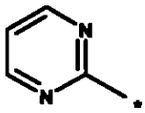
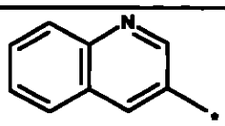
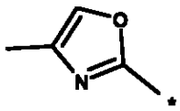
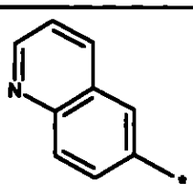
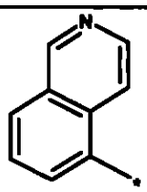
Con un procedimiento análogo, de acuerdo con las variantes de procedimiento C) o D) también se preparan los siguientes compuestos:

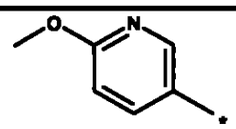


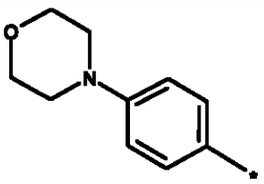
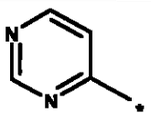
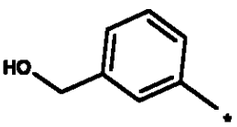
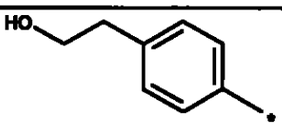
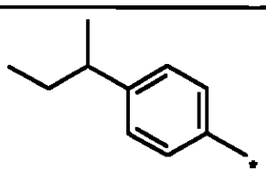
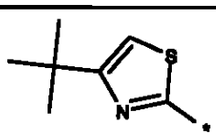
Nº de ej.	R^2	Peso molecular	MS (ESI) M+1
		499,57	500
		410,45	411
		386,47	387
		347,40	348
		433,48	434

Nº de ej.	R^2	Peso molecular	MS (ESI) M+1

695
276

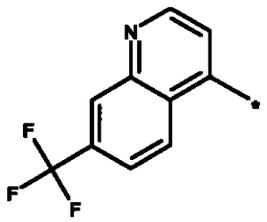
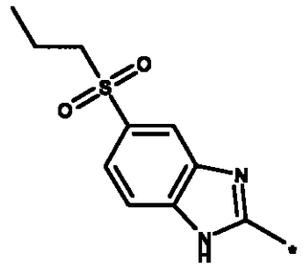
		387,46	388
		460,56	461
		350,42	351
		345,38	346
		394,45	395
		348,38	349
		394,45	395
		394,45	395

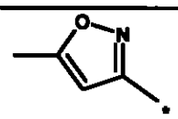
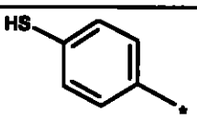
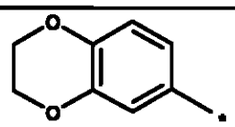
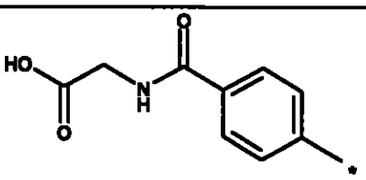
		374,42	375

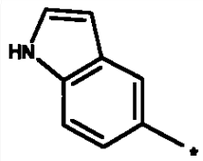
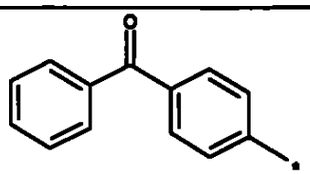
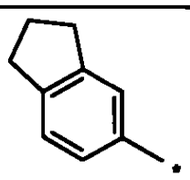
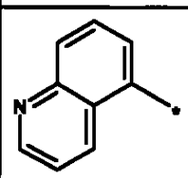
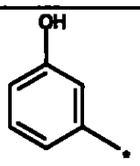
Nº de ej.	R^2	Peso molecular	MS (ESI) M+1
		428,51	429
		345,38	346
		373,43	374
		387,46	388
		399,51	400
		406,53	407

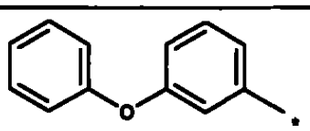
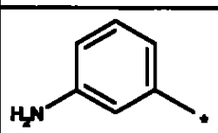
277

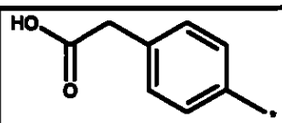
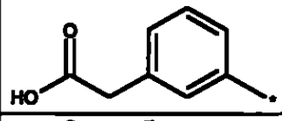
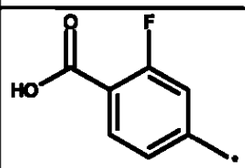
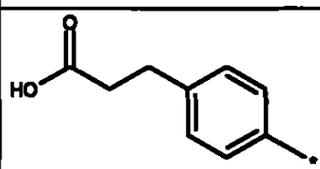
278

		462,45	463
		489,58	490

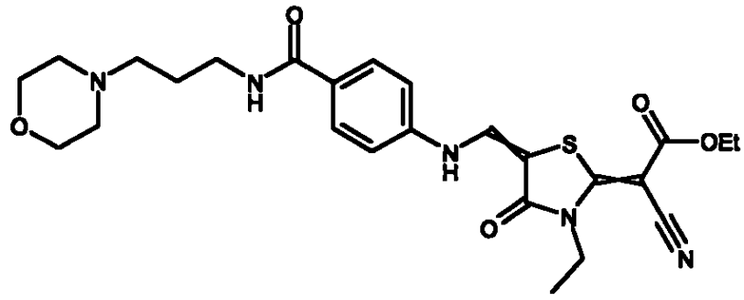
Nº de ej.	R^2	Peso molecular	MS (ESI) M+1
		348,38	349
		375,47	376
		401,44	402
		444,47	445

		382,44	383
		447,51	448
		383,47	384
		394,45	395
		359,40	360

N° de ej.	R^2	Peso molecular	MS (ESI) M+1
		435,50	436
		358,42	359

		401,44	402
		401,44	402
		405,41	406
		415,47	416

Éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-(3-etil-5-(E/Z)-{[4-(3-morfolin-4-il-propilcarbamoil)-fenilamino]-metilen}-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-acético

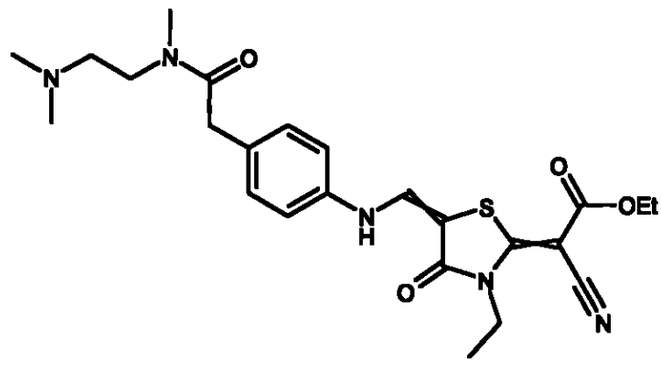


A una solución de 39 mg del compuesto descripto en el ejemplo 25) en 1 ml de DMF se agrega primero una solución de 0,018 mL de trietilamina y 42 mg de TBTU en 0,5 mL de DMF. A continuación se agregan 19 mg de N-(3-aminopropil)-morfolina

en 0,5 mL de DMF. La mezcla se agita durante toda la noche a temperatura ambiente. El solvente se evapora y el producto crudo obtenido se purifica por HPLC preparativa. Se obtienen 11 mg del compuesto que figura en el título como mezcla isomérica 5-(E/Z) dependiente del pH.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ = 1,32-1,48 (6H); 1,77-1,90 (2H); 2,52- 2,68 (6H); 3,58 (2H); 3,70-3,80 (4H); 4,23-4,35 (2H); 4,40-4,50 (2H); 7,1 (2H); 7,85 (2H); 8,03 (1H); 9,00 (1H); 11,65 (1H) ppm.

Éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-{5-(E/Z)-[(4-{[(2-dimetilamino-etil)-metil-carbamoil]-metil}-fenilamino)-metilen]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-2-iliden}-acético

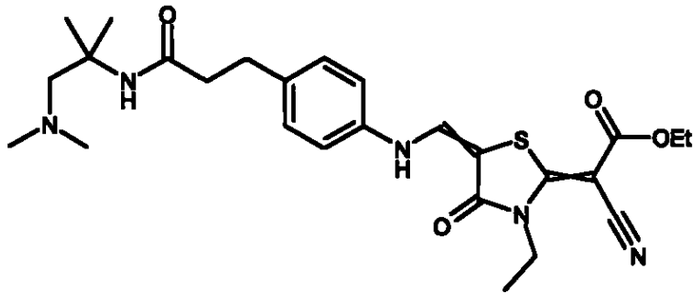


De manera análoga a la del ejemplo 479 se obtienen 25 mg del compuesto que figura en el título como mezcla isomérica 5-(E/Z) dependiente del pH.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ = 1,20-1,32 (6H); 2,80- 2,88 (6H); 3,05 (3H); 3,20-3,26 (2H); 3,58-3,73 (4H); 4,18-4,4,30 (4H);

7,21 (2H); 7,28 (2H); 8,18 (1H); 8,87 (1H); 10,53 (1H) ppm.

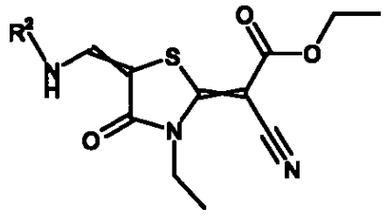
Éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-[5-({4-[2-(2-dimetilamino-1,1-dimetil-etilcarbamoil)-etil]-fenilamino}-metilen)-3-etil-4-oxo-tiazolidin-2-iliden]-acético



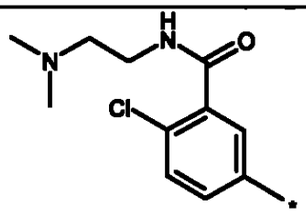
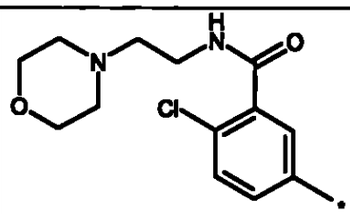
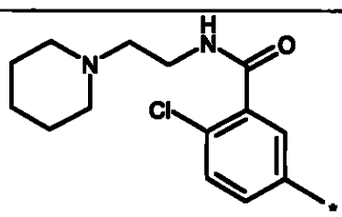
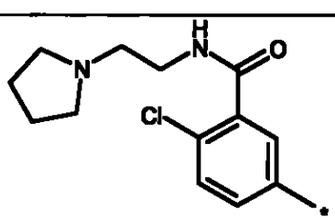
De modo análogo al del ejemplo 479 se obtienen 17 mg del compuesto que figura en el título como mezcla isomérica 5-(E/Z) dependiente del pH.

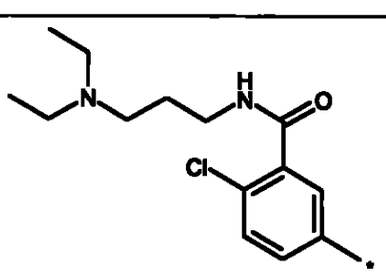
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ = 0,90 (6 H); 1,20-1,32 (6H); 2,65-2,90 (10H); 3,03 (2H); 4,19-4,31 (4H); 7,17-7,29 (4H); 7,28 (2H); 8,18 (1H); 8,80 (1H); 10,50 (1H) ppm.

Con un procedimiento análogo, también se preparan los siguientes compuestos:

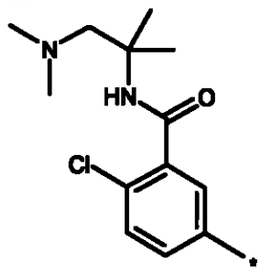
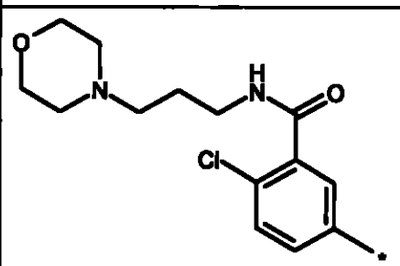
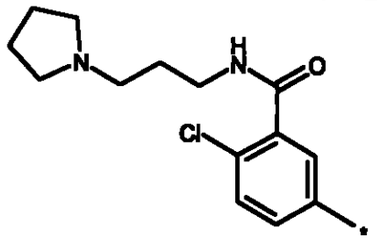
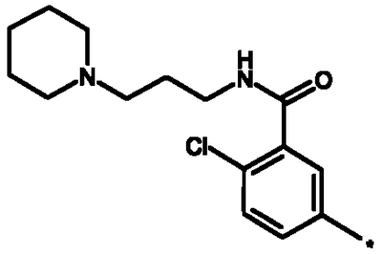


Nº de ej.	R^2	Peso molecular	MS (ESI)

			[M+1]+
		492,00	493
		534,03	535
		532,06	533
		518,04	519

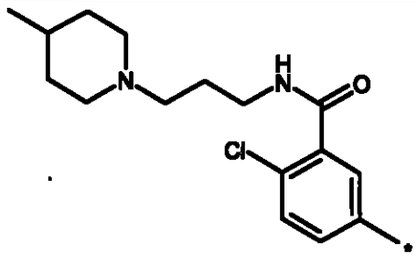
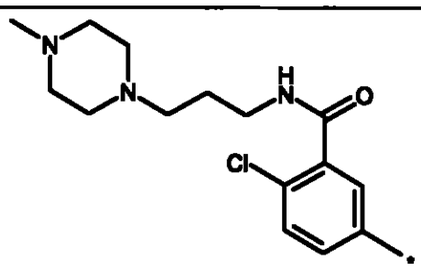
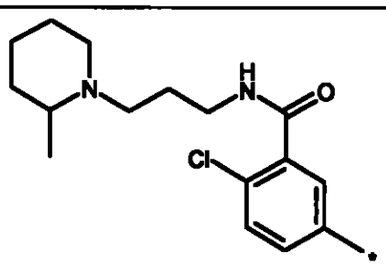
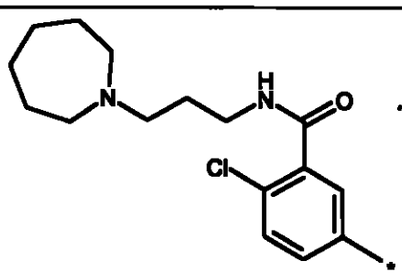
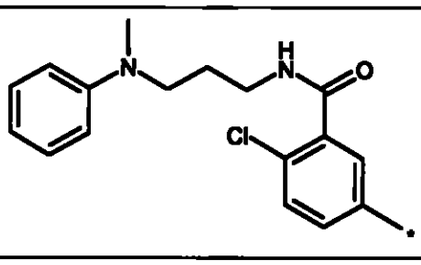
Nº de ej.	R^2	Peso molecular	MS (ESI) [M+1]+
		534,08	535

284

		534,08	535
		548,06	549
		532,06	533
		546,09	547

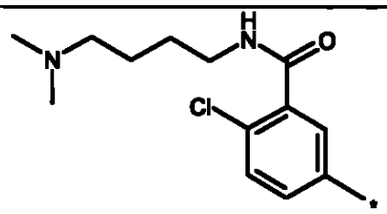
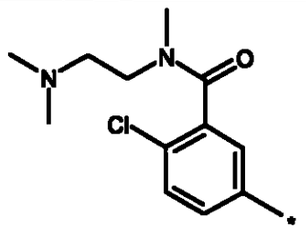
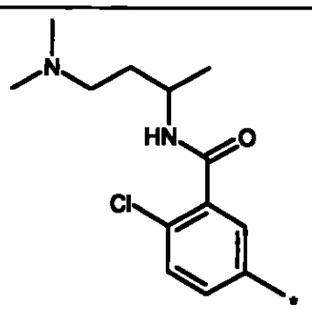
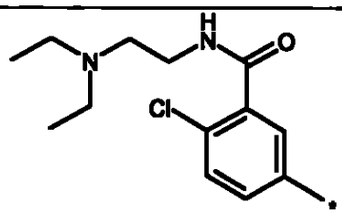
N° de ej.	R^2	Peso molecular	MS (ESI) $[M+1]^+$

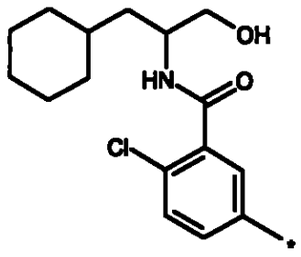
284
285

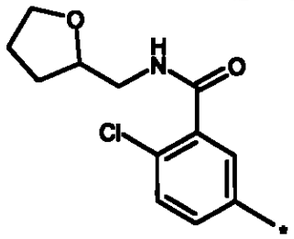
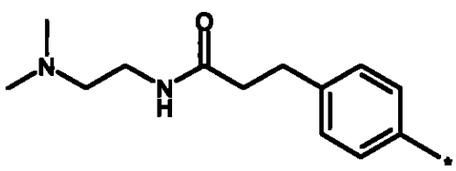
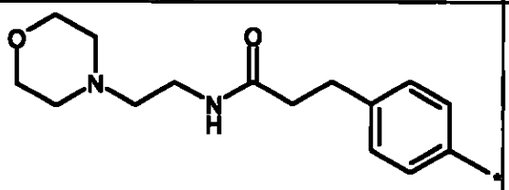
		560,12	561
		561,10	562
		560,12	561
		560,12	561
		568,10	569

285

286

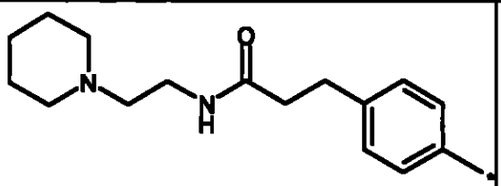
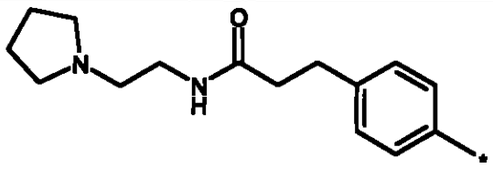
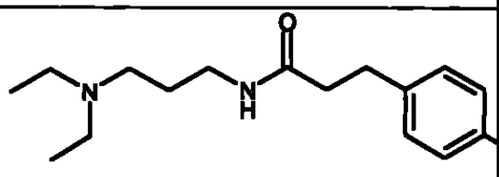
Nº de ej.	R^2	Peso molecular	MS (ESI) $[M+1]^+$
		520,05	521
		506,02	507
		562,13	563
		520,05	521

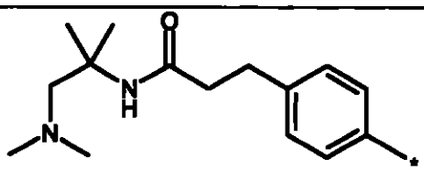
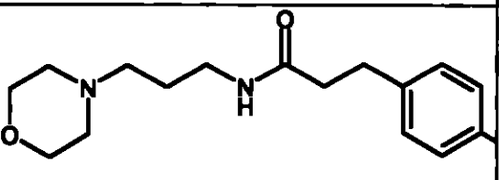
		561,10	562

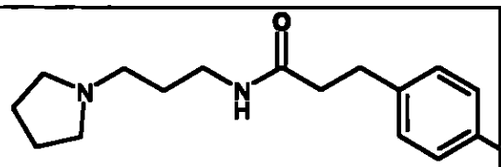
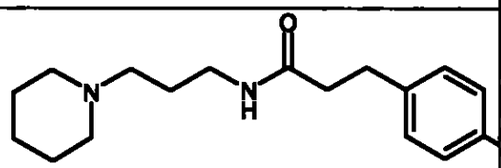
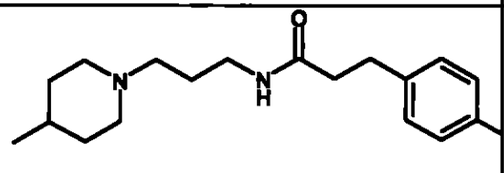
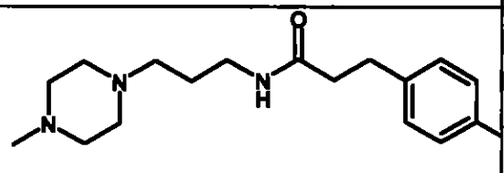
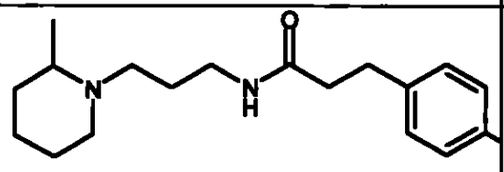
N° de ej.	R^2	Peso molecular	MS (ESI) $[M+1]^+$
		504,99	506
		485,61	486
		527,64	528

287

288

		525,67	528
		511,64	512
		527,69	528

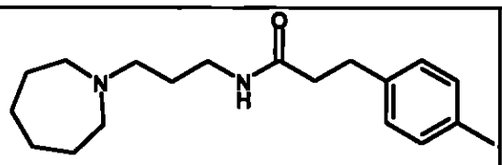
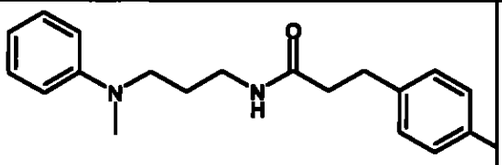
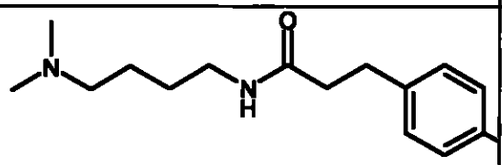
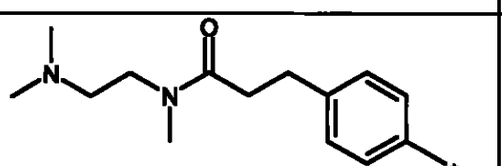
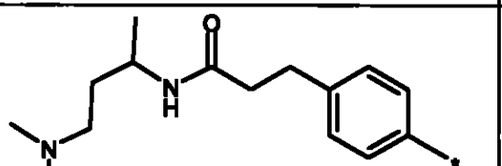
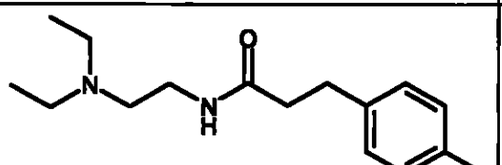
N° de ej.	R^2	Peso molecular	MS (ESI) $[M+1]^+$
		527,69	528
		541,67	542

		525,67	526
		539,70	540
		553,72	554
		554,71	555
		553,72	554

N° de ej.	R^2	Peso molecular	MS (ESI) $[M+1]^+$

289

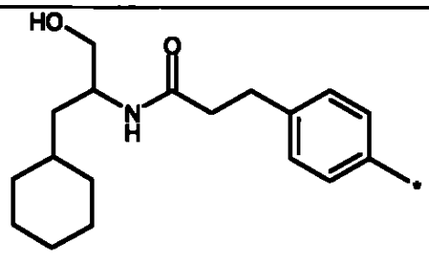
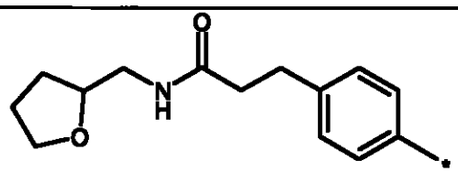
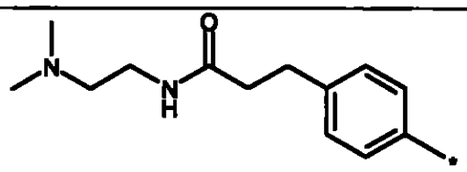
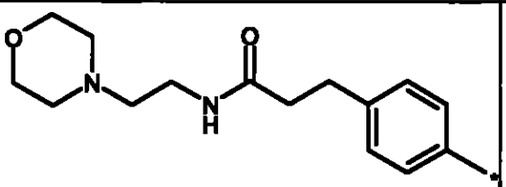
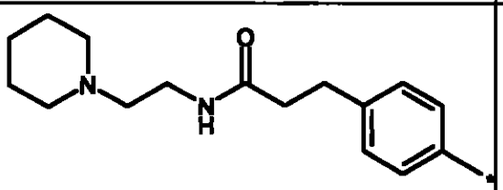
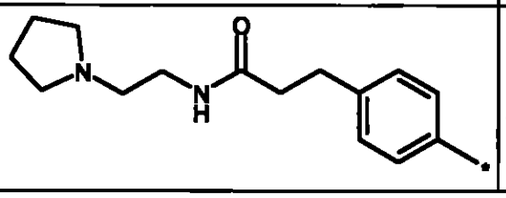
290

		553,72	554
		561,70	562
		513,66	514
		499,63	500
		555,74	556
		513,66	514

Nº de	R^2	Peso mole-	MS

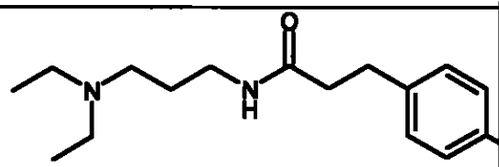
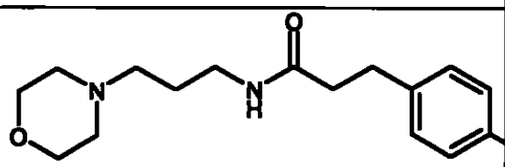
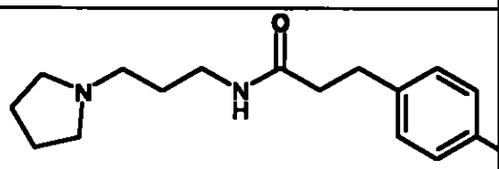
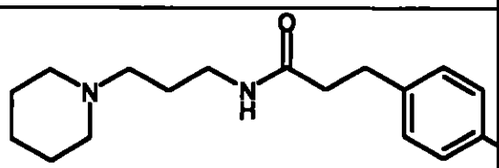
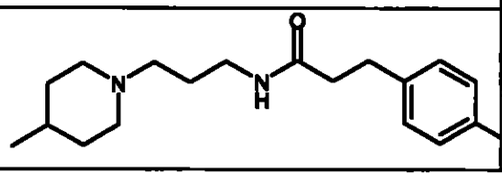
~~290~~

291

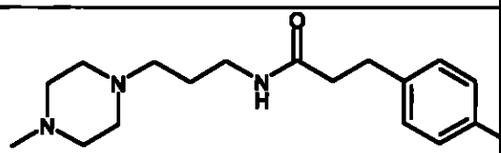
ej.		cular	(ESI) [M+1]+
		554,71	555
		498,60	499
		485,61	486
		527,64	528
		525,67	528
		511,64	512

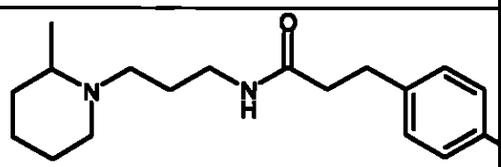
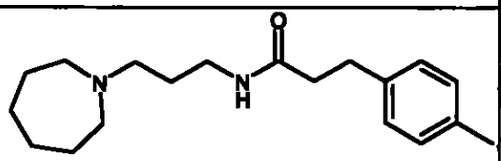
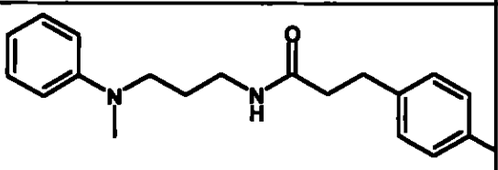
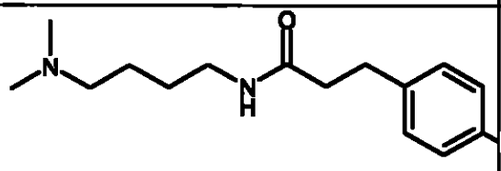
294

292

N° de ej.	R^2	Peso molecular	MS (ESI) $[M+1]^+$
		527,69	528
		541,67	542
		525,67	526
		539,70	540
		553,72	554

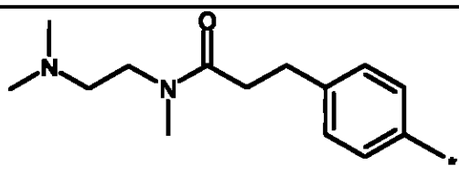
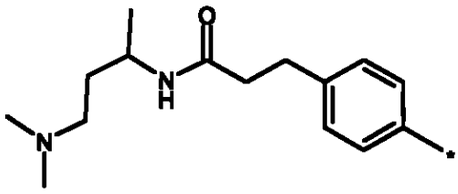
293

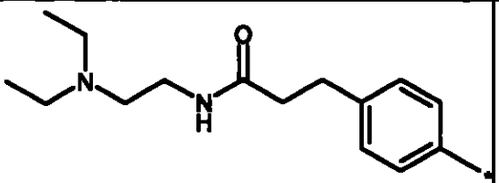
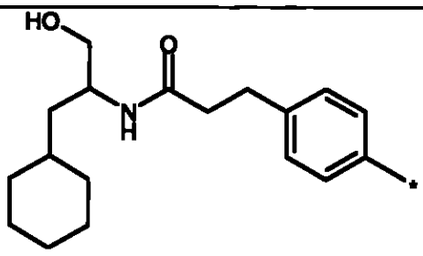
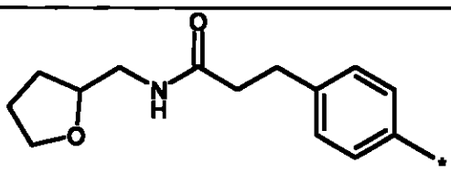
		554,71	555

N° de ej.	R^2	Peso molecular	MS (ESI) $[M+1]^+$
		553,72	554
		553,72	554
		561,70	562
		513,66	514

293

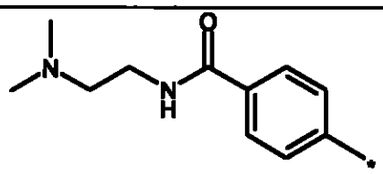
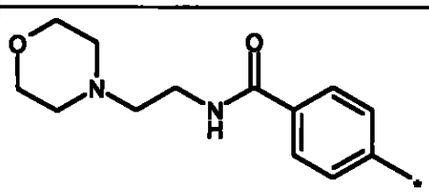
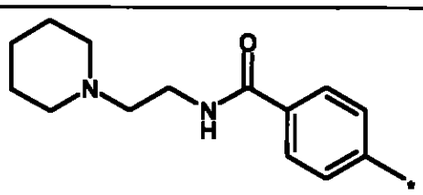
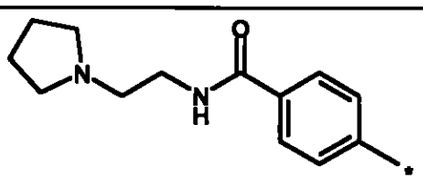
294

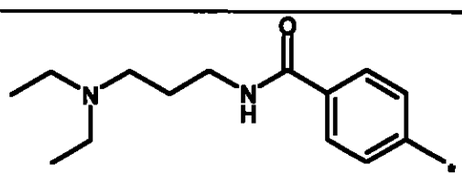
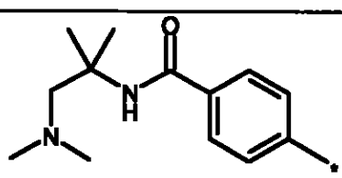
		499,63	500
		555,74	556

N° de ej.	R^2	Peso molecular	MS (ESI) $[M+1]^+$
		513,66	514
		554,71	555
		498,60	499

294

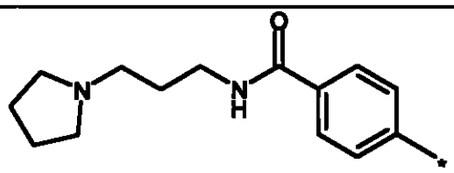
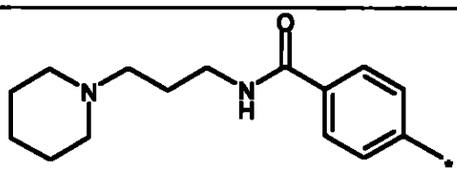
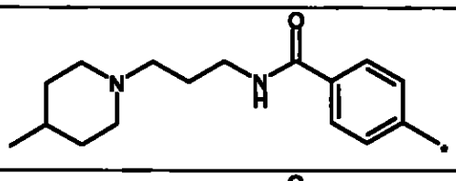
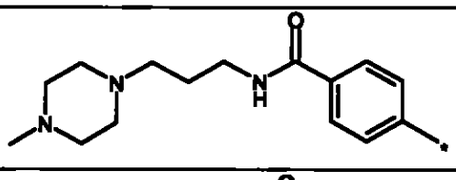
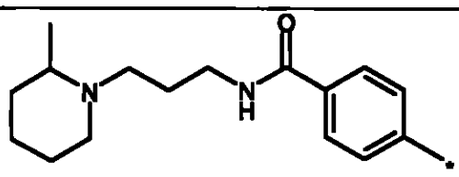
295

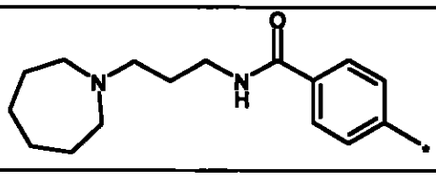
		457,55	458
		499,59	500
		497,62	498
		483,59	484

N° de ej.	R^2	Peso molecular	MS (ESI) $[M+1]^+$
		499,63	500
		499,63	500

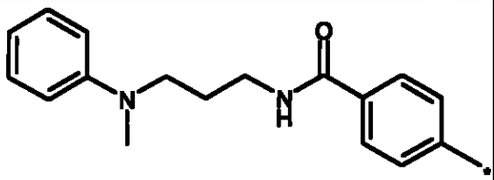
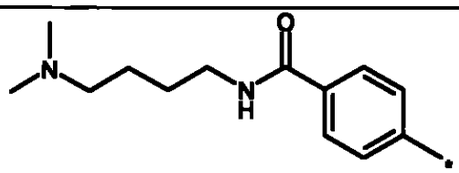
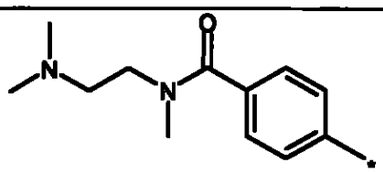
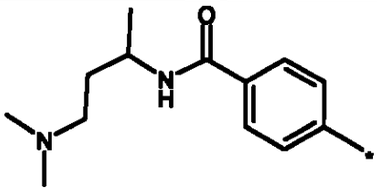
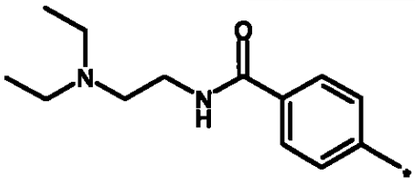
295

296

		497,62	498
		511,64	512
		525,67	526
		526,66	527
		525,67	526

N° de ej.	R^2	Peso molecular	MS (ESI) $[M+1]^+$
		525,67	526

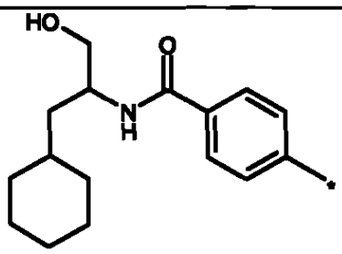
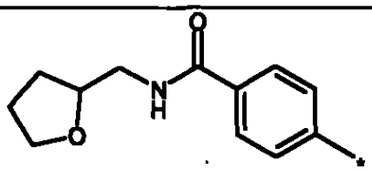
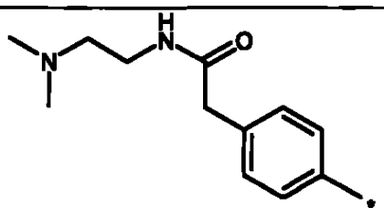
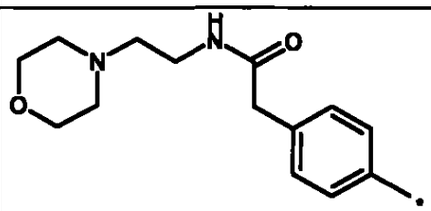
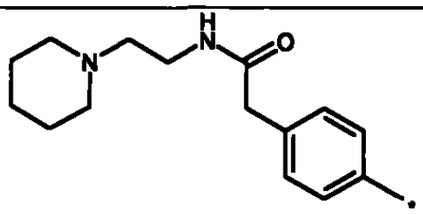
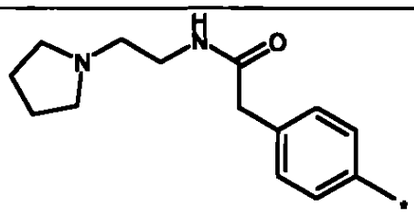
296
297

		533,65	534
		485,61	486
		471,58	472
		527,69	528
		485,61	486

N° de ej.	R^2	Peso molecular	MS (ESI) $[M+1]^+$

297

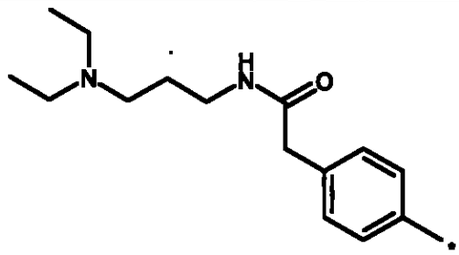
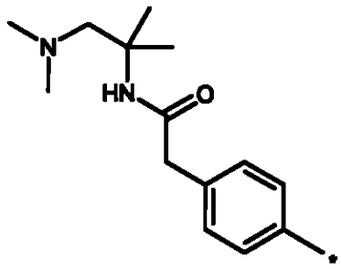
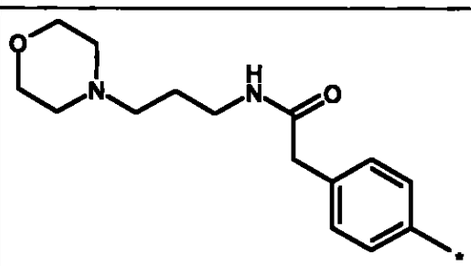
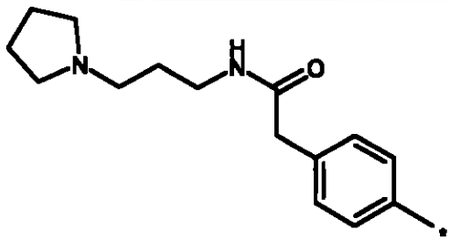
298

		526,66	527
		470,55	471
		471,58	472
		513,62	514
		511,64	512
		497,62	498

N° de	R^2	Peso mole-	MS

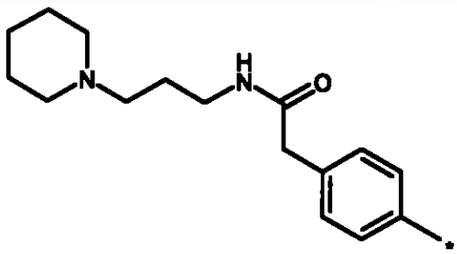
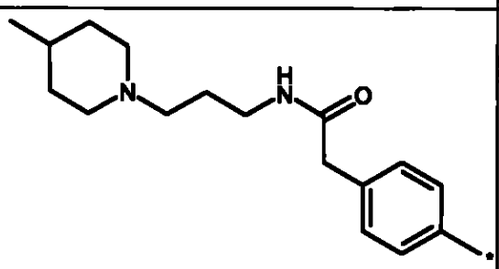
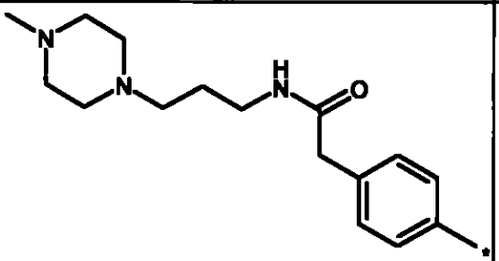
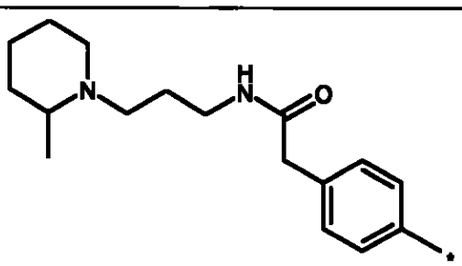
~~298~~

299

ej.		cular	(ESI) $[M+1]^+$
		513,66	514
		513,66	514
		527,64	528
		511,64	512

Nº de ej.	R^2	Peso molecular	MS (ESI) $[M+1]^+$

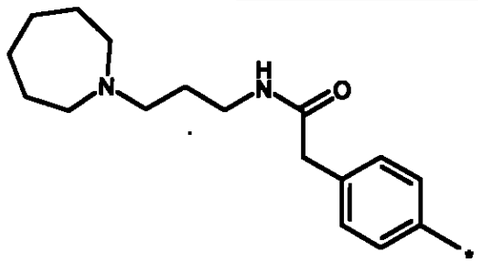
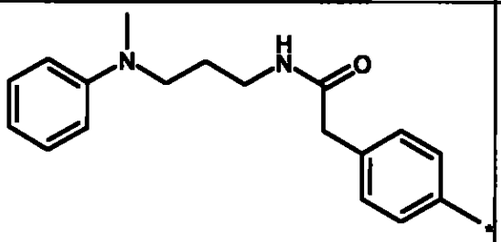
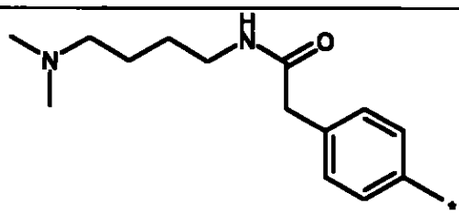
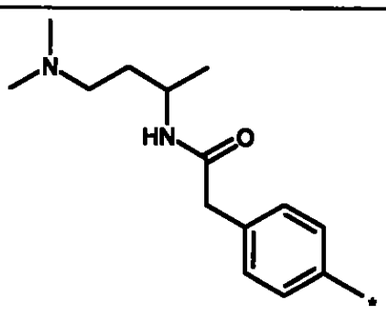
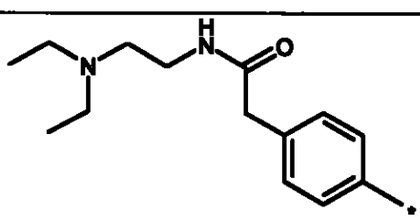
~~299~~
300

		525,67	526
		539,70	540
		540,69	541
		539,70	540

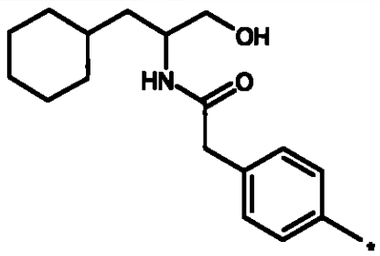
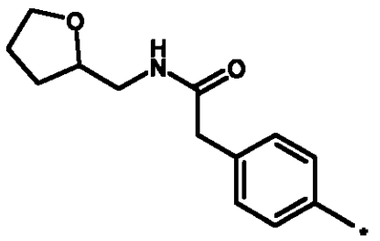
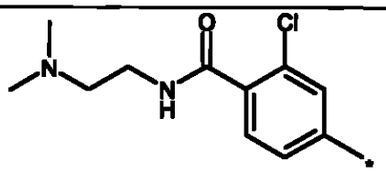
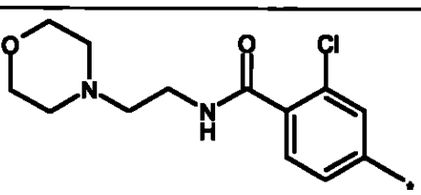
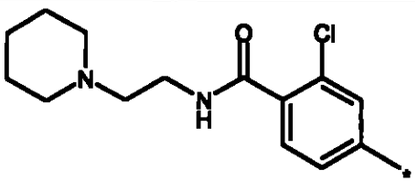
N° de ej.	R^2	Peso molecular	MS (ESI) $[M+1]^+$

300

301

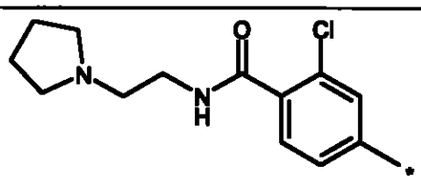
		539,70	540
		547,68	548
		499,63	500
		541,71	542
		499,63	500

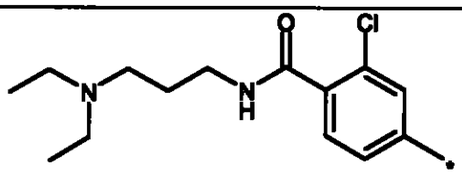
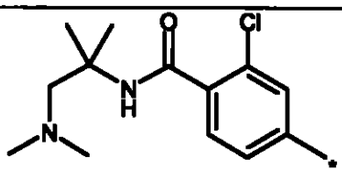
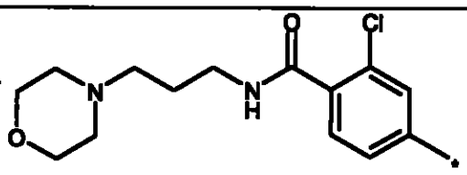
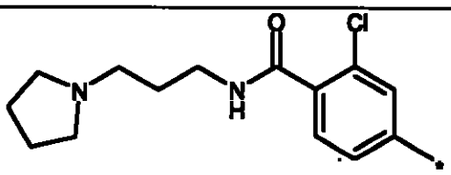
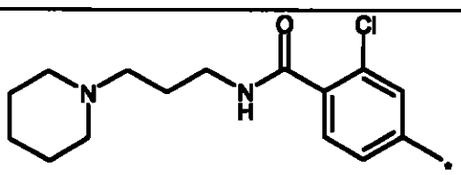
301
302

Nº de ej.	R^2	Peso molecular	MS (ESI) $[M+1]^+$
		540,68	541
		484,57	485
		492,00	493
		534,03	535
		532,06	533

302

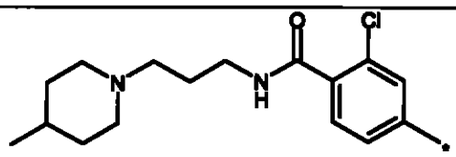
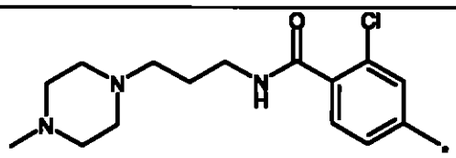
303

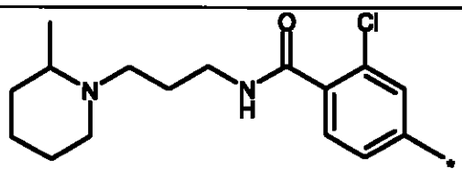
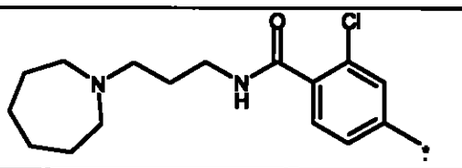
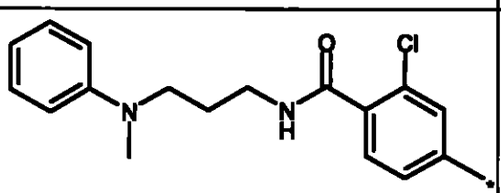
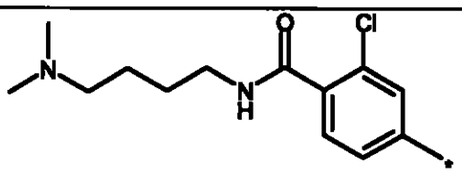
		518,04	519

Nº de ej.	R^2	Peso molecular	MS (ESI) $[M+1]^+$
		534,08	535
		534,08	535
		548,06	549
		532,06	533
		546,09	547

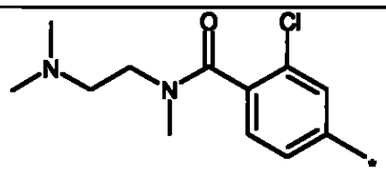
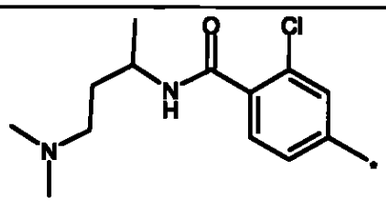
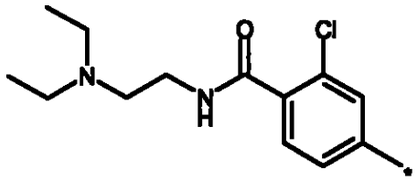
303

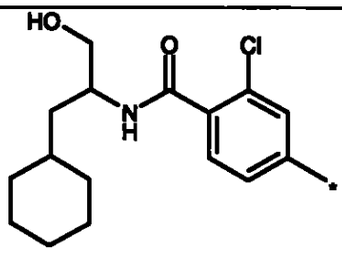
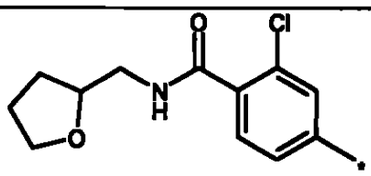
304

		560,12	561
		561,10	562

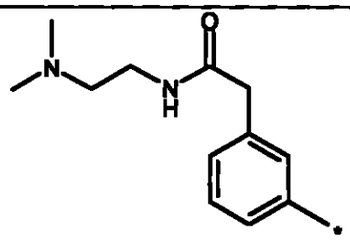
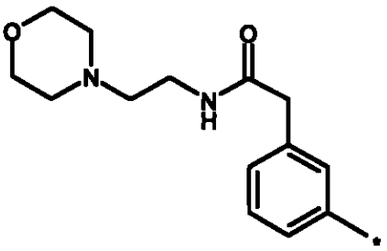
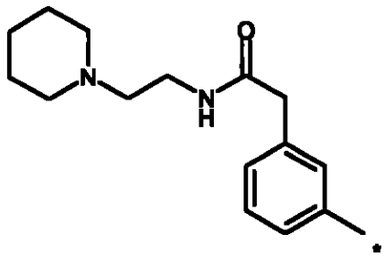
N° de ej.	R^2	Peso molecular	MS (ESI) $[M+1]^+$
		560,12	561
		560,12	561
		568,10	569
		520,05	521

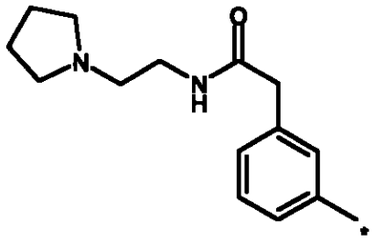
304
305

		506,02	507
		562,13	563
		520,05	521

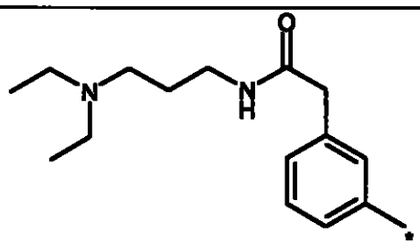
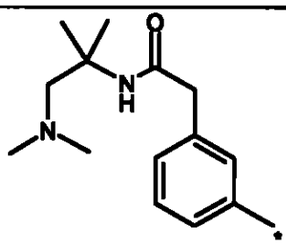
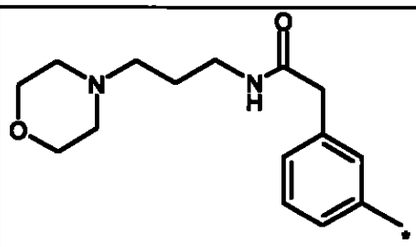
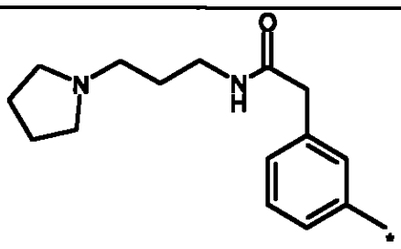
Nº de ej.	R^2	Peso molecular	MS (ESI) $[M+1]^+$
		561,10	562
		504,99	506

305
306

		471,58	472
		513,62	514
		511,64	512

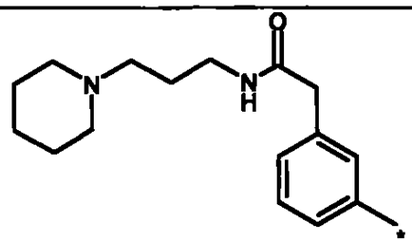
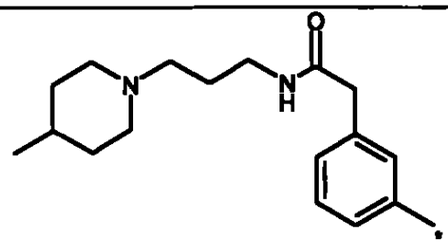
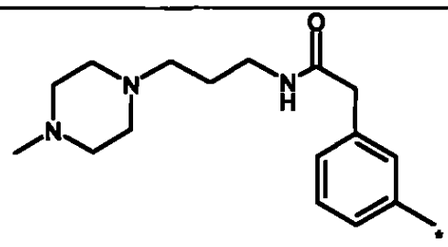
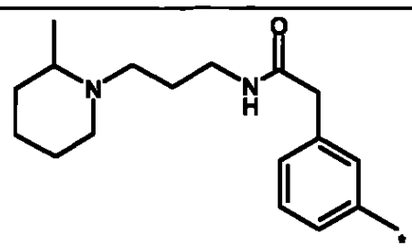
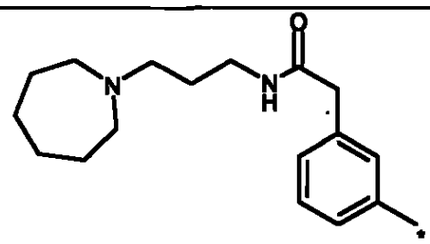
Nº de ej.	R^2	Peso molecular	MS (ESI) [M+1]⁺
		497,62	498

306
307

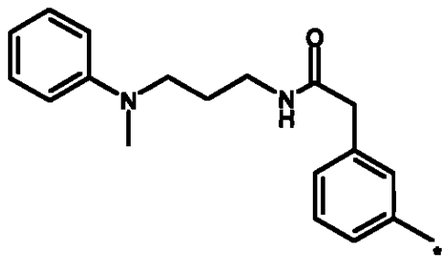
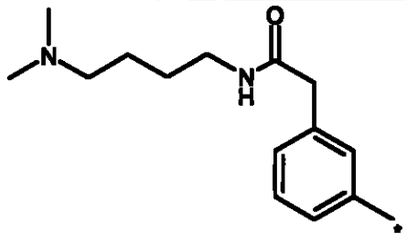
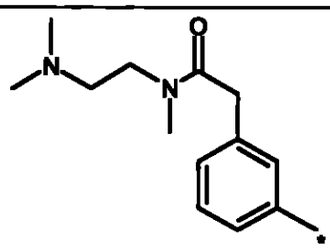
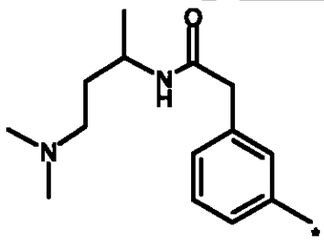
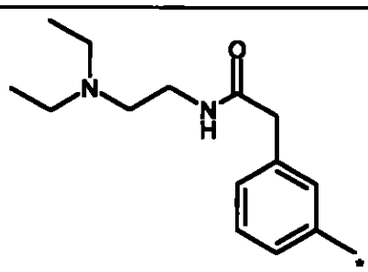
		513,66	514
		513,66	514
		527,64	528
		511,64	512

Nº de ej.	R^2	Peso molecular	MS (ESI) $[M+1]^+$

307
308

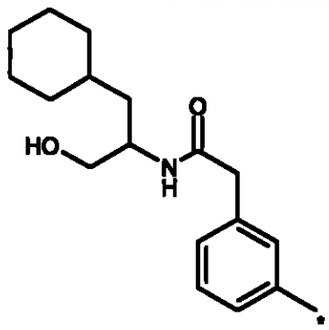
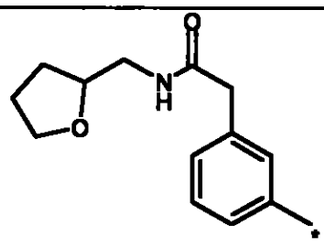
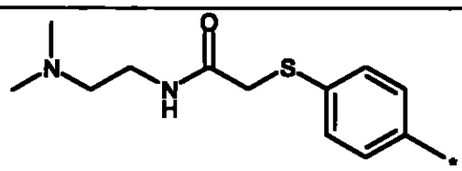
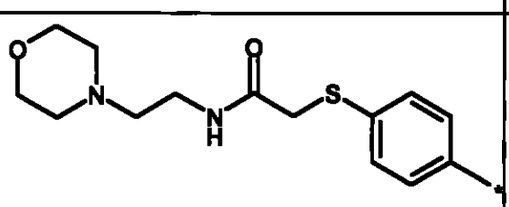
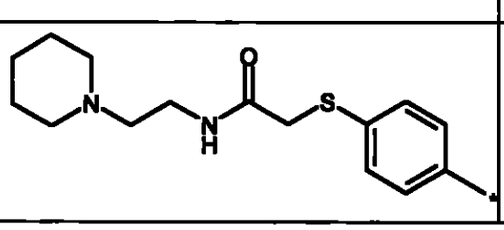
		525,67	526
		539,70	540
		540,69	541
		539,70	540
		539,70	540

N° de ej.	R^2	Peso molecular	MS (ESI)

			[M+1]+
		547,68	548
		499,63	500
		485,61	486
		541,71	542
		499,63	500

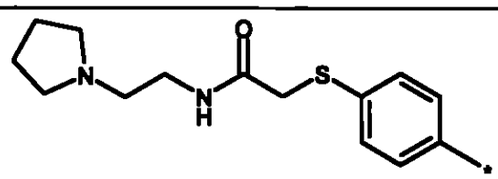
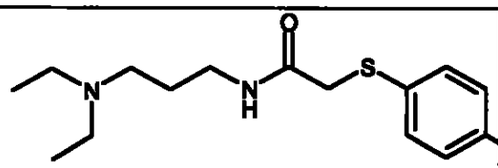
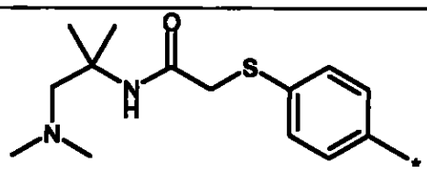
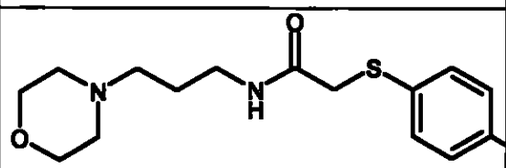
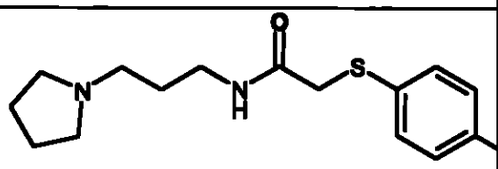
309

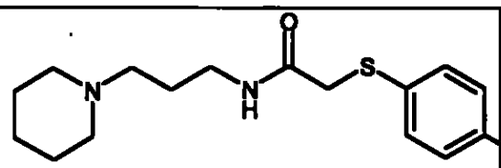
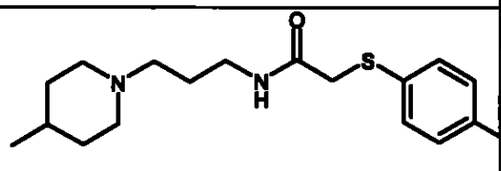
310

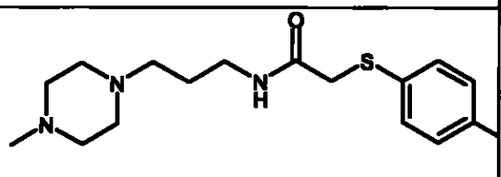
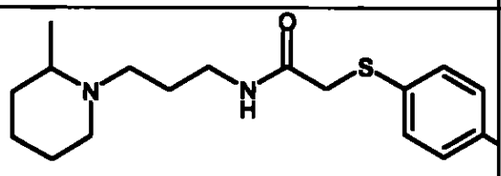
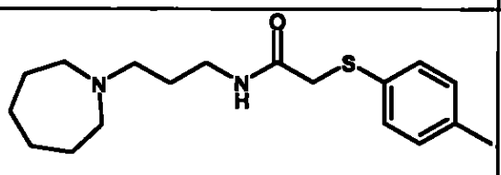
Nº de ej.	R^2	Peso molecular	MS (ESI) $[M+1]^+$
		540,68	541
		484,57	485
		503,65	504
		545,68	546
		543,71	544

310

311

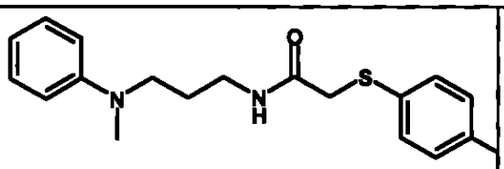
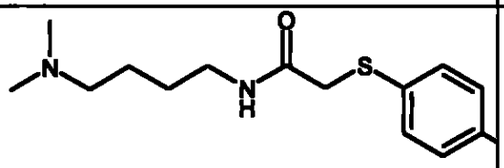
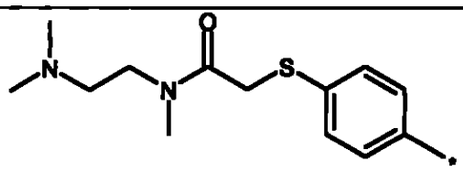
N° de ej.	R^2	Peso molecular	MS (ESI) $[M+1]^+$
		529,68	530
		545,73	546
		545,73	546
		559,71	560
		543,71	544

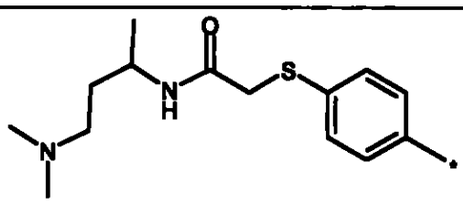
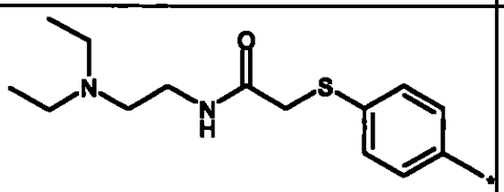
		557,74	558
		571,76	572

N° de ej.	R^2	Peso molecular	MS (ESI) $[M+1]^+$
		572,75	573
		571,76	572
		571,76	572

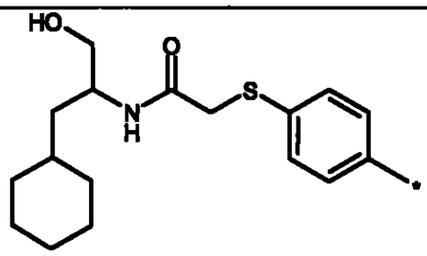
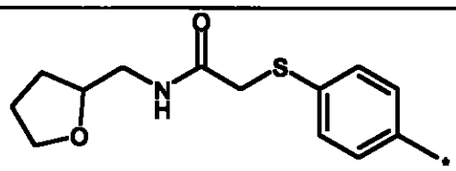
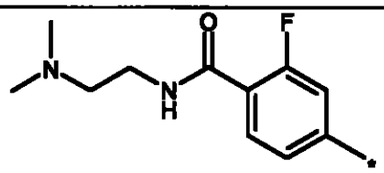
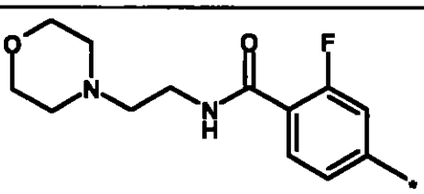
310

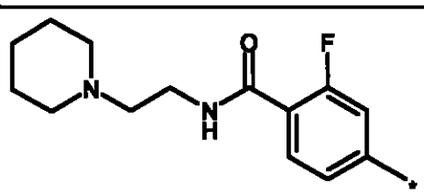
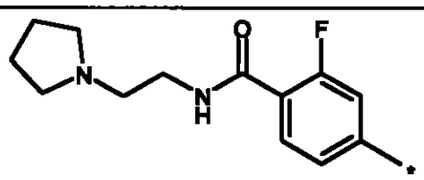
313

		579,74	580
		531,70	532
		517,67	518

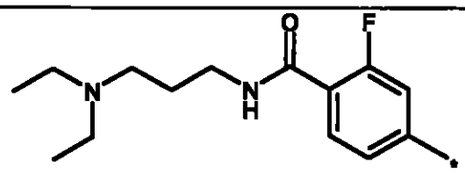
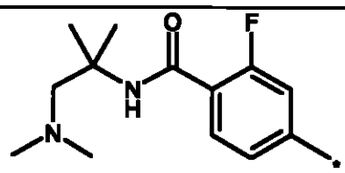
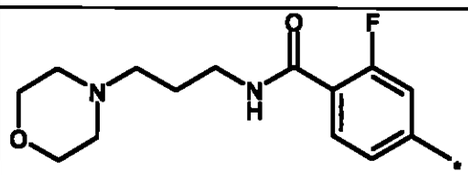
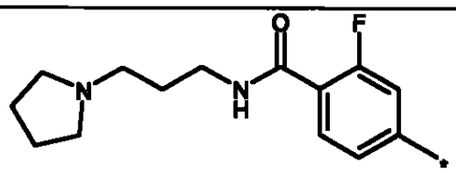
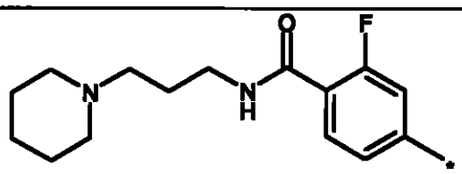
N° de ej.	R^2	Peso molecular	MS (ESI) $[M+1]^+$
		573,78	574
		531,70	532

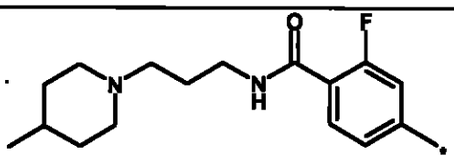
315
314

		572,75	573
		516,64	517
		475,54	476
		517,58	518

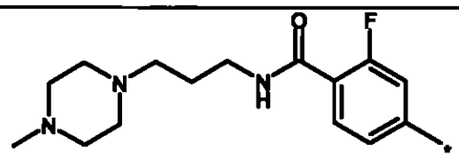
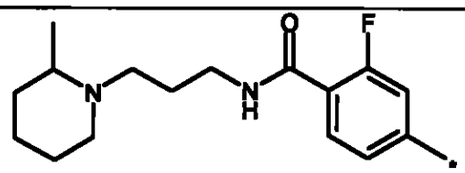
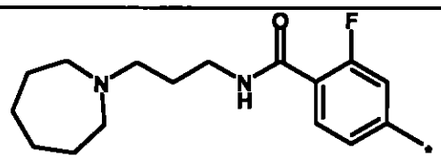
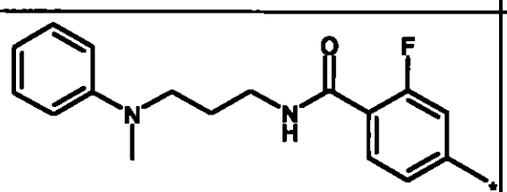
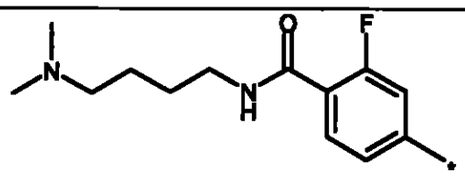
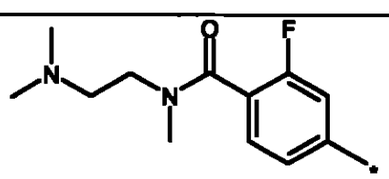
N° de ej.	R^2	Peso molecular	MS (ESI) $[M+1]^+$
		515,61	516
		501,58	502

314
315

		517,62	518
		517,62	518
		531,61	532
		515,61	516
		529,63	530

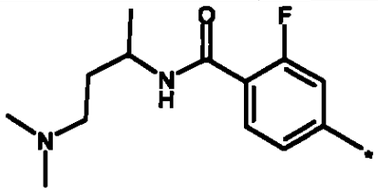
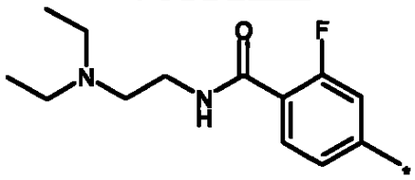
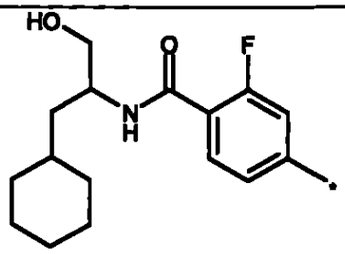
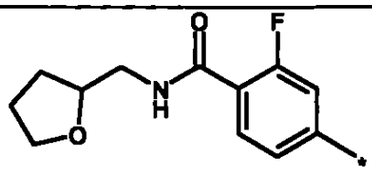
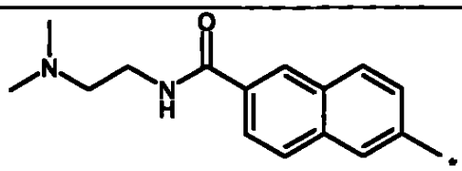
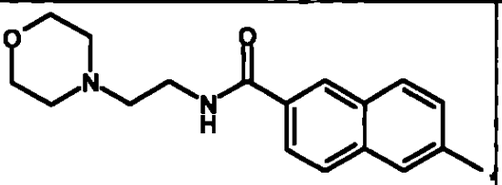
N° de ej.	R^2	Peso molecular	MS (ESI) $[M+1]^+$
		543,66	544

315
316

		544,65	545
		543,66	544
		543,66	544
		551,64	552
		503,60	504
		489,57	490

N° de ej.	R^2	Peso molecular	MS (ESI) $[M+1]^+$

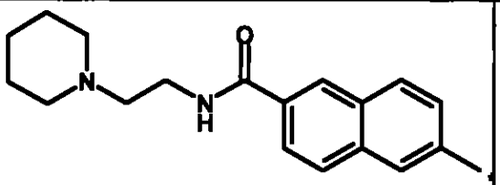
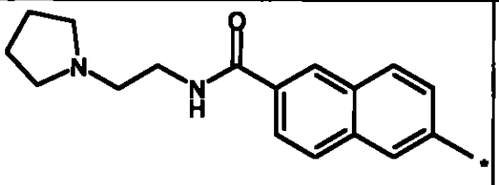
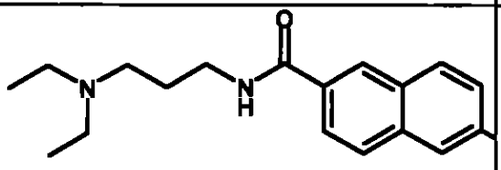
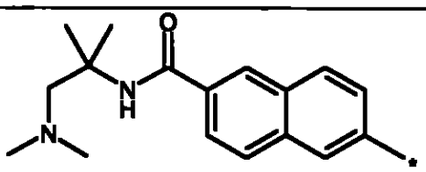
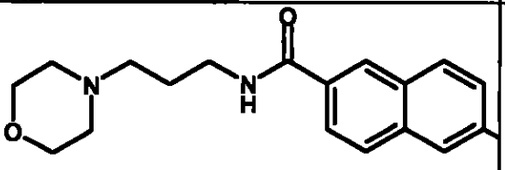
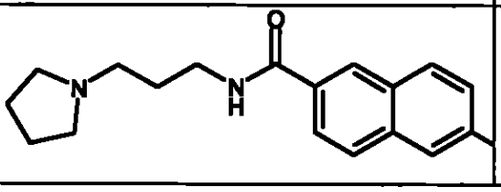
316
317

		545,68	546
		503,60	504
		544,65	545
		488,54	489
		507,61	508
		549,65	550

N° de	R^2	Peso mole-	MS

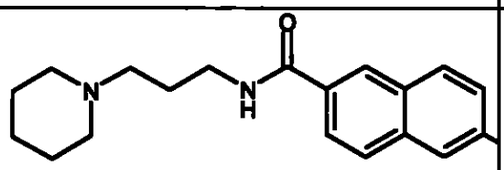
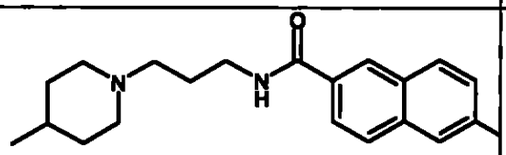
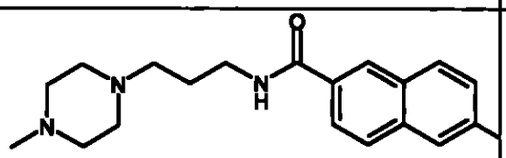
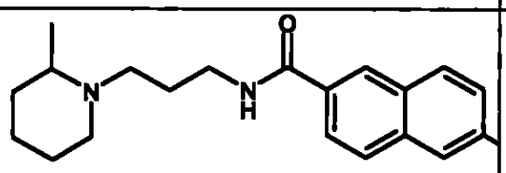
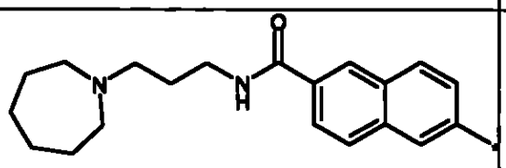
317

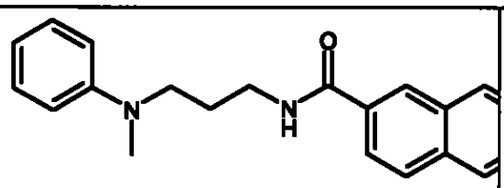
318

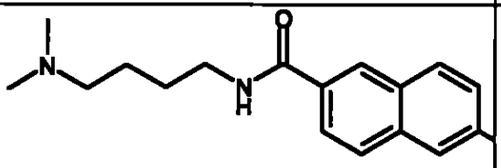
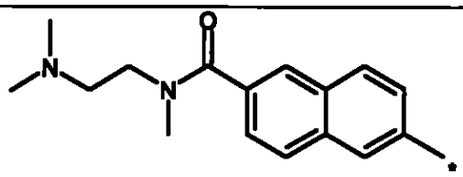
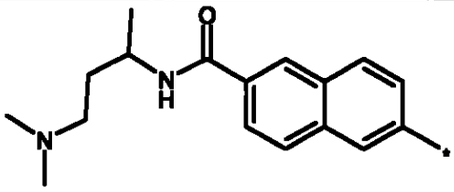
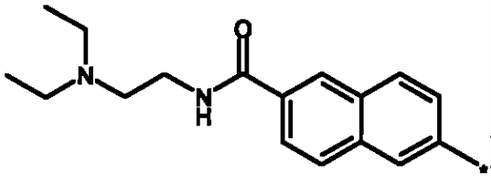
ej.		cular	(ESI) [M+1]+
		547,68	548
		533,65	534
		549,69	550
		549,69	550
		563,68	564
		547,68	548

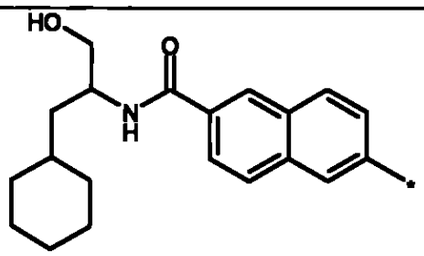
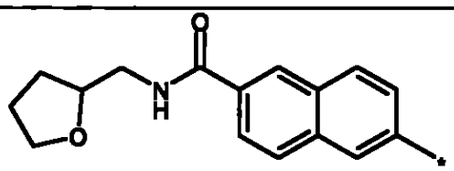
318

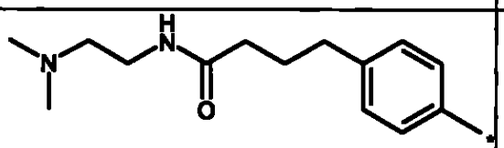
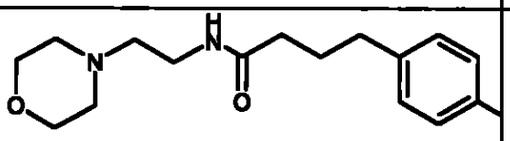
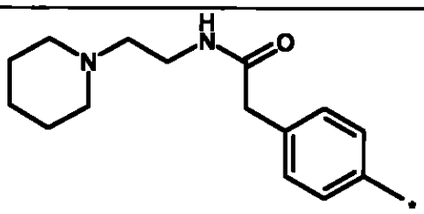
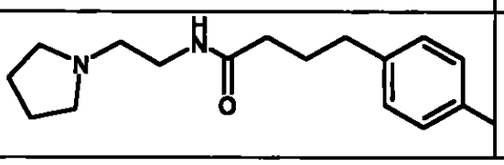
319

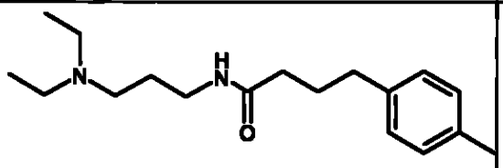
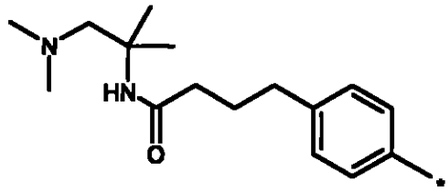
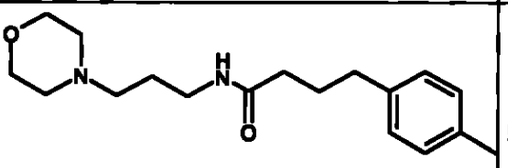
Nº de ej.	R^2	Peso molecular	MS (ESI) $[M+1]^+$
		561,70	562
		575,73	576
		576,72	577
		575,73	576
		575,73	576

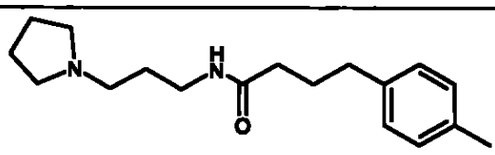
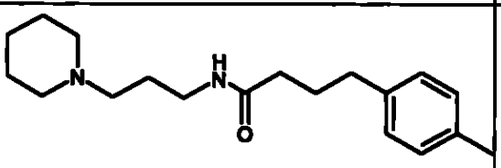
		583,71	584

N° de ej.	R^2	Peso molecular	MS (ESI) $[M+1]^+$
		535,67	536
		521,64	522
		577,75	578
		535,67	536

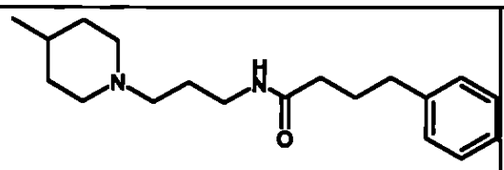
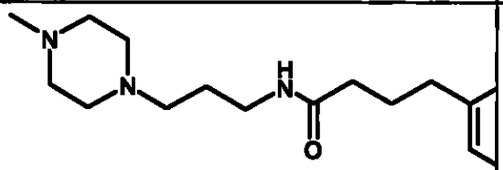
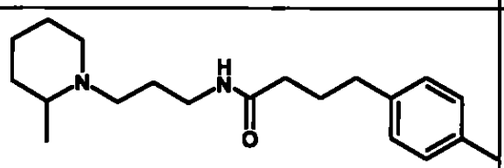
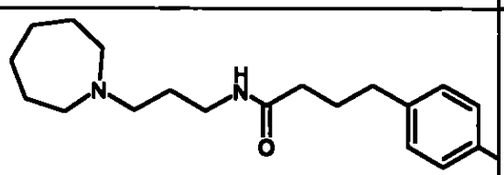
		576,71	577
		520,61	521

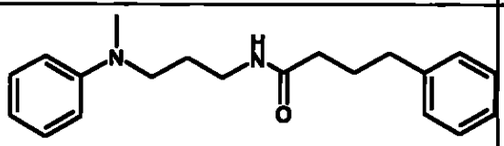
N° de ej.	R^2	Peso molecular	MS (ESI) [M+1]+
		499,63	500
		541,67	542
		539,70	540
		525,67	526

		541,71	542
		541,71	542
		555,70	556

N° de ej.	R^2	Peso molecular	MS (ESI) $[M+1]^+$
		539,70	540
		553,72	554

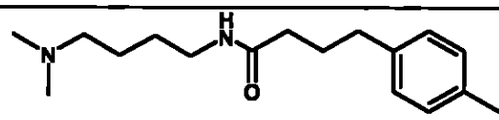
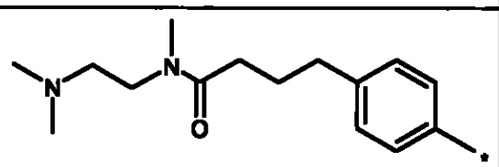
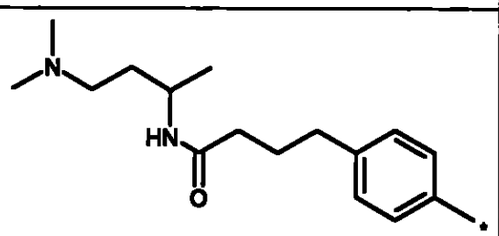
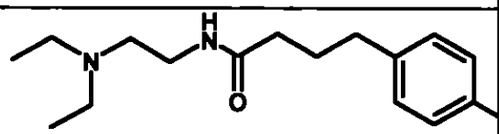
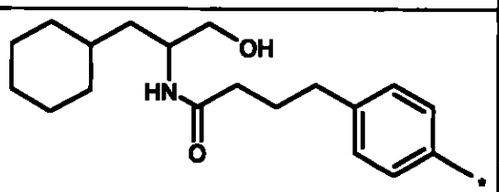
322
323

		567,75	568
		568,74	569
		567,75	568
		567,75	568

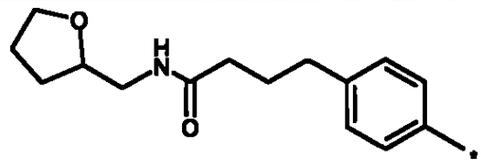
N° de ej.	R^2	Peso molecular	MS (ESI) $[M+1]^+$
		575,73	576

323

324

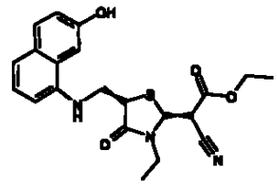
		527,69	528
		513,66	514
		569,77	570
		527,69	528
		568,74	569

Nº de ej.	R^2	Peso molecular	MS (ESI) $[M+1]^+$

		512,63	513

Ejemplo 699

Éster metílico del ácido (E o Z)-ciano-{3-etil-5-(E/Z)-[(7-hidroxi-naftalen-1-ilamino)-metilen]-4-oxo-tiazolidin-2-iliden}-acético

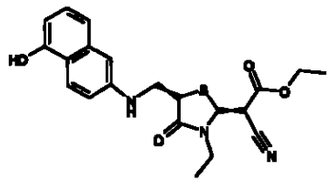


Análogamente al ejemplo 1, variante de procedimiento B, se obtienen a partir de 98 mg de la sustancia descripta en el ejemplo c) y 52,5 mg de 7-hidroxi-1-naftilamina, 91,8 mg de producto.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, colocado sobre K_2CO_3, isómero principal): δ= 1,13 - 1,35 (6H), 4,08 - 4,39 (4H), 7,16 (1H), 7,23 - 7,38 (3H), 7,73 (1H), 7,84 (1H), 8,05 (1H), 9,99 (1H), 10,57 (1H) ppm.

Ejemplo 700

Éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-{3-etil-5-(E/Z)-[(5-hidroxi-naftalen-2-ilamino)-metilen]-4-oxo-tiazolidin-2-iliden}-acético

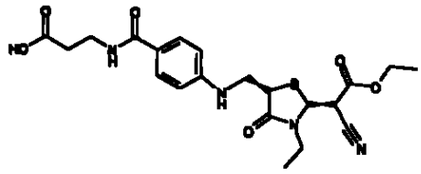


Análogamente al ejemplo 1, variante de procedimiento B, se obtienen a partir de 98 mg de la sustancia descripta en el ejemplo c) y 47,8 mg de 5-hidroxi-2-naftilamina, 111 mg de producto.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, colocado sobre K_2CO_3, isómero principal): δ= 1,26 (3H), 1,27 (3H), 4,18 - 4,34 (4H), 6,76 (1H), 7,22 - 7,35 (2H), 7,44 (1H), 7,70 (1H), 8,10 (1H), 8,36 (1H), 10,11 (1H), 10,70 (1H) ppm.

Ejemplo 701

Éster etílico del ácido (E o Z)-(5-(E/Z)-{[4-(2-carboxi-etilcarbamoil)-fenilamino]-metilen}-3-etil-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-cianoacético



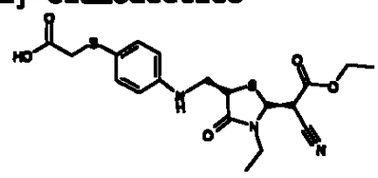
Análogamente al ejemplo 1, variante de procedimiento B, se obtienen a partir de 98 mg de la sustancia descripta en el ejemplo c) y 68,7 mg de ácido 3-(4-amino-benzoilamino)-propiónico, 111 mg de producto.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, colocado sobre K_2CO_3, isómero principal): δ= 1,24 (3H), 1,27 (3H), 2,46 - 2,54 (2H), 3,38 - 3,50

(2H), 4,18 - 4,31 (4H), 7,37 (2H), 7,83 (2H), 8,27 (1H), 8,46 (1H), 10,6 (breit, 2H) ppm.

Ejemplo 702

Éster etílico del ácido (E o Z)-{5-(E/Z)-[(4-carboximetilsulfanil-fenilamino)-metilen]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-2-iliden}-cianoacético

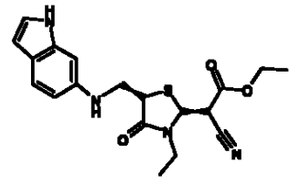


Análogamente al ejemplo 1, variante de procedimiento B, se obtienen a partir de 98 mg de la sustancia descripta en el ejemplo c) y 60,5 mg de ácido (4-amino-fenilsulfanil)-etanoico, 112 mg de producto.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, colocado sobre K_2CO_3, isómero principal): δ= 1,24 (3H), 1,27 (3H), 3,74 (2H), 4,16 - 4,32 (4H), 7,25 - 7,41 (4H), 8,18 (1H), 10,54 (1H), 12,74 (1H) ppm.

Ejemplo 703

Éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-{3-etil-5-(E/Z)-[(1H-indol-6-ilamino)-metilen]-4-oxo-tiazolidin-2-iliden}-acético



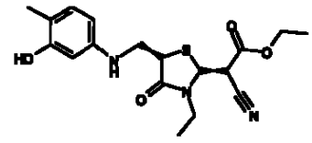
Análogamente al ejemplo 1, variante de procedimiento B,

se obtienen a partir de 98 mg de la sustancia descripta en el ejemplo c) y 43,6 mg de 1H-indol-6-ilamina, 81,6 mg de producto.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, colocado sobre K_2CO_3, isómero principal): δ= 1,24 (3H), 1,26 (3H), 4,15 - 4,32 (4H), 6,42 (1H), 7,08 (1H), 7,33 - 7,43 (2H), 7,47 (1H), 8,19 (1H), 10,59 (1H), 11,14 (1H) ppm.

Ejemplo 704

Éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-{3-etil-5-(E/Z)-[(3-hidroxi-4-metil-fenilamino)-metilen]-4-oxo-tiazolidin-2-iliden}-acético

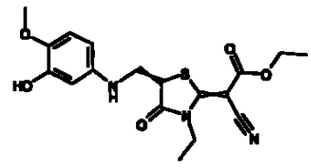


Análogamente al ejemplo 1, variante de procedimiento B, se obtienen a partir de 98 mg de la sustancia descripta en el ejemplo c) y 40,6 mg de 5-amino-2-metil-fenol, 89,9 mg de producto.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, colocado sobre K_2CO_3, isómero principal): δ= 1,24 (3H), 1,26 (3H), 2,07 (3H), 4,16 - 4,29 (4H), 6,66 (1H), 6,71 (1H), 7,03 (1H), 8,04 (1H), 9,56 (1H), 10,49 (1H) ppm.

Ejemplo 705

Éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-{3-etil-5-(E/Z)-[(3-hidroxi-4-metoxi-fenilamino)-metilen]-4-oxo-tiazolidin-2-iliden}-acético

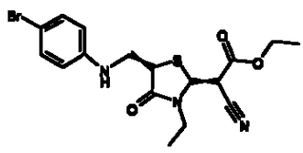


Análogamente al ejemplo 1, variante de procedimiento B, se obtienen a partir de 98 mg de la sustancia descripta en el ejemplo c) y 46,0 mg de 5-amino-2-metoxi-fenol, 88,0 mg de producto.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, colocado sobre K_2CO_3, isómero principal): δ= 1,24 (3H), 1,26 (3H), 3,75 (3H), 4,16 - 4,30 (4H), 6,67 - 6,79 (2H), 6,90 (1H), 8,02 (1H), 9,31 (1H), 10,42 (1H) ppm.

Ejemplo 706

Éster etílico del ácido (E o Z)-{5-(E/Z)-[(4-bromo-fenilamino)-metilen]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-2-iliden}-cianoacético



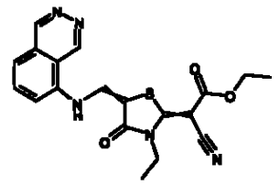
Análogamente al ejemplo 1, variante de procedimiento B, se obtienen a partir de 98 mg de la sustancia descripta en

el ejemplo c) y 56,8 mg de 4-bromo-anilina, 90,7 mg de producto.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, colocado sobre K_2CO_3, isómero principal): δ= 1,24 (3H), 1,26 (3H), 4,17 - 4,31 (4H), 7,29 (2H), 7,52 (2H), 8,18 (1H), 10,55 (1H) ppm.

Ejemplo 707

Éster etílico del ácido (E o Z)-[ciano-[3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-(ftalazin-5-ilaminometilen)-tiazolidin-2-iliden]-acético



Análogamente al ejemplo 1, variante de procedimiento B, se obtienen a partir de 196 mg de la sustancia descripta en el ejemplo c) y 106 mg de ftalazin-5-ilamina, 172 mg de producto.

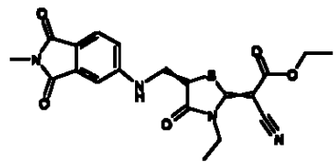
^{1}H-NMR (DMSO-d_6, colocado sobre K_2CO_3, isómero principal): δ= 1,26 (3H), 1,27 (3H), 4,17 - 4,35 (4H), 7,84 - 8,06 (3H), 8,21 (1H), 9,68 (1H), 9,94 (1H), 10,89 (1H) ppm.

Ejemplo 708

Éster etílico del ácido (E o Z)-[ciano-{3-etil-5-[(2-metil-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-(E/Z)-ilamino)-metilen]-4-oxo-tiazolidin-2-iliden}-acético

330

331

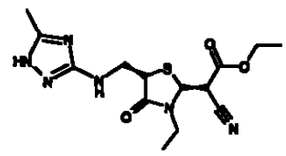


Análogamente al ejemplo 1, variante de procedimiento B, se obtienen a partir de 98,0 mg de la sustancia descripta en el ejemplo c) y 58,0 mg de 4-amino-N-metilftalimida, 108 mg de producto.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, colocado sobre K_2CO_3, isómero principal): δ= 1,26 (3H), 1,28 (3H), 3,05 (3H), 4,16 - 4,37 (4H), 7,67 (1H), 7,72 (1H), 7,79 (1H), 8,29 (1H), 10,57 (1H) ppm.

Ejemplo 709

Éster etílico del ácido (E o Z)-[ciano-{3-etil-5-(E/Z)-[(5-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-ilamino)-metilen]-4-oxo-tiazolidin-2-iliden}-acético



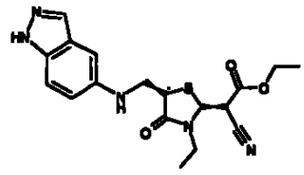
Análogamente al ejemplo 1, variante de procedimiento B, se obtienen a partir de 98,0 mg de la sustancia descripta en el ejemplo c) y 32,4 mg de 3-amino-5-metil-1,2,4-triazol, 95,0 mg de producto.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, colocado sobre K_2CO_3, isómero principal): δ= 1,23 (3H), 1,26 (3H), 2,33 (3H), 4,23 (4H), 8,30 (1H), 11,31 (1H), 13,39 (1H) ppm.

Ejemplo 710

331
332

Éster etílico del ácido (E o Z)-[ciano-{3-etil-5-(E/Z)-[(1H-indazol-5-ilamino)-metilen]-4-oxo-tiazolidin-2-iliden}-acético

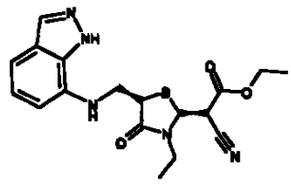


Análogamente al ejemplo 1, variante de procedimiento B, se obtienen a partir de 98,0 mg de la sustancia descripta en el ej. c) y 43,9 mg de 5-aminoindazol, 101 mg de producto.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, colocado sobre K_2CO_3, isómero principal): δ= 1,25 (3H), 1,26 (3H), 4,23 (2H), 4,25 (2H), 7,37 (1H), 7,55 (1H), 7,68 (1H), 8,04 (1H), 8,23 (1H), 10,62 (1H), 13,09 (1H) ppm.

Ejemplo 711

Éster etílico del ácido (E o Z)-[ciano-{3-etil-5-(E/Z)-[(1H-indazol-7-ilamino)-metilen]-4-oxo-tiazolidin-2-iliden}-acético



Análogamente al ejemplo 1, variante de procedimiento B, se obtienen a partir de 148,2 mg de la sustancia descripta en el ejemplo c) y 146,5 mg de 7-aminoindazol, 64,0 mg de producto.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, colocado sobre K_2CO_3, isómero princi-

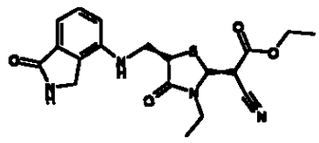
332

333

pal): δ= 1,25 (3H), 1,26 (3H), 4,14 - 4,35 (4H), 6,99 - 7,18 (1H), 7,31 (1H), 7,44 - 7,63 (1H), 8,07 - 8,30 (2H), 10,20 (1H), 13,04 (1H) ppm.

Ejemplo 712

Éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-{3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-[(1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-ilamino)-metilen]-tiazolidin-2-iliden}-acético

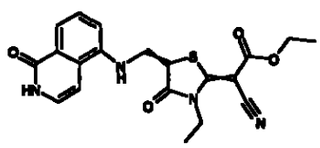


Análogamente al ejemplo 1, variante de procedimiento B, se obtienen a partir de 101 mg de la sustancia descripta en el ejemplo c) y 200 mg de 4-amino-2,3-dihidro-isoindol-1-ona, 214 mg de producto.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, colocado sobre K_2CO_3, isómero principal): δ= 1,15 (3H), 1,17 (3H), 4,04 - 4,22 (4H), 4,38 (2H), 7,31 - 7,44 (3H), 8,07 (1H), 8,56 (1H), 10,26 (1H) ppm.

Ejemplo 713

Éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-{3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-[(1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-5-ilamino)-metilen]-tiazolidin-2-iliden}-acético



Análogamente al ejemplo 1, variante de procedimiento B,

333

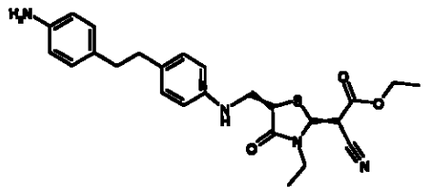
334

se obtienen a partir de 111 mg de la sustancia descripta en el ejemplo c) y 204 mg de 5-amino-2H-isoquinolin-1-ona, 284 mg de producto.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, colocado sobre K_2CO_3, isómero principal): δ= 1,23 (3H), 1,25 (3H), 4,13 - 4,30 (4H), 6,74 (1H), 7,26 (1H), 7,43 - 7,63 (2H), 8,00 - 8,11 (2H), 10,50 (1H), 11,41 (1H) ppm.

Ejemplo 714

Éster etílico del ácido (E o Z)-[[5-(E/Z)-({4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-fenilamino}-metilen)-3-etil-4-oxo-tiazolidin-2-iliden]-cianoacético



Análogamente al ejemplo 1, variante de procedimiento B, se obtienen a partir de 296 mg de la sustancia descripta en el ejemplo c) y 212 mg de 4,4'-etilendianilina, 178 mg de producto.

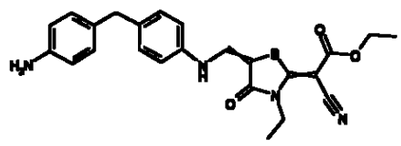
^{1}H-NMR (DMSO-d_6, colocado sobre K_2CO_3, isómero principal): δ= 1,24 (3H), 1,26 (3H), 2,71 (4H), 4,14 - 4,32 (4H), 4,82 (2H), 6,47 (2H), 6,85 (2H), 7,10 - 7,25 (4H), 8,18 (1H), 10,51 (1H) ppm.

Ejemplo 715

Éster etílico del ácido (E o Z)-[(5-(E/Z)-{[4-(4-amino-bencil)-fenilamino]-metilen}-3-etil-4-oxo-tiazolidin-2-

334
335

iliden)-cianoacético

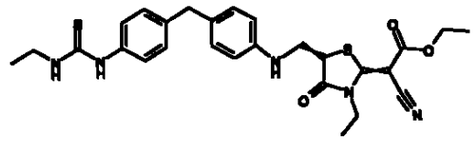


Análogamente al ejemplo 1, variante de procedimiento B, se obtienen a partir de 980 mg de la sustancia descripta en el ejemplo c) y 654 mg de bis-(4-aminofenil)-metano, 1,24 g de producto.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, colocado sobre K_2CO_3, isómero principal): δ= 1,24 (3H), 1,27 (3H), 3,70 (2H), 4,15 - 4,30 (4H), 4,88 (2H), 6,49 (2H), 6,86 (2H), 7,16 (2H), 7,24 (2H), 8,15 (1H), 10,52 (1H) ppm.

Ejemplo 716

Éster etílico del ácido (E o Z)-[ciano-[3-etil-5-(E/Z)-({4-[4-(3-etil-tioureido)-bencil]-fenilamino}-metilen)-4-oxo-tiazolidin-2-iliden]-acético



A una solución de 89,7 mg del compuesto preparado en el ejemplo 715 en 0,1 ml de DMSO se agregan 17,5 µl de isotiocianato de etilo y se agita durante 18 horas a 25° C. Posteriormente, se mezcla con 8 ml de etanol, se calienta a 50° C, se filtra sobre una frita G4 y se lava con etanol. Tras secar al vacío, se obtienen 66,0 mg del producto deseado.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, colocado sobre K_2CO_3, isómero princi-

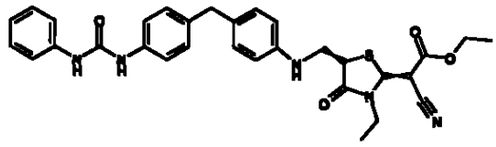
335

336

pal): δ= 1,09 (3H), 1,24 (3H), 1,26 (3H), 3,46 (2H), 3,87 (2H), 4,15 - 4,30 (4H), 7,08 - 7,34 (8H), 7,66 (1H), 8,17 (1H), 9,36 (1H), 10,52 (1H) ppm.

Ejemplo 717

Éster etílico del ácido (E o Z)-[ciano-[3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-({4-[4-(3-fenil-ureido)-bencil]-fenilamino}-metilen)-tiazolidin-2-iliden]-acético

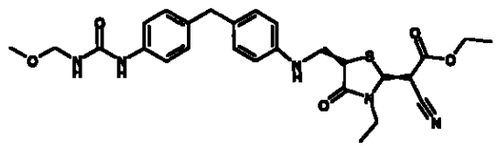


Análogamente al ejemplo 716 se obtienen a partir de 89,7 mg de la sustancia descripta en el ejemplo 715 y 21,7 µl de fenilisocianato, 92,0 mg de producto.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, colocado sobre K_2CO_3, isómero principal): δ= 1,24 (3H), 1,26 (3H), 3,85 (2H), 4,16 - 4,30 (4H), 6,95 (1H), 7,13 (2H), 7,17 - 7,32 (6H), 7,36 (2H), 7,43 (2H), 8,17 (1H), 8,59 (2H), 10,53 (1H) ppm.

Ejemplo 718

Éster etílico del ácido (E o Z)-[ciano-[3-etil-5-(E/Z)-({4-[4-(3-metoximetil-ureido)-bencil]-fenilamino}-metilen)-4-oxo-tiazolidin-2-iliden]-acético



Análogamente al ejemplo 716 se obtienen a partir de 89,7 mg de la sustancia descripta en el ejemplo 715 y 17,4

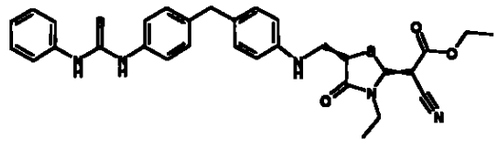
336
337

µl de isocianato de metoximetilo, 85,0 mg de producto.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, colocado sobre K_2CO_3, isómero principal): δ= 1,24 (3H), 1,26 (3H), 3,18 (3H), 3,82 (2H), 4,16 - 4,29 (4H), 4,50 (2H), 6,91 (1H), 7,09 (2H), 7,18 (2H), 7,24 (2H), 7,32 (2H), 8,16 (1H), 8,56 (1H), 10,52 (1H) ppm.

Ejemplo 719

Éster etílico del ácido (E o Z)-[ciano-[3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-({4-[4-(3-fenil-tioureido)-bencil]-fenilamino}-metilen)-tiazolidin-2-iliden]-acético

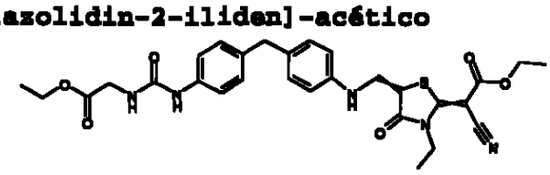


Análogamente al ejemplo 716 se obtienen a partir de 89,7 mg de la sustancia descripta en el ejemplo 715 y 24,0 µl de fenilisotiocianato, 91,0 mg de producto.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, colocado sobre K_2CO_3, isómero principal): δ= 1,24 (3H), 1,26 (3H), 3,88 (2H), 4,17 - 4,30 (4H), 7,14 (1H), 7,15 - 7,41 (9H), 7,46 (2H), 8,17 (1H), 9,73 (2H), 10,53 (1H) ppm.

Ejemplo 720

Éster etílico del ácido (E o Z)-[ciano-[5-(E/Z)-({4-[4-(3-etoxicarbonilmetil-ureido)-bencil]-fenilamino}-metilen)-3-etil-4-oxo-tiazolidin-2-iliden]-acético

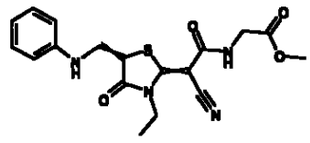


Análogamente al ejemplo 716 se obtienen a partir de 89,7 mg de la sustancia descripta en el ejemplo 715 y 23,0 µl de éster etílico del ácido isocianatoacético, 106 mg de producto.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, colocado sobre K_2CO_3, isómero principal): δ= 1,24 (6H), 1,26 (3H), 3,78 - 3,89 (4H), 4,10 (2H), 4,17 - 4,30 (4H), 6,39 (1H), 7,07 (2H), 7,18 (2H), 7,24 (2H), 7,30 (2H), 8,17 (1H), 8,71 (1H), 10,51 (1H) ppm.

Ejemplo 721

Éster etílico del ácido (E o Z)-[2-ciano-2-(3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-fenilaminometilen-tiazolidin-2-iliden)-acetilamino]-acético



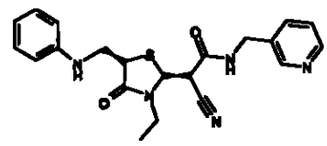
Se disuelven 60,0 mg del ácido preparado en el ejemplo az) en 0,75 ml de dimetilformamida, se mezclan con 67,1 mg de TBTU y 21,1 mg de trietilamina y se agitan durante 30 minutos a 25° C. Luego se agregan 26,2 mg de clorhidrato de éster metílico de glicina y se agita durante 20 horas a 25° C. Se diluye con 200 ml de acetato de etilo, se lava una vez con 20 ml de solución saturada de carbonato ácido de sodio y una vez con 20 ml de solución saturada de cloruro de sodio. Luego de secar sobre sulfato de sodio y filtrar, se concentra al vacío por evaporación. El producto crudo obtenido se

purifica por cromatografía de capa delgada con hexano/acetato de etilo 1:1. Se obtienen de esta manera 25,1 mg del producto deseado.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, colocado sobre K_2CO_3, isómero principal): δ= 1,26 (3H), 3,65 (3H), 3,91 (2H), 4,24 (2H), 7,07 (1H), 7,26-7,40 (4H), 8,06 (1H), 8,12 (1H), 10,34 (1H) ppm.

Ejemplo 722

(E o Z)-[2-ciano-2-(3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-fenilaminometilen-tiazolidin-2-iliden)-N-piridin-3-ilmetil-acetamida

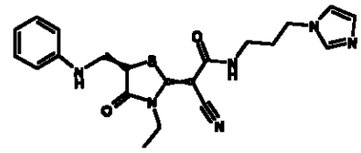


Análogamente al ejemplo 721 se obtienen a partir de 60 mg del ácido descripto en el ejemplo az) y 22,6 mg de 3-picolilamina, 47,3 mg de producto.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, colocado sobre K_2CO_3, isómero principal): δ= 1,25 (3H), 4,23 (2H), 4,38 (2H), 7,07 (1H), 7,24 - 7,39 (4H), 7,43 (1H), 7,80 (1H), 8,09 (1H), 8,43 (1H), 8,49 (1H), 8,58 (1H), 10,29 (1H) ppm.

Ejemplo 723

(E o Z)-[2-ciano-2-(3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-fenilaminometilen-tiazolidin-2-iliden)-N-(3-imidazol-1-il-propil)-acetamida



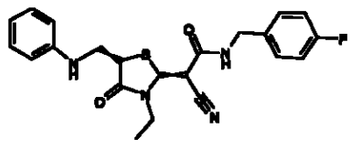
Análogamente al ejemplo 721 se obtienen a partir de 60

mg del ácido descripto en el ejemplo az) y 26,2 mg de 1-(3-aminopropil)-imidazol, 34,1 mg de producto.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, colocado sobre K_2CO_3, isómero principal): δ= 1,25 (3H), 1,93 (2H), 3,17 (2H), 3,97 (2H), 4,23 (2H), 6,90 (1H), 7,05 (1H), 7,20 (1H), 7,24 - 7,39 (4H), 7,66 (1H), 7,78 (1H), 8,11 (1H), 10,31 (1H) ppm.

Ejemplo 724

(E o Z)-[2-ciano-2-(3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-fenilaminometilen-tiazolidin-2-iliden)-N-(4-fluoro-bencil)-acetamida

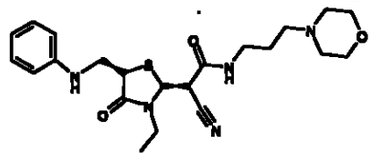


Análogamente al ejemplo 721 se obtienen a partir de 100 mg del ácido descripto en el ejemplo az) y 43,6 mg de 4-fluorobencilamina, 122,3 mg de producto.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, colocado sobre K_2CO_3, isómero principal): δ= 1,24 (3H), 4,23 (2H), 4,32 (2H), 7,06 (1H), 7,15 (2H), 7,25 - 7,42 (6H), 8,09 (1H), 8,34 (1H), 10,29 (1H) ppm.

Ejemplo 725

(E o Z)-[2-ciano-2-(3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-fenilaminometilen-tiazolidin-2-iliden)-N-(3-morfolin-4-il-propil)-acetamida

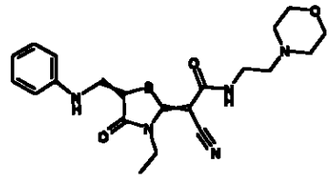


Análogamente al ejemplo 721 se obtienen a partir de 60 mg del ácido descripto en el ejemplo az) y 30,1 mg de 4-(3-aminopropil)-morfolina, 34,9 mg de producto.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, colocado sobre K_2CO_3, isómero principal): δ= 1,24 (3H), 1,64 (2H), 2,27 - 2,39 (6H), 3,25 (2H), 3,61 (4H), 4,22 (2H), 7,05 (1H), 7,22 - 7,39 (4H), 7,76 (1H), 8,10 (1H), 10,30 (1H) ppm.

Ejemplo 726

(E o Z)-[2-ciano-2-(3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-fenilaminometilen-tiazolidin-2-iliden)-N-(2-morfolin-4-il-etil)-acetamida

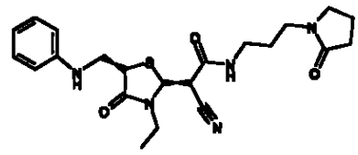


Análogamente al ejemplo 721 se obtienen a partir de 60 mg del ácido descripto en el ejemplo az) y 37,2 mg de 4-(2-aminoetil)-morfolina, 37,2 mg de producto.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, colocado sobre K_2CO_3, isómero principal): δ= 1,24 (3H), 2,35 - 2,47 (6H), 3,30 (2H), 3,57 (4H), 4,22 (2H), 7,06 (1H), 7,24 - 7,40 (4H), 7,54 (1H), 8,10 (1H), 10,31 (1H) ppm.

Ejemplo 727

(E o Z)-[2-ciano-2-(3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-fenilaminometilen-tiazolidin-2-iliden)-N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-acetamida

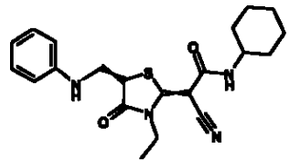


Análogamente al ejemplo 721 se obtienen a partir de 60 mg del ácido descripto en el ejemplo az) y 29,6 mg de 1-(3-aminopropil)-2-pirrolidinona, 36,7 mg de producto.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, colocado sobre K_2CO_3, isómero principal): δ= 1,24 (3H), 1,65 (2H), 1,93 (2H), 2,23 (2H), 3,08 - 3,23 (4H), 3,28 - 3,38 (2H), 4,22 (2H), 7,05 (1H), 7,22 - 7,38 (4H), 7,66 (1H), 8,11 (1H), 10,30 (1H) ppm.

Ejemplo 728

(E o Z)-[2-ciano-N-ciclohexil-2-(3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-fenilamino-metilen-tiazolidin-2-iliden)-acetamida



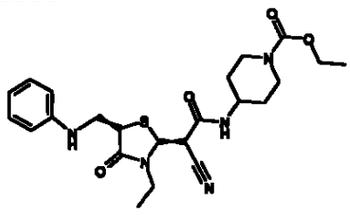
Análogamente al ejemplo 721 se obtienen a partir de 60 mg del ácido descripto en el ejemplo az) y 21,1 mg de ciclohexilamina, 24,4 mg de producto.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, colocado sobre K_2CO_3, isómero principal): δ= 1,24 (3H), 1,25 - 1,80 (10H), 3,56 - 3,72 (1H), 4,22 (2H), 6,87 (1H), 7,07 (1H), 7,18 - 7,40 (4H), 8,08 (1H), 10,27 (1H) ppm.

Ejemplo 729

Éster etílico del ácido (E o Z)-[4-[2-ciano-2-(3-etil-4-oxo-

5-(E/Z)-fenilaminometilen-tiazolidin-2-iliden)-acetilamino]-piperidin-1-carboxílico

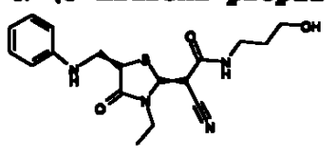


Análogamente al ejemplo 721 se obtienen a partir de 60 mg del ácido descripto en el ejemplo az) y 36,0 mg de éster etílico del ácido 4-aminopiperidin-1-carboxílico, 41,2 mg de producto.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, colocado sobre K_2CO_3, isómero principal): δ= 1,19 (3H), 1,24 (3H), 1,50 (2H), 1,65 - 1,80 (2H), 2,85 (2H), 3,84 (1H), 3,96 (2H), 4,04 (2H), 4,22 (2H), 7,05 (1H), 7,19 - 7,43 (5H), 8,11 (1H), 10,29 (1H) ppm.

Ejemplo 730

(E o Z)-[2-ciano-2-(3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-fenilaminometilen-tiazolidin-2-iliden)-N-(3-hidroxi-propil)-acetamida



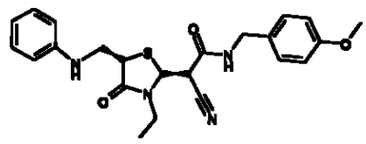
Análogamente al ejemplo 721 se obtienen a partir de 100 mg del ácido descripto en el ejemplo az) y 26,2 mg de 3-amino-1-propanol, 61,6 mg de producto.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, colocado sobre K_2CO_3, isómero principal): δ= 1,23 (3H), 1,63 (2H), 3,36 (2H), 3,46 (2H), 4,23 (2H), 4,53 (1H), 7,05 (1H), 7,20 - 7,38 (4H), 7,62 (1H),

8,10 (1H), 10,29 (1H) ppm.

Ejemplo 731

(E o Z)-[2-ciano-2-(3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-fenilaminometilen-tiazolidin-2-iliden)-N-(4-metoxi-bencil)-acetamida

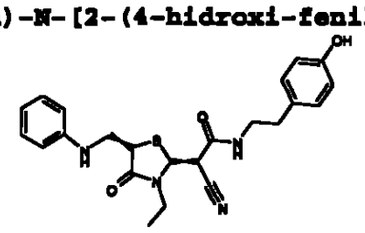


Análogamente al ejemplo 721 se obtienen a partir de 80,0 mg del ácido descripto en el ejemplo az) y 38,3 mg de 4-metoxibencilamina, 35,7 mg de producto.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, colocado sobre K_2CO_3, isómero principal): δ= 1,23 (3H), 3,73 (3H), 4,22 (2H), 4,27 (2H), 6,88 (2H), 7,04 (1H), 7,20 - 7,37 (6H), 8,06 - 8,23 (2H), 10,28 (1H) ppm.

Ejemplo 732

(E o Z)-[2-ciano-2-(3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-fenilaminometilen-tiazolidin-2-iliden)-N-[2-(4-hidroxi-fenil)-etil]-acetamida



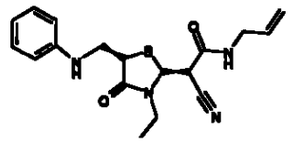
Análogamente al ejemplo 721 se obtienen a partir de 80,0 mg del ácido descripto en el ejemplo az) y 38,3 mg de 2-(4-hidroxifenil)-etilamina, 19,4 mg de producto.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, colocado sobre K_2CO_3, isómero principal): δ= 1,24 (3H), 2,67 (2H), 3,32 (2H), 4,21 (2H), 6,70

(2H), 6,88 (1H), 7,01 (2H), 7,13 - 7,38 (5H), 8,15 (1H), 9,18 (1H), 10,32 (1H) ppm.

Ejemplo 733

(E o Z)-[N-alil-2-ciano-2-(3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-fenilaminometilen-tiazolidin-2-iliden)-acetamida

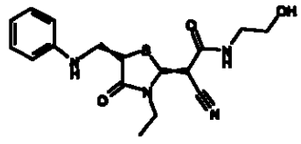


Análogamente al ejemplo 721 se obtienen a partir de 80,0 mg del ácido descripto en el ejemplo az) y 16,0 mg de alilamina, 65,3 mg de producto.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, colocado sobre K_2CO_3, isómero principal): δ= 1,24 (3H), 3,79 (2H), 4,22 (2H), 5,06 (1H), 5,12 (1H), 5,84 (1H), 7,03 (1H), 7,19 - 7,37 (4H), 7,65 - 7,76 (1H), 8,12 (1H), 10,29 (1H) ppm.

Ejemplo 734

(E o Z)-[2-ciano-2-(3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-fenilaminometilen-tiazolidin-2-iliden)-N-(2-hidroxi-etil)-acetamida



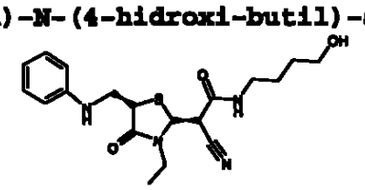
Análogamente al ejemplo 721 se obtienen a partir de 80,0 mg del ácido descripto en el ejemplo az) y 17,1 mg de etanolamina, 15,1 mg de producto.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, colocado sobre K_2CO_3, isómero principal): δ= 1,22 (3H), 3,25 (2H), 3,46 (2H), 4,21 (2H), 4,73

(1H), 7,00 (1H), 7,10-7,39 (5H), 8,16 (1H), 10,32 (1H) ppm.

Ejemplo 735

(E o Z)-[2-ciano-2-(3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-fenilaminometilen-tiazolidin-2-iliden)-N-(4-hidroxi-butil)-acetamida

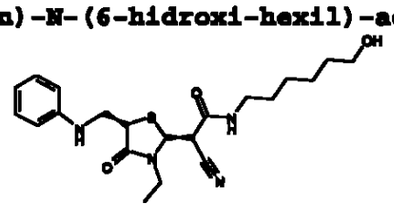


Análogamente al ejemplo 721 se obtienen a partir de 80,0 mg del ácido descripto en el ejemplo az) y 24,9 mg de 4-amino-1-butanol, 57,9 mg de producto.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, colocado sobre K_2CO_3, isómero principal): δ= 1,22 (3H), 1,37 - 1,56 (4H), 3,17 (2H), 3,40 (2H), 4,21 (2H), 4,39 (1H), 7,01 (1H), 7,12 - 7,39 (5H), 8,15 (1H), 10,27 (1H) ppm.

Ejemplo 736

(E o Z)-[2-ciano-2-(3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-fenilaminometilen-tiazolidin-2-iliden)-N-(6-hidroxi-hexil)-acetamida



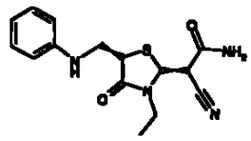
Análogamente al ejemplo 721 se obtienen a partir de 80,0 mg del ácido descripto en el ejemplo az) y 32,7 mg de 4-amino-1-hexanol, 10,7 mg de producto.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, colocado sobre K_2CO_3, isómero principal): δ= 1,16 - 1,53 (11H), 3,15 (2H), 3,38 (2H), 4,21 (2H),

4,34 (1H), 6,87 (1H), 7,01 (1H), 7,14 - 7,40 (4H), 8,13 (1H), 10,28 (1H) ppm.

Ejemplo 737

(E o Z)-[2-ciano-2-(3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-fenilaminometilen-tiazolidin-2-iliden)-acetamida

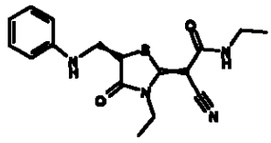


Análogamente al ejemplo 721 se obtienen a partir de 100 mg del ácido descripto en el ejemplo az) y 0,1 ml de una solución de amoníaco aproximadamente 7 M en metanol, 73,1 mg de producto.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, colocado sobre K_2CO_3, isómero principal): δ= 1,24 (3H), 4,22 (2H), 7,05 (1H), 7,09 - 7,40 (6H), 8,10 (1H), 10,34 (1H) ppm.

Ejemplo 738

(E o Z)-[N-etil-2-ciano-2-(3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-fenilaminometilen-tiazolidin-2-iliden)-acetamida



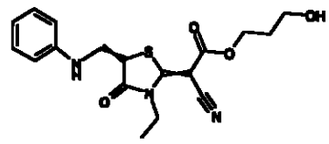
Análogamente al ejemplo 721 se obtienen a partir de 200 mg del ácido descripto en el ejemplo az) y 0,35 ml de una solución 2 M de etilamina en THF, 144 mg de producto.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, colocado sobre K_2CO_3, isómero principal): δ= 1,07 (3H), 1,23 (3H), 3,21 (2H), 4,22 (2H), 7,06

(1H), 7,22-7,40 (4H), 7,66 (1H), 8,10 (1H), 10,28 (1H) ppm.

Ejemplo 739

Éster 3-hidroxipropílico del ácido (E o Z)-[ciano-(3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-fenilaminometilen-tiazolidin-2-iliden)-acético

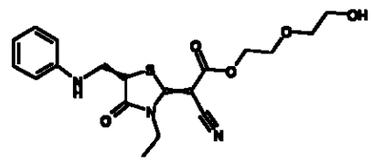


Se disuelven 100 mg del ácido preparado en el ejemplo az) en 1,25 ml de dimetilformamida, se mezclan con 112 mg de TBTU, 34,5 µl de trietilamina, 10 mg de 4-N,N-dimetilaminopiridina y 50,6 µl de 1,3-propanodiol y se agita durante 4 horas entre 60 y 90° C y durante 16 horas a 25° C. Se diluye con 70 ml de acetato de etilo, se lava una vez con 10 ml de solución saturada de carbonato ácido de sodio, una vez con 10 ml de ácido sulfúrico 1 N y una vez con 10 ml de agua. Tras secar sobre sulfato de sodio y filtrar, se concentra al vacío por evaporación. El producto crudo obtenido se purifica por cromatografía en columna en gel de sílice y hexano / 0-100% acetato de etilo / 0-20% etanol. Se obtienen de esta manera 29,8 mg del producto deseado.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, colocado sobre K_2CO_3, isómero principal): δ= 1,25 (3H), 1,79 (2H), 3,52 (2H), 4,19 - 4,31 (4H), 4,57 (1H), 7,10 (1H), 7,29 - 7,41 (4H), 8,21 (1H), 10,55 (1H) ppm.

Ejemplo 740

Éster 2-(2-hidroxi-etoxi)-etílico del ácido (E o Z)-[ciano-(3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-fenilaminometilen-tiazolidin-2-iliden)-acético

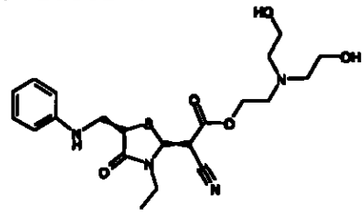


Análogamente al ejemplo 739 se obtienen a partir de 100 mg del ácido descripto en el ejemplo az) y 66,0 µl de dietilenglicol, 59,6 mg de producto.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, colocado sobre K_2CO_3, isómero principal): δ= 1,25 (3H), 3,46 - 3,54 (4H), 3,69 (2H), 4,20 - 4,35 (4H), 4,62 (1H), 7,10 (1H), 7,29 - 7,41 (4H), 8,22 (1H), 10,55 (1H) ppm.

Ejemplo 741

Éster 2-[bis-(2-hidroxi-etil)-amino]-etílico del ácido (E o Z)-[ciano-(3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-fenilaminometilen-tiazolidin-2-iliden)-acético



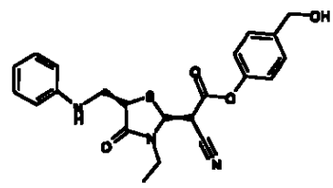
Análogamente al ejemplo 739 se obtienen a partir de 100 mg del ácido descripto en el ejemplo az) y 139 µl de trietanolamina, 17,9 mg de producto.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, colocado sobre K_2CO_3, isómero princi-

pal): δ= 1,25 (3H), 2,63 (4H), 2,83 (2H), 3,44 (4H), 4,17 - 4,41 (6H), 7,06 - 7,15 (1H), 7,25 - 7,42 (4H), 8,17 - 8,26 (1H), 10,48 - 10,62 (1H) ppm.

Ejemplo 742

Éster 4-hidroximetil-fenílico del ácido (E o Z)-[ciano-(3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-fenilaminometilen-tiazolidin-2-iliden)-acético

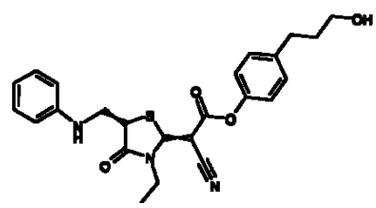


Análogamente al ejemplo 739 se obtienen a partir de 100 mg del ácido descripto en el ejemplo az) y 86,9 mg de alcohol 4-hidroxibencílico, 47,1 mg de producto.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, colocado sobre K_2CO_3, isómero principal): δ= 1,30 (3H), 4,32 (2H), 4,52 (2H), 5,25 (1H), 7,09 (1H), 7,16 (2H), 7,23-7,44 (6H), 8,27 (1H), 10,66 (1H) ppm.

Ejemplo 743

Éster 4-(3-hidroxi-propil)-fenílico del ácido (E o Z)-[ciano-(3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-fenilaminometilen-tiazolidin-2-iliden)-acético



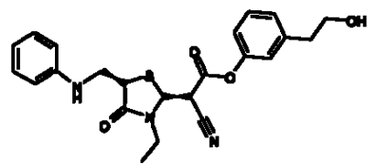
Análogamente al ejemplo 739 se obtienen a partir de 100

mg del ácido descripto en el ejemplo az) y 106,5 mg de 3-(4-hidroxifenil)propanol, 51,3 mg de producto.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, colocado sobre K_2CO_3, isómero principal): δ= 1,31 (3H), 1,73 (2H), 2,64 (2H), 3,43 (2H), 4,32 (2H), 4,49 (1H), 7,07 - 7,16 (3H), 7,26 (2H), 7,30 - 7,43 (4H), 8,21 - 8,30 (1H), 10,60 - 10,70 (1H) ppm.

Ejemplo 744

Éster 3-(2-hidroxi-etil)-fenílico del ácido (E o Z)-[ciano-(3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-fenilaminometilen-tiazolidin-2-iliden)-acético

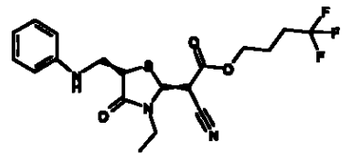


Análogamente al ejemplo 739 se obtienen a partir de 100 mg del ácido descripto en el ejemplo az) y 89,3 µl de 2-(3-hidroxifenil)etanol, 32,8 mg de producto.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, colocado sobre K_2CO_3, isómero principal): δ= 1,31 (3H), 2,76 (2H), 3,63 (2H), 4,32 (2H), 4,67 (1H), 7,01 - 7,18 (4H), 7,23 - 7,43 (5H), 8,22 - 8,31 (1H), 10,61 - 10,69 (1H) ppm.

Ejemplo 745

Éster 4,4,4-trifluorobutílico del ácido (E o Z)-[ciano-(3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-fenilaminometilen-tiazolidin-2-iliden)-acético

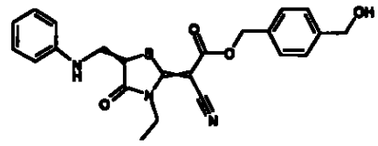


Análogamente al ejemplo 739 se obtienen a partir de 100 mg del ácido descripto en el ejemplo az) y 34,5 µl de 4,4,4,-trifluorobutanol, 28,0 mg de producto.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, colocado sobre K_2CO_3, isómero principal): δ= 1,25 (3H), 1,90 (2H), 2,38 (2H), 4,18 - 4,33 (4H), 7,11 (1H), 7,28 - 7,44 (5H), 8,21 (1H), 10,56 (1H) ppm.

Ejemplo 746

Éster 4-hidroximetilbencílico del ácido (E o Z)-ciano-(3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-fenilaminometilen-tiazolidin-2-iliden)-acético

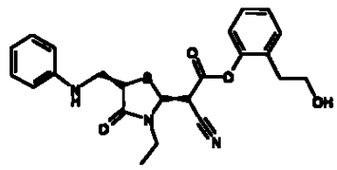


Análogamente al ejemplo 739 se obtienen a partir de 100 mg del ácido descripto en el ejemplo az) y 96,7 mg de 1,4-bencendimetanol, 39,4 mg de producto.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, colocado sobre K_2CO_3, isómero principal): δ= 1,24 (3H), 4,25 (2H), 4,49 (2H), 5,20 (1H), 5,25 (2H), 7,11 (1H), 7,26-7,44 (8H), 8,21 (1H), 10,55 (1H) ppm.

Ejemplo 747

Éster 2-(2-hidroxi-etil)-fenílico del ácido (E o Z)-ciano-(3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-fenilaminometilen-tiazolidin-2-iliden)-acético

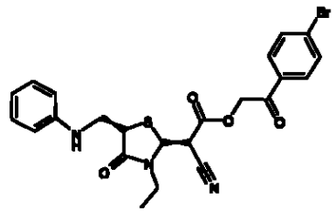


Análogamente al ejemplo 739 se obtienen a partir de 100 mg del ácido descripto en el ejemplo az) y 83,7 µl de 2-(hidroxifenil)-etanol, 32,0 mg de producto.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, colocado sobre K_2CO_3, isómero principal): δ= 1,32 (3H), 2,69 (2H), 3,61 (2H), 4,32 (2H), 4,68 (1H), 7,02 - 7,44 (9H), 8,26 (1H), 10,65 (1H) ppm.

Ejemplo 748

Éster 2-(4-brom-fenil)-2-oxo-etílico del ácido (E o Z)-[ciano-(3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-fenilaminometilen-tiazolidin-2-iliden)-acético



Se disuelven 300 mg del ácido preparado en el ejemplo az) en una mezcla de 3 ml de actona y 0,9 ml de DMSO y se mezcla con 73,8 mg de carbonato de litio y 277,6 mg de 2,4'-dibromoacetofenona. Luego de agitar durante 18 horas a 25° C, se diluye con 200 ml de acetato de etilo y se lava dos veces con 20 ml de una solución semiconcentrada de cloruro de sodio por vez. Tras secar sobre sulfato de sodio y filtrar, se concentra al vacío por evaporación. El producto

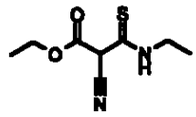
crudo obtenido se purifica por cromatografía en columna en gel de sílice y hexano / 0-40% acetato de etilo. Se obtienen de esta manera 278,4 mg del producto deseado.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, colocado sobre K_2CO_3, isómero principal): δ= 1,25 (3H), 4,26 (2H), 5,59 (2H), 7,08 (1H), 7,13 - 7,48 (4H), 7,63 - 8,05 (4H), 8,24 (1H), 10,56 (1H) ppm.

Preparación de los compuestos intermediarios, que pueden utilizarse preferentemente para obtener las tiazolidinonas de la invención:

Ejemplo a)

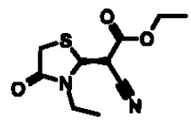
Éster etílico del ácido ciano-etiltiocarbamoil-acético



A una mezcla de 5 g de éster etílico del ácido cianoacético y 5 ml de trietilamina se agregan a 25° C 4,25 ml de isotiocianato de etilo. Posteriormente, se agita durante 6 horas a 50° C. A continuación, la mezcla de reacción se concentra por evaporación al vacío. El residuo se toma en etanol y se vierte en 150 ml de ácido clorhídrico helado 1 normal. Se agita durante 3 horas a 25° C y luego se filtra el residuo. La sustancia sólida obtenida se lava con agua. Se obtienen 7 g de producto.

Ejemplo b)

Éster etílico del ácido (E o Z)-cian-(3-etil-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-acético

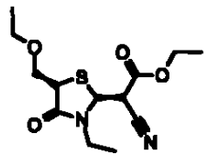


Se disuelven 7,82 g del compuesto descripto en el ejemplo a) en 100 ml de tetrahidrofurano. Se adiciona lentamente una solución de 3,9 ml de cloruro de bromoacetilo y se agita durante 8 horas a 25° C. Luego se vierte la mezcla de reacción en una solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio. Se agita una hora y posteriormente se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra por evaporación al vacío. El producto crudo obtenido se recristaliza a partir de una mezcla de acetato de etilo/éster diisopropílico. Se obtienen 7,7 g de producto.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,36 (6H); 3,70 (2H); 4,32 (4H) ppm.

Ejemplo c)

Éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-(5-(E/Z)-etoximetilen-3-etil-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-acético



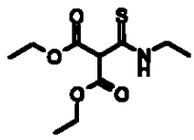
Se hierve una mezcla de 1,54 g de la sustancia descripta en el ejemplo b), 2,5 ml de ortoformiato de trietilo y 3,5 ml de anhídrido de ácido acético durante 8 horas a reflujo. Posteriormente, la mezcla de reacción se vierte en agua helada. Se agita durante 3 horas y después se filtra el

residuo. La sustancia sólida obtenida se lava con agua. Se obtienen 1,28 g de producto.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ =1,38 (9H); 4,20-4,40 (6H); 7,72 (1H) ppm.

Ejemplo d)

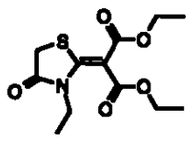
Éster dietílico del ácido 2-etiltiocarbamoil-malónico



Análogamente al ejemplo a) se obtienen a partir de 6 g de éster dietílico del ácido malónico, 5,7 ml de trietilamina y 4,9 ml de isotiocianato de etilo, 8,5 g de producto.

Ejemplo e)

Éster dietílico del ácido 2-(3-etil-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-malónico



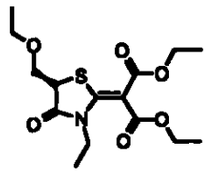
Análogamente al ejemplo b) se obtienen a partir de 12,5 g de la sustancia descripta en el ejemplo d) y 5 ml de cloruro de bromoacetilo en tetrahidrofurano, 10,2 g de producto.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,16 (3H); 1,25 (3H); 1,31 (3H); 3,66 (2H); 3,76 (2H); 4,20-4,35 (4H) ppm.

Ejemplo f)

Éster etílico del ácido 2-(5-(E/Z)-etoximetilen-3-etil-4-

oxo-tiazolidin-2-iliden)-malónico

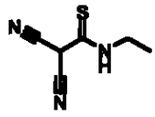


Análogamente al ejemplo c) se obtienen a partir de 1,8 g del compuesto descripto en el ejemplo e), 2,5 ml de ortoformiato de trietilo y 3,5 ml de anhídrido de ácido acético, 1,3 g de producto.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,15-1,40 (12H); 3,75 (2H); 4,20-4,45 (6H); 7,75 (1H) ppm.

Ejemplo g)

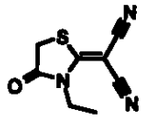
2,2-diciano-*N*-etil-tioacetamida



Análogamente al ejemplo a) se obtienen a partir de 20 g de dinitrilo del ácido malónico, 20 ml de trietilamina y 17 ml de isotiocianato de etilo, 31,8 g de producto.

Ejemplo h)

2-(3-etil-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-malononitrilo



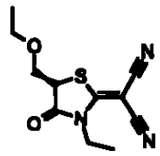
Análogamente al ejemplo b) se obtienen a partir de 8,73 g de la sustancia descripta en el ejemplo g) y 4,8 ml de cloruro de bromoacetilo en tetrahidrofurano, 8,1 g de pro-

ducto.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,36 (3H); 4,00 (2H); 4,19 (2H) ppm.

Ejemplo i)

2-(5-(E/Z)-etoximetilen-3-etil-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-malononitrilo

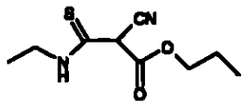


Análogamente al ejemplo c) se obtienen a partir de 3,4 g del compuesto descripto en el ejemplo h), 6,9 ml de ortoformiato de trietilo y 9,6 ml de anhídrido de ácido acético 3,4 g de producto.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,31 (3H); 1,39 (3H); 4,18-4,35 (4H); 7,81 (1H) ppm.

Ejemplo j)

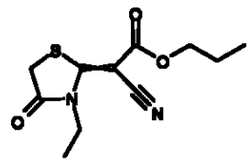
Éster propílico del ácido ciano-etiltiocarbamoil-acético



Análogamente al ejemplo a) se obtienen a partir de 3,5 g de éster propílico del ácido cianoacético, 3,5 ml de trietilamina y 2,55 ml de isotiocianato de etilo, 5,6 g de producto.

Ejemplo k)

Éster propílico del ácido (E o Z)-ciano-(3-etil-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-acético

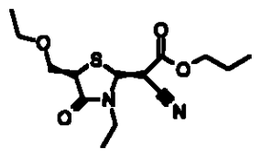


Análogamente al ejemplo b) se obtienen a partir de 7 g del compuesto descripto en 1) y 2,7 ml de cloruro de bromoacetilo en 100 ml de tetrahidrofurano, 4,95 g de producto.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,00 (3H); 1,37 (3H); 1,73 (2H); 3,69 (2H); 4,20 (2H); 4,31 (2H) ppm.

Ejemplo l)

Éster propílico del ácido (E o Z)-ciano-(5-(E/Z)-etoximetilen-3-etil-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-acético



Análogamente al ejemplo c) se obtienen a partir de 4,95 g del compuesto descripto en 2), 7,45 ml de ortoformiato de trietilo y 10 ml de anhídrido de ácido acético, 4,26 g de producto.

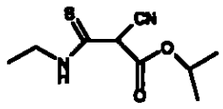
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,99 (3H); 1,30-1,45 (6H); 1,75 (2H); 4,15-4,30 (4H); 4,38 (2H); 7,71 (1H) ppm.

Ejemplo m)

359

360

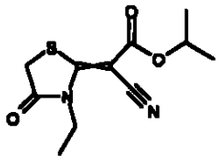
Éster isopropílico del ácido ciano-etiltiocarbamoil-acético



Análogamente al ejemplo a) se obtienen a partir de 4 g de éster isopropílico del ácido cianoacético, 4 ml de trietilamina y 3 ml de isotiocianato de etilo, 6,7 g de producto.

Ejemplo n)

Éster isopropílico del ácido (E o Z)-ciano-(3-etil-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-acético

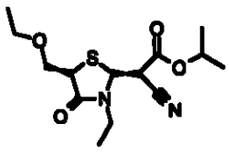


Análogamente al ejemplo b) se obtienen a partir de 6,7 g del compuesto descripto en 1) y 3,15 ml de cloruro de bromoacetilo en 100 ml de tetrahidrofurano, 6,18 g de producto.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,28-1,40 (9H); 3,70 (2H); 4,30 (2H); 5,13 (1H) ppm.

Ejemplo o)

Éster isopropílico del ácido (E o Z)-ciano-(5-(E/Z)-etoximetilen-3-etil-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-acético



360

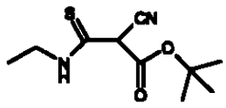
361

Análogamente al ejemplo c) se obtienen a partir de 2 g del compuesto descripto en 2), 3 ml de ortoformiato de trietilo y 4,3 ml de anhídrido de ácido acético, 1,77 g de producto.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,25-1,45 (12H); 4,23 (2H); 4,37 (2H); 5,12 (1H); 7,70 (1H) ppm.

Ejemplo p)

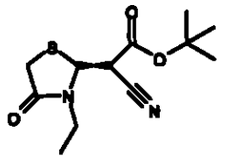
Éster ter-butílico del ácido ciano-etiltiocarbamoil-acético



Análogamente al ejemplo a) se obtienen a partir de 5 g de éster ter-butílico del ácido cianoacético, 5,6 ml de trietilamina y 5 ml de isotiocianato de etilo, 8 g de producto.

Ejemplo q)

Éster ter-butílico del ácido (E o Z)-ciano-(3-etil-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-acético

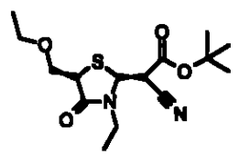


Análogamente al ejemplo b) se obtienen a partir de 9,8 g del compuesto descripto en 1) y 3,6 ml de cloruro de bromoacetilo en 150 ml de tetrahidrofurano, 7,1 g de producto.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,32 (3H); 1,55 (9H); 3,68 (2H); 4,30 (2H) ppm.

Ejemplo r)

Éster ter-butílico del ácido (E o Z)-ciano-(5-(E/Z)-etoximetilen-3-etil-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-acético

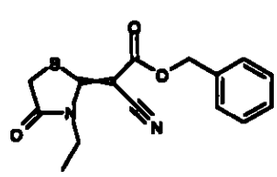


Análogamente al ejemplo c) se obtienen a partir de 6,16 g del compuesto descripto en 2) , 8,8 ml de ortoformiato de trietilo y 12,6 ml de anhídrido de ácido acético, 4,6 g de producto.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,30-1,45 (6H); 1,55 (9H); 4,24 (2H); 4,35 (2H); 7,69 (1H) ppm.

Ejemplo s)

Éster bencílico del ácido (E o Z)-ciano-(3-etil-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-acético



A una solución de 0,4 g de hidruro de sodio (al 60 %) en 5 ml de dimetilformamida se agrega a 0° C una solución de 1,75 g de éster bencílico del ácido cianoacético en 10 ml de dimetilformamida. Se agita durante 10 minutos a 0° C y luego se agrega una solución de 876 µl de isotiocianato de etilo

362

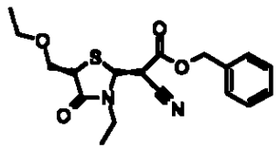
363

en 5 ml de dimetilformamida. Posteriormente, se agita durante 2 horas a 25° C. Posteriormente se adiciona a 0° C una solución de 1 ml de cloruro de bromoacetilo en 5 ml de dimetilformamida y se agita durante 15 horas a 25° C. Posteriormente, la mezcla de reacción se vierte en solución saturada de carbonato ácido de sodio. Se extrae con diclorometano, se lava la fase orgánica con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra por evaporación al vacío. El producto crudo se purifica por cromatografía en columna en gel de sílice con una mezcla de hexano/acetato de etilo. Se obtienen 1,1 g de producto.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,35 (3H); 3,70 (2H); 4,30 (2H); 5,31 (2H), 7,30-7,48 (5H) ppm.

Ejemplo t)

Éster bencílico del ácido (E o Z)-ciano-(5-(E/Z)-etoximetilen-3-etil-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-acético



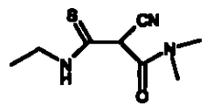
Análogamente al ejemplo c) se obtienen a partir de 11 g del compuesto descripto en 1), 1,49 ml de ortoformiato de trietilo y 2,1 ml de anhídrido de ácido acético, 1,26 g de producto.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,30-1,45 (6H); 4,25 (2H); 4,38

(2H); 5,29 (2H); 7,30-7,48 (5H), 7,72 (1H) ppm.

Ejemplo u)

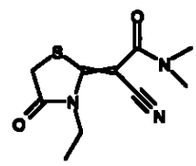
2-ciano-2-etiltiocarbamoil-*N*,*N*-dimetil-acetamida



Análogamente al ejemplo a) se obtienen a partir de 3 g de N,N-dimetilcianoacetamida, 4 ml de trietilamina y 2,8 ml de isotiocianato de etilo, 3,3 g de producto.

Ejemplo v)

2-(E o Z)-ciano-2-(3-etil-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-*N*,*N*-dimetil-acetamida

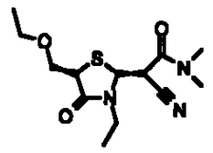


Análogamente al ejemplo b) se obtienen a partir de 2,3 g del compuesto descripto en 1) de y 1,54 ml de cloruro de bromoacetilo en 70 ml de tetrahidrofurano, 1,77 g de producto.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,33 (3H); 3,05-3,20 (6H); 3,70 (2H); 4,24 (2H) ppm.

Ejemplo w)

2-(E o Z)-ciano-2-(5-(E/Z)-etoximetilen-3-etil-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-N,N-dimetil-acetamida

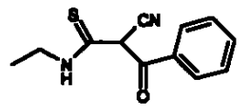


Análogamente al ejemplo c) se obtienen a partir de 1,77 g del compuesto descripto en 2), 2,83 ml de ortoformiato de trietilo y 4,05 ml de anhídrido de ácido acético, 1,65 g de producto.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,30-1,40 (6H); 3,05-3,15 (6H); 4,20 (2H); 4,31 (2H); 7,63 (1H) ppm.

Ejemplo x)

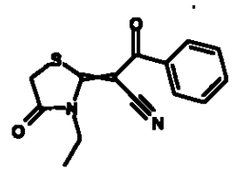
2-ciano-N-etil-3-oxo-3-fenil-tiopropionamida



Análogamente al ejemplo a) se obtienen a partir de 1,5 g de benzoilacetonitrilo, 1,6 ml de trietilamina y 1,45 ml de isotiocianato de etilo, 2,24 g de producto.

Ejemplo y)

2-(E o Z)-(3-etil-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-3-oxo-3-fenil-propionitrilo



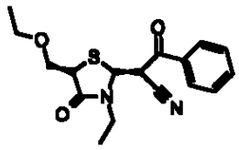
Análogamente al ejemplo b) se obtienen a partir de 2,24

g del compuesto descripto en 1) de y 1,29 ml de cloruro de bromoacetilo en 50 ml de tetrahidrofurano, 1,82 g de producto.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,43 (3H); 3,71 (2H); 4,43 (2H); 7,48- 7,60 (3H); 7,80-7,88 (2H) ppm.

Ejemplo z)

2-(E o Z)-(5-(E/Z)-etoximetilen-3-etil-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-3-oxo-3-fenil-propionitrilo

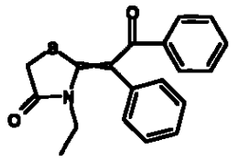


Análogamente al ejemplo c) se obtienen a partir de 1,8 g del compuesto descripto en 2), 2,52 ml de ortoformiato de trietilo y 3,63 ml de anhídrido de ácido acético, 1,46 g de producto.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,38-1,50 (6H); 4,31 (2H); 4,49 (2H); 7,40-7,58 (3H); 7,80-7,88 (3H) ppm.

Ejemplo aa)

3-etil-2-(E o Z)-(2-oxo-1,2-difenil-etiliden)-tiazolidin-4-ona



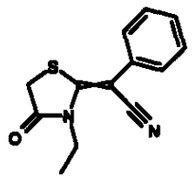
A una solución de 0,4 g de hidruro de sodio (al 60 %) en 5 ml de dimetilformamida se agrega a 0° C una solución de

1,96 g de bencilfenilcetona en 10 ml de dimetilformamida. Se agita durante 10 minutos a 0° C y luego se agrega una solución de 876 µl de isotiocianato de etilo en 5 ml de dimetilformamida. Posteriormente, se agita durante 2 horas a 25° C. Se agrega entonces a 0° C una solución de 1 ml de cloruro de bromoacetilo en 5 ml de dimetilformamida y se agita durante 15 horas a 25° C. Posteriormente, la mezcla de reacción se vierte en solución saturada de carbonato ácido de sodio. Se extrae con diclorometano, se lava la fase orgánica con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra por evaporación al vacío. El producto crudo se purifica por cromatografía en columna en gel de sílice con una mezcla de hexano/acetato de etilo. Se obtienen 1,24 g de producto.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,74 (3H); 3,25 (2H); 3,70 (2H); 7,10-7,30 (10H) ppm.

Ejemplo ab)

(E o Z)-(3-etil-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-fenil-acetonitrilo



A una solución de 0,4 g de hidruro de sodio (al 60 %) en 5 ml de dimetilformamida se agrega a 0° C una solución de 1,15 g de cianuro de bencilo en 10 ml de dimetilformamida.

367

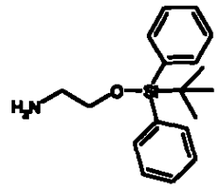
368

Se agita durante 10 minutos a 0° C y luego se agrega una solución de 876 µl de isotiocianato de etilo en 5 ml de dimetilformamida. Posteriormente, se agita durante 2 horas a 25° C. Después se adiciona a 0° C una solución de 1 ml de cloruro de bromoacetilo en 5 ml de dimetilformamida y se agita durante 15 horas a 25° C. Posteriormente, la mezcla de reacción se vierte en solución saturada de carbonato ácido de sodio. Se extrae con diclorometano, se lava la fase orgánica con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra por evaporación al vacío. El producto crudo se purifica por cromatografía en columna en gel de sílice con una mezcla de hexano/acetato de etilo. Se obtienen 1,4 g de producto.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,45 (3H); 3,71 (2H); 4,30 (2H); 7,30-7,50 (5H) ppm.

Ejemplo ac)

2-(ter-butil-difenil-silaniloxi)-etilamina

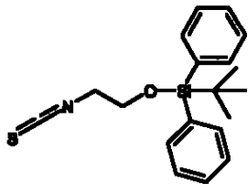


A una solución de 15 ml de 2-aminoetanol en 150 ml de N,N-dimetilformamida se agregan a 0° C 34 g de imidazol y 78 ml de difenilsililcloruro de ter-butilo. Se agita durante 16 horas a 25° C. Posteriormente, la mezcla de reacción se

vierte en una solución saturada helada de carbonato ácido de sodio. Se extrae con acetato de etilo, se lava la fase orgánica con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra por evaporación al vacío. El producto crudo se purifica por cromatografía en columna en gel de sílice con una mezcla de hexano/acetato de etilo. Se obtienen 45,4 g de producto.

Ejemplo ad)

ter-butil-(2-isotiociano-etoxi)-difenilsilano



A una solución de 18,7 g del compuesto descripto en 1) en 250 ml de tetrahidrofurano se agrega a 0° C lentamente una solución de 5,23 ml de tiofosgeno en 50 ml de tetrahidrofurano. Posteriormente, se agita durante 1,5 horas a 25° C. Posteriormente, la mezcla de reacción se vierte en agua helada. Se extrae con acetato de etilo, se lava la fase orgánica con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra por evaporación al vacío. El producto crudo se purifica por cromatografía en columna en gel de sílice con una mezcla de hexano/acetato de etilo. Se obtienen 7,9 g de producto.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,08 (9H); 3,58 (2H); 3,79 (2H);

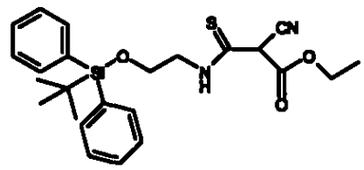
369

370

7,38-7,48 (6H); 7,65-7,70 (4H) ppm.

Ejemplo ae)

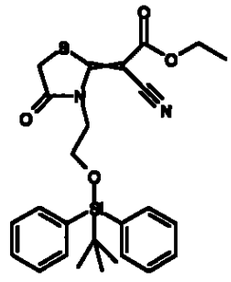
Éster etílico del ácido [2-(ter-butil-difenil-silaniloxi)-etiltiocarbamoil]-cianoacético



A una solución de 2,53 ml de éster etílico del ácido cianoacético y 3,5 ml de trietilamina se agregan 8,9 g del compuesto preparado en 2) en 2 ml de tetrahidrofurano. Se agita durante 16 horas a 75° C. Posteriormente, se concentra por evaporación al vacío. El residuo se toma en etanol y se vierte en ácido clorhídrico helado 2 N. Se agita durante una hora a 25° C y se extrae luego con diclorometano. La fase orgánica se lava con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra por evaporación al vacío. Se obtienen 10,7 g de producto.

Ejemplo af)

Éster etílico del ácido (E o Z)-{3-[2-(ter-butil-difenil-silaniloxi)-etil]-4-oxo-tiazolidin-2-iliden}-cianoacético

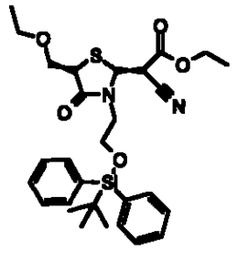


A una solución de 10,7 g del compuesto descripto en 3) en 250 ml de tetrahidrofurano se agrega lentamente una solución de 2,2 ml de cloruro de bromoacetilo en 20 ml de tetrahidrofurano. Se agita durante 5 horas a 25° C y luego se vierte la mezcla de reacción en una solución saturada de carbonato ácido de sodio. Se agita durante una hora y luego se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra por evaporación al vacío. El producto crudo se purifica por cromatografía en columna en gel de sílice con una mezcla de hexano/acetato de etilo. Se obtienen 6,87 g de producto.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,97-1,05 (9H); 1,34 (3H); 3,59 (2H); 3,95 (2H); 4,29 (2H); 4,58 (2H); 7,30-7,48 (6H); 7,55-7,65 (4H) ppm.

Ejemplo ag)

Éster etílico del ácido (E o Z)-{3-[2-(ter-butil-difenil-silaniloxi)-etil]-5-(E/Z)-etoximetilen-4-oxo-tiazolidin-2-iliden}-cianoacético



Análogamente al ejemplo c) se obtienen a partir de 2 g

371-

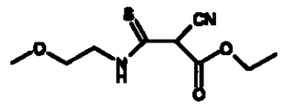
372

del compuesto descripto en 4), 1,57 ml de ortoformiato de trietilo y 2,2 ml de anhídrido de ácido acético, 2,0 g de producto.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,95-1,00 (9H); 1,30-1,48 (6H); 3,93 (2H); 4,22-4,35 (4H); 4,62 (2H); 7,30-7,45 (6H); 7,55-7,62 (4H); 7,68 (1H) ppm.

Ejemplo ah)

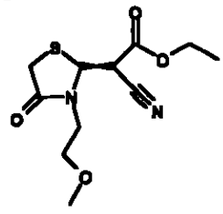
Éster etílico del ácido ciano-(2-metoxi-etiltiocarbamoil)-acético



Análogamente al ejemplo a) se obtienen a partir de 1 g de éster etílico del ácido cianoacético, 1 ml de trietilamina y 1,14 g de 2-metoxiisotiocianato de etilo, 1,49 g de producto.

Ejemplo ai)

Éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-[3-(2-metoxi-etil)-4-oxo-tiazolidin-2-iliden]-acético

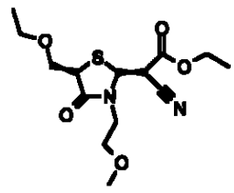


Análogamente al ejemplo b) se obtienen a partir de 1,49 g del compuesto descripto en 1) de y 645 µl de cloruro de bromoacetilo en 7 ml de tetrahidrofurano, 940 mg de produc-

to. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,35 (3H); 3,35 (3H); 3,69 (2H); 3,74 (2H); 4,30 (2H); 4,56 (2H) ppm.

Ejemplo aj)

Éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-[5-(E/Z)-etoximetilen-3-(2-metoxi-etil)-4-oxo-tiazolidin-2-iliden]-acético

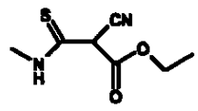


Análogamente al ejemplo c) se obtienen a partir de 940 mg del compuesto descripto en 2), 1,3 ml de ortoformiato de trietilo y 1,8 ml de anhídrido de ácido acético, 675 mg de producto.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,32-1,42 (6H); 3,33 (3H); 3,70 (2H); 4,20-4,35 (4H); 4,59 (2H) 7,72 (1H) ppm.

Ejemplo ak)

Éster etílico del ácido ciano-metiltiocarbamoil-acético

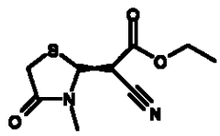


Análogamente al ejemplo a) se obtienen a partir de 5 g de éster propílico del ácido cianoacético, 5 ml de trietilamina y 3,6 g de misotiocianato de etilo, 6 g de producto.

Ejemplo al)

Éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-(3-metil-4-oxo-

tiazolidin-2-iliden)-acético

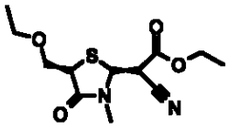


Análogamente al ejemplo b) se obtienen a partir de 4,95 g del compuesto descripto en 1) y 2,7 ml de cloruro de bromoacetilo en 100 ml de tetrahidrofurano, 4,35 g de producto.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,35 (3H); 3,70 (3H); 3,73 (2H); 4,32 (2H) ppm.

Ejemplo am)

Éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-(5-(E/Z)-etoximetilen-3-metil-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-acético



Análogamente al ejemplo c) se obtienen a partir de 4,33 g del compuesto descripto en 2), 7,4 ml de ortoformiato de trietilo y 10 ml de anhídrido de ácido acético, 3,5 g de producto.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,32-1,42 (6H); 3,72 (3H); 4,20-4,38 (2H); 7,71 (1H) ppm.

Ejemplo an)

isotiocianato-ciclobutano



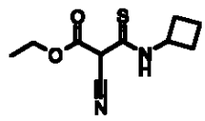
Se colocan 2,0 g de ciclobutilamina en 50 mL de THF, se

mezclan a 0° C con 2,3 mL de tiofosgeno y se agita durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcla con solución de bicarbonato de sodio y se extrae con acetato de etilo. Tras eliminar el solvente, se obtienen 3 g del compuesto que figura en el título como producto crudo.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,63-1,93 (2H); 2,15-2,50 (4H); 4,05 (1H) ppm.

Ejemplo ao)

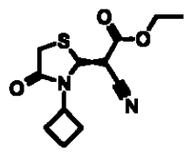
Éster etílico del ácido ciano-ciclobutiltiocarbamoil-acético



Análogamente al ejemplo a) se obtienen a partir de 2,7 g de éster etílico del ácido cianoacético, 4,3 ml de trietilamina y 3,0 g del compuesto descripto en el ejemplo an) tras purificar por cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol 80:20) 2,6 g del compuesto que figura en el título.

Ejemplo ap)

Éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-(3-ciclobutil-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-acético



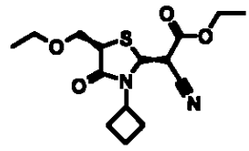
Análogamente al ejemplo b) se obtienen a partir de 2,0

g del compuesto descripto en el ejemplo ao), y 1,1 ml de cloruro de bromoacetilo en tetrahidrofurano tras recristalizar a partir de etanol, 340 mg del compuesto que figura en el título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,35 (3H); 1,70-1,95 (2H); 2,40-2,52 (2H); 2,70-2,90 (2H); 3,65 (2H); 4,30 (2H); 5,10 (1H) ppm.

Ejemplo aq)

Éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-(3-ciclobutil-5-(E o Z)-etoximetilen-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-acético

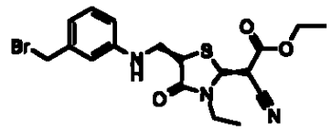


Análogamente al ejemplo c) se obtienen a partir de 450 mg del compuesto descripto en el ejemplo ap), 0,66 ml de ortoformiato de trietilo y 0,93 ml de anhídrido de ácido acético tras recristalizar a partir de etanol, 434 g del compuesto que figura en el título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,30-1,45 (6H); 1,70-1,98 (2H); 2,35-2,52 (2H); 2,80-3,00 (2H); 4,15-4,38 (4H); 5,20 (1H); 7,65 (1H) ppm.

Ejemplo ar)

Éster etílico del ácido (E o Z)-{5-(E/Z)-[(3-bromometil-fenilamino)-metilen]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-2-iliden}-cianoacético

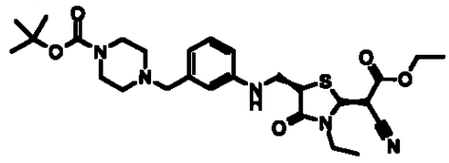


Se disuelven 752 mg del compuesto descripto en el ejemplo 60), 2,70 g de trifenilfosfina y 2,66 g de tetrabromuro de carbono en 100 ml de THF y se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcla con agua y se extrae con acetato de etilo. Tras purificar por cromatografía en gel de sílice se obtienen 685 mg del compuesto que figura en el título como mezcla isomérica 5-(E/Z) dependiente del pH.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, colocado sobre K_2CO_3, isómero principal): δ = 1,18-1,35 (6H); 4,18-4,32 (4H); 4,78 (2H); 7,16 (1H); 7,25-7,41 (2H); 7,45 (1H); 8,20 (1H); 10,60 (1H) ppm.

Ejemplo as)

Éster ter-butílico del ácido 4-(3-{[2-((E o Z)-ciano-etoxicarbonil-metilen)-3-etil-4-oxo-tiazolidin-5-(E/Z)-ilidenmetil]-amino}-bencil)-piperazin-1-carboxílico



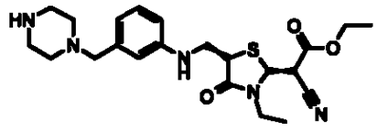
Análogamente al ejemplo 225) se obtienen a partir de 750 mg del compuesto descripto en el ejemplo ar), 700 mg de carbonato de potasio y 480 mg de 1-ter-butiloxicarbonilpiperazina en 50 ml de DMF, tras purificar por cromato-

grafía en gel de sílice, 680 mg del compuesto que figura en el título como mezcla isomérica 5-(E/Z) dependiente del pH.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, colocado sobre K_2CO_3, isómero principal): δ = 1,16-1,32 (6H); 1,40 (9H); 2,21-2,40 (4H); 3,21-3,45 (4H); 3,46 (2H); 4,15-4,33 (4H); 7,04 (1H); 7,16-7,47 (3H); 8,20 (1H); 10,56 (1H) ppm.

Ejemplo at)

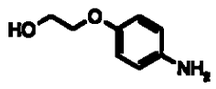
Éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-{3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-[(3-piperazin-1-il-metil-fenilamino)-metilen]-tiazolidin-2-iliden}-acético



Se mezclan 680 mg del compuesto descripto en el ejemplo as) en 20 ml de diclorometano con 10 ml de ácido trifluoroacético y se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. El solvente se destila en el evaporador rotativo, y se obtienen 850 mg del compuesto que figura en el título como mezcla isomérica 5-(E/Z) dependiente del pH como producto crudo.

Ejemplo au)

2-(4-amino-fenoxi)-etanol



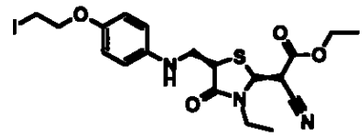
Se disuelven 2 g de 2-(4-nitrofenoxi)etanol en 80 ml de THF, se mezclan con una suspensión de 420 mg de paladio so-

bre carbón en etanol y se hidrogena durante la noche a temperatura ambiente a presión normal. La mezcla de reacción se filtra sobre celita y tras destilar el solvente en el evaporador rotativo, se obtienen 1,6 g del compuesto que figura en el título como producto crudo.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 3,00-3,70 (3H); 3,85-3,95 (2H); 3,95-4,08 (2H); 6,55-6,70 (2H); 6,70-6,84 (2H) ppm.

Ejemplo av)

Éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-(3-etil-5-(E/Z)-{[4-(2-iodo-etoxi)-fenilamino]-metilen}-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-acético



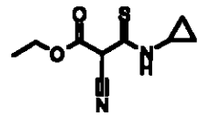
Se disuelven 560 mg del compuesto descripto en el ejemplo 219), 440 mg de trifenilfosfina y 144 mg de imidazol en 50 ml de THF, se mezclan de a porciones con 426 mg de yodo y se agita durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcla con agua y se extrae con acetato de etilo. Tras purificar por cromatografía en gel de sílice se obtienen 550 mg del compuesto que figura en el título como mezcla isomérica 5-(E/Z) dependiente del pH.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, colocado sobre K_2CO_3, isómero principal): δ = 1,18-1,32 (6H); 3,51 (2H); 4,18-4,30 (6H); 6,98

(2H); 7,27 (2H); 8,13 (1H); 10,50 (1H) ppm.

Ejemplo aw)

Éster etílico del ácido ciano-ciclopropiltiocarbamoil-acético

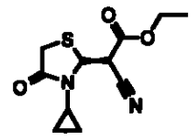


Se agitan 4,85 ml de éster etílico del ácido cianoacético, 5,24 ml de trietilamina y 5,0 g de isotiocianato de ciclopropilo durante la noche a 50° C. La mezcla de reacción obtenida se diluye con 10 ml de EtOH y se vierte lentamente en 220 ml de HCl 1 M. Se agita durante 2 horas. El precipitado formado se extrae y se lava con agua. La sustancia sólida se disuelve en diclorometano y se lava con solución saturada acuosa de cloruro de sodio. Se seca la fase orgánica se seca ($MgSO_4$) y se libera el producto del solvente. Se obtuvieron 6,9 g del producto.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,78 (2H), 0,94 (2H), 1,29 (3H), 2,73 (1H), 4,18 (2H), 4,89 (1H), 11,18 (1H) ppm.

Ejemplo ax)

Éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-(3-ciclopropil-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-acético



Análogamente al ejemplo b) se obtienen a partir de 6,9

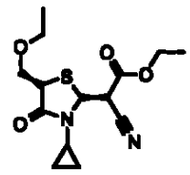
380
381

g del compuesto descripto en el ejemplo ia), y 3,3 ml de cloruro de bromoacetilo en 210 ml de tetrahidrofurano tras recristalizar a partir de éter dietílico/hexano, 6,2 g de producto.

MS (CI/NH_3) m/z = 270 $(M+H_2O)^+$

Ejemplo ai)

Éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-(3-ciclopropil-5-(E o Z)-etoxi-metilen-4-oxo-tiazolidin-2-(Z)-iliden)-acético

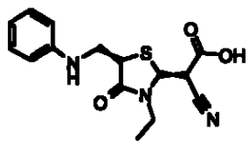


Análogamente al ejemplo c) se obtienen a partir de 6,22 g del compuesto descripto en el ejemplo ib), 9,61 ml de ortoformiato de trietilo y 13,46 ml de anhídrido de ácido acético tras agitar con éter dietílico, 4,22 g de producto.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,10 (2H), 1,37 (6H), 1,90 (2H), 3,12 (1H), 4,21 (2H), 4,31 (2H), 7,65 (1H) ppm.

Ejemplo az)

Ácido (E o Z)-[ciano-(3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-fenilaminometilen-tiazolidin-2-iliden)-acético



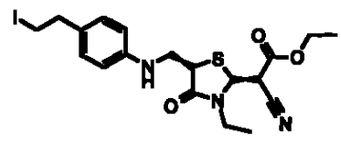
384
382

etanólica de hidróxido de potasio y finalmente se agita durante 18 horas a 25° C. Se diluye con 150 ml de agua, se acidifica con ácido sulfúrico 1 N a un valor de pH = 2, se absorbe la sustancia sólida sobre una frita y se seca al vacío a 70° C. El producto obtenido de esta manera puede aplicarse sin otra purificación en la siguiente etapa.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, colocado sobre K_2CO_3, isómero principal): δ= 1,23 (3H), 4,25 (2H), 7,08 (1H), 7,27 - 7,42 (4H), 8,14 (1H), 10,42 (1H), 13,05 (1H) ppm.

Ejemplo ba)

Éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-(3-etil-5-(E/Z)-{[4-(2-iodo-etil)-fenilamino]-metilen}-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-acético



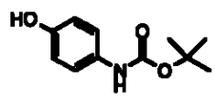
Análogamente al ejemplo av) se obtienen a partir de 1,0 g del compuesto descripto en el ejemplo 459), 817 mg de trifenilfosfina, 267 mg de imidazol y 793 mg de yodo, tras purificar por cromatografía en gel de sílice, 1,06 g del compuesto que figura en el título como mezcla isomérica 5-(E/Z) dependiente del pH.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, colocado sobre K_2CO_3, isómero principal): δ = 1,19-1,32 (6H); 3,10 (2H); 3,46 (2H); 4,17-4,32 (4H); 7,20-7,31 (4H); 8,20 (1H); 10,51 (1H) ppm.

382
383

Ejemplo bb)

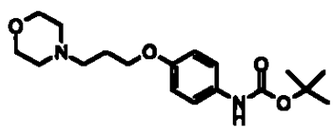
Éster ter-butílico del ácido (4-hidroxifenil)-carboxílico



Se disuelven 3 g de 4-aminofenol en 50 ml de diclorometano y se mezclan a 0° C con 15 ml de diisopropilamina y 6,6 g de dicarbonato de di-ter-butilo y se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. Luego de una elaboración acuosa y recristalización a partir de acetato de etilo/hexano se obtienen 1,06 g del compuesto que figura en el título.

Ejemplo bc)

Éster ter-butílico del ácido [4-(3-morfolin-4-il-propoxi)-fenil]-carboxílico



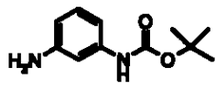
Se disuelven 89 mg del compuesto descripto en el ejemplo bb) en 4 ml de butanona y se mezclan con 130 ml de carbonato de potasio, 35 mg de yoduro de tetrabutilamonio y 100 µl de 4-(3-cloro-propil)-morfolina y se agita durante 4 horas a reflujo. Luego de una elaboración acuosa y purificación por cromatografía en gel de sílice, se obtienen 160 mg del compuesto que figura en el título.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ = 1,46 (9H); 1,85 (2H); 2,28-2,45

(6H); 3,56 (4H); 3,93 (2H); 6,81 (2H); 7,31 (2H); 9,10 (1H) ppm.

Ejemplo bd)

Éster ter-butílico del ácido (3-amino-fenil)-carboxílico

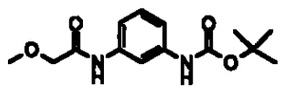


Se disuelven 5 g de 1,3-fenilendiamina en 50 ml de diclorometano y se mezclan a 0° C con 24 ml de diisopropilamina y 10,8 g de dicarbonato de di-ter-butilo y se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. Luego de una elaboración acuosa y recristalización a partir de acetato de etilo/hexano se obtienen 4,74 g del compuesto que figura en el título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,50 (9H); 3,68 (2H); 6,35 (1H); 6,40 (1H); 6,52 (1H); 6,96 (1H); 7,04 (1H) ppm.

Ejemplo be)

Éster ter-butílico del ácido [3-(2-metoxi-acetilamino)-fenil]-carboxílico



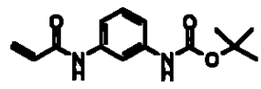
Se disuelven 200 mg del compuesto descripto en el ejemplo bd) en 10 ml de tetrahidrofurano y se mezclan con 400 µl de trietilamina y 136 µl de metoxi-cloruro de acetilo y se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. Luego de una elaboración acuosa y purificación por cromatografía en gel

de sílice, se obtienen 75 mg del compuesto que figura en el título.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ = 1,45 (9H); 3,32 (3H); 3,95 (2H); 7,06 (1H); 7,15 (1H); 7,28 (1H); 7,83 (1H); 9,34 (1H); 9,70 (1H) ppm.

Ejemplo bf)

Éster ter-butílico del ácido (3-acriloilamino-fenil)-carboxílico



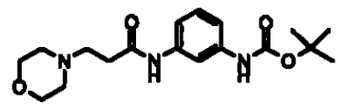
Se disuelven 300 mg del compuesto descripto en el ejemplo bd) en 10 ml de tetrahidrofurano y se mezclan con 400 µl de trietilamina y 156 µl de cloruro de ácido acrílico y se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. Luego de una elaboración acuosa y purificación por cromatografía en gel de sílice, se obtienen 290 mg del compuesto que figura en el título.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ = 1,49 (9H); 5,73 (1H); 6,24 (1H); 6,45 (1H); 7,05 (1H); 7,16 (1H); 7,40 (1H); 7,84 (1H); 9,47 (1H); 10,10 (1H) ppm.

Ejemplo bg)

Éster ter-butílico del ácido [3-(3-morfolin-4-il-propionilamino)-fenil]-carboxílico

385
386

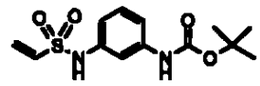


Se disuelven 100 mg del compuesto descripto en el ejemplo bf) en 3 ml de tetrahidrofurano y se mezclan con 158 µl de trietilamina y 50 µl de morfolina y se agita durante 4 horas a reflujo. Luego de una elaboración acuosa y purificación por cromatografía en gel de sílice, se obtienen 92 mg del compuesto que figura en el título.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ = 1,47 (9H); 2,33-2,49 (6H); 2,60 (2H); 3,58 (4H); 7,03 (1H); 7,13 (1H); 7,30 (1H); 7,74 (1H); 9,34 (1H); 10,01 (1H) ppm.

Ejemplo bh)

Éster ter-butílico del ácido (3-etensulfonilamino-fenil)-carboxílico



Se disuelven 640 mg del compuesto descripto en el ejemplo bd) en 10 ml de tetrahidrofurano y se mezclan con 1,3 ml de trietilamina y 430 µl de cloruro del ácido 2-cloroetansulfónico y se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. Luego de una elaboración acuosa y purificación por cromatografía en gel de sílice, se obtienen 550 mg del compuesto que figura en el título.

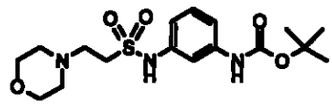
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ = 1,46 (9H); 6,04 (1H); 6,11 (1H);

386
387

6,65-6,80 (2H); 7,12 (2H); 7,40 (1H); 9,38 (1H); 9,91 (1H) ppm.

Ejemplo bi)

Éster ter-butílico del ácido [3-(2-morfolin-4-il-etansulfonilamino)-fenil]-carboxílico



Se disuelven 100 mg del compuesto descripto en el ejemplo bh) en 3 ml de tetrahidrofurano y se mezclan con 139 µl de trietilamina y 44 µl de morfolina y se agita durante 12 horas a reflujo. Luego de una elaboración acuosa y purificación por cromatografía en gel de sílice, se obtienen 52 mg del compuesto que figura en el título.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ = 1,46 (9H); 2,30 4H); 2,55 (2H); 3,21 (2H); 3,48 (4H); 6,78 (1H); 7,04-7,19 (2H); 7,40 (1H); 9,33 (1H); 9,73 (1H) ppm.

Los ejemplos que figuran a continuación describen el efecto biológico de los compuestos de la invención:

Prueba enzimática de PLK

Se purificó Plk-1 recombinante humana (6 x His) de células de insectos infectadas por baculovirus (Hi5).

Se incuban 10 ng de enzima PLK (purificada, preparada de modo recombinante) durante 90 minutos a temperatura ambiente con caseína biotinilada y 33P-γ-ATP como sustrato en

un volumen de 15 µl en placas de microtitulación "Greiner Small Volume" de 384 cavidades (concentración final en el buffer: 660 ng/ml de PLK; 0,7 µM de caseína, 0,5 µM de ATP incl. 400 nCi/ml de 33P-γ-ATP; 10 mM de $MgCl_2$, 1 mM de $MnCl_2$; 0,01% de NP40; 1 mM de DTT, inhibidores de proteasa; 0,1 mM de Na_2VO_3 en 50 mM de HEPES pH 7,5). Para finalizar la reacción, se agregan 5 µl de una solución de detención (500 µM de ATP; 500 mM de EDTA; 1 % de tritón X100; 100 mg/ml de perlas de SPA recubiertas con estreptavidina en PBS). Luego de cerrar la placa de microtitulación con una lámina, se sedimentan las perlas por centrifugación (10 min, 1500 rpm). La incorporación de 33P-γ-ATP en caseína se determina como magnitud de la actividad enzimática por medio del conteo ß. La magnitud de la actividad inhibidora se toma como referencia respecto del control de un solvente (= actividad enzimática no inhibida = 0 % de inhibición) y el valor medio de varias preparaciones que contenían 300 µM de wortmanina (= actividad enzimática totalmente inhibida = 100 % de inhibición).

Las sustancias de ensayo se aplican en diversas concentraciones (0 µM, así como en el rango de 0,01 - 30 µM). La concentración final del solvente dimetilsulfóxido es, en todas las preparaciones, del 1,5 %.

Ensayo proliferativo

Se colocaron en placas de multititulación de 96 cavida-

des células tumorales de mama MaTu humanas cultivadas con una densidad de 5000 células/punto de medición en 200 µl del correspondiente medio de crecimiento. A las 24 horas se colorearon las células de una placa (placa de punto cero) con cristal violeta (véase más abajo), mientras que el medio de las otras placas se reemplazó por un medio de cultivo nuevo (200 µl), al que se habían agregado las sustancias de ensayo en diversas concentraciones (0 µM, así como en el rango de 0,01 - 30 µM; la concentración final del solvente dimetilsulfóxido era del 0,5 %). Las células se incubaron durante 4 días en presencia de las sustancias de ensayo. La proliferación celular se determinó por medio de la coloración de las células con cristal violeta: las células se fijaron por medio del agregado de 20 µl/punto de medición de una solución de glutaraldehído al 11 % durante 15 min a temperatura ambiente. Luego de lavar tres veces las células fijadas con agua, las placas se secaron a temperatura ambiente. Las células se colorearon agregando 100 µl/punto de medición de una solución de cristal violeta al 0,1 % (pH por agregado de ácido acético regulado en pH 3). Tras lavar tres veces las células coloreadas con agua, las placas se secaron a temperatura ambiente. El colorante se disolvió agregando 100 µl/punto de medición de una solución de ácido acético al 10 %. La extinción se determinó fotométricamente a una densidad de onda de 595 nm. La modificación porcentual del crecimien-

to celular se calculó por normalización de los valores de medición a los valores de extinción de la placa de punto cero (= 0 %) y la extinción de las células no tratadas (0 µM) (= 100 %).

Los resultados de ambas pruebas están detallados en la siguiente tabla:

Compuesto N°	Inhibición PLK-1 IC_{50} [nM]	Inhibición de la proliferación de las células tumorales (MaTu) IC_{50} [µM]
10	200	4
11	400	15
12	100	2
21	230	
22	510	
24	230	
26	6300	
28	2300	
30	250	
31	1900	
32	1700	
33	420	
35	2800	
36	1800	

37	3500	
38	3000	
39	5900	
40	1700	
45	680	
47	410	
48	270	
50	240	
52	260	
53	460	
55	1500	
56	2200	
58	270	
59	180	
60	290	

Descripción de la figura

La Fig. 1 muestra la función de Plk-1.

Aquí significan:

1. Ingreso en la mitosis: Plk-1 activa CDC25 C. Esto conduce a la activación del complejo de CDK/ciclina B y transfiere la célula de G2 al estado M.

2. Puesta en marcha de la mitosis: Plk-1 desempeña un papel importante durante la citoquinesis, en especial en la formación del huso bipolar y la separación cromosómica du-

391
392

rante la fase mitótica tardía. También se requiere la Plk-1 durante la maduración centromosómica y se une a los llamados 'motores de quinesina'.

3. Finalización de la mitosis: Plk-1 activa el complejo APC/C (anaphase promoting of complex/cyclosome; Kotani et al. 1998). APC/C cataliza como enzima E3 la poliubiquitinación de sustratos específicos como, p.ej., la ciclina B. Tal ubiquitinación de proteínas lleva, finalmente, a su degradación en proteasomas. Esto, a su vez, conduce a una reducción de los reguladores del ciclo celular por debajo de un valor crítico y a la salida de la fase mitótica hacia el llamado estado celular G1 (paso M→G1).

Siguen las reivindicaciones en la hoja número doscientos cuarenta y cinco.

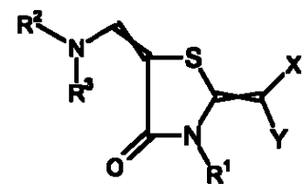
390

393

Continuación de la hoja número doscientos cuarenta y cuatro

Reivindicaciones

1. Compuestos de la fórmula general I



(I),

donde

X e Y son iguales o diferentes y son hidrógeno, arilo, ciano, cicloalquilo C_3-C_6 o el grupo $-COOR^6$, $-CONR^{15}-(CH_2)_n-R^{25}$, $-COOR^{25}$, $-CONR^{15}R^{16}$ o $-COR^{13}$,

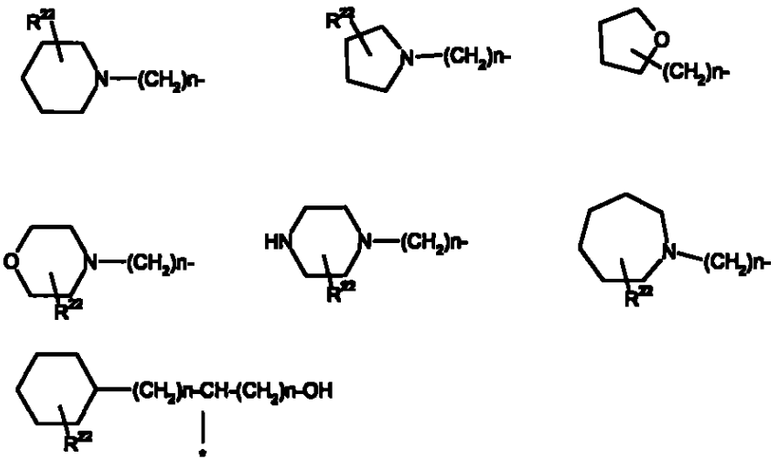
R^1, R^{11}, R^{12}

R^{15}, R^{16}

R^{19} y R^{20} son iguales o diferentes y son hidrógeno, alquilo C_1-C_{10}, alquenilo C_2-C_{10}, alquinilo C_2-C_{10}, $(COOR^{14})-(CH_2)_n-$, (cicloalquil C_3-C_6)-alquileno C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_6, fenilsulfonilo, fenilcicloalquilo C_3-C_6, alcanoilo C_1-C_{10}, alcoxi C_1-C_6-alquileno C_1-C_6, alcoxicarbonil C_1-C_4-alquileno C_1-C_4, hidroxi-alquileno C_1-C_4, alquil C_1-C_6-O-$Si(fenil)_2$-alquilo C_1-C_6, o el grupo $COOR^{14}$, $-COR^{13}$, $-SO_2R^{18}$, $-(CH_2)_n-NR^{15}R^{16}$ o $-(CH_2)_n-C(CH_3)_q-(CH_2)_nNR^{15}R^{16}$ o $-NR^{11}R^{12}$, o

393

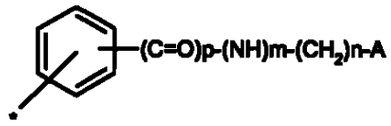
394

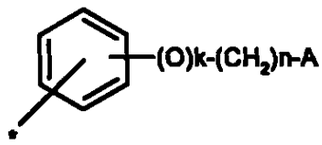


o son arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril-alquileno C_1-C_4, heteroaril-alquileno C_1-C_4, ariloxi-alquileno C_1-C_4, heteroariloxi-alquileno C_1-C_4 o aril-alquilenoxi C_1-C_4-alquileno C_1-C_4 opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, por alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, cicloalquiloxi C_3-C_6, fenilo, ciano, halógeno, hidroxi, alcoxi C_1-C_4, fenoxi, benciloxi, alquilsulfanilo C_1-C_4, bencilsulfanilo, fenilsulfanilo, dimetilamino, acetilamino, trifluorometilo, trifluorometoxi, trifluorometilsulfanilo, acetilo, -CO-alquilo C_1-C_6, 1-iminoetilo o nitro, o alquilo C_1-C_{10} mono o polisustituido por flúor,

394
395

R^2 y R^3 son iguales o diferentes y son hidrógeno, alquilo C_1-C_6, hidroxi-alquileno C_1-C_6, ciclohexilo C_3-C_6 o el grupo $-COOR^{14}$, $-CONR^{15}R^{16}$, $-COR^{13}$, $-SO_2R^{18}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-(CH_2)_n$-A,



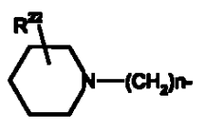


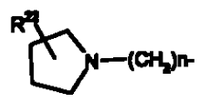
o arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, por alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, halo-alquilo C_1-C_6, halo-alcoxi C_1-C_6, halógeno, ciano, hidroxi-alquileno C_1-C_6, hidroxi-alquilenoxi C_1-C_6, arilo, heteroarilo, heterociclilo, alquil C_1-C_6-$COOR^8$ o por el grupo $-OR^{10}$, $-COR^{13}$, $-COOR^{14}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}$-CO-$NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}$-CO-R^{13}, $-NR^{11}$-SO_2-R^{13}, $-(CH_2)_n$-CO-$NR^{15}R^{16}$, $-SR^{10}$ o $-SO_2R^{18}$,

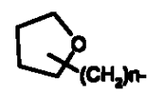
R^4, R^8, R^9,
R^{10}, R^{13},
R^{14}, R^{17}
y R^{18} son iguales o diferentes y son hidrógeno, alquilo C_1-C_{10}, hidroxi-alquilenoxi C_1-C_6-alquileno C_1-C_6,

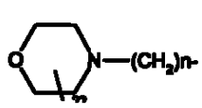
395
396

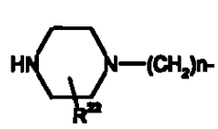
alcoxi C_1-C_6-CO-alquileno C_1-C_6, $-(CH_2)_n-CO-NR^{15}R^{16}$, alquenilo C_2-C_{10}, alquinilo C_2-C_{10}, (cicloalquil C_3-C_6)-alquileno C_1-C_4, halo-alquilo C_1-C_6, hidroxi-alquileno C_1-C_6, $(COOR^{14})-(CH_2)_n-$, hidroxi-$(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_n$, cicloalquilo C_3-C_6, alcanoilo C_1-C_{10}, o el grupo $-NR^{11}R^{12}$, $-(CH_2)_n-CO-R^{25}$, $-(CH_2)_n-NR^{15}R^{16}$, $CO-OR^{14}-(CH_2)_n-$ o $-COR^{13}$, o arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril-alquileno C_1-C_4, heteroaril-alquileno C_1-C_4, ariloxi-alquileno C_1-C_4, heteroariloxi-alquileno C_1-C_4 o aril-alquilenoxi C_1-C_4-alquileno C_1-C_4 opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, por alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, cicloalquiloxi C_3-C_6, fenilo, ciano, halógeno, hidroxi-alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_4, fenoxi, benciloxi, alquilsulfanilo C_1-C_4, bencilsulfanilo, fenilsulfanilo, dimetilamino, acetilamino, trifluorometilo, trifluorometoxi, trifluorometilsulfanilo, acetilo, -CO-alquilo C_1-C_6, 1-iminoetilo o nitro, o alquilo C_1-C_{10} mono o polisustituido por flúor o el grupo $-NR^{11}R^{12}$, $-COR^{13}$, $-SO_2R^{18}$, $-(CH_2)_n-NR^{15}R^{16}$, $-(CH_2)_n-C(CH_3)_q-(CH_2)_nNR^{15}R^{16}$ o

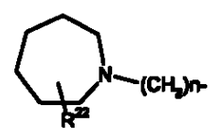












o

R^2 y R^3,

R^{11} y R^{12},

R^{15} y R^{16}

y

R^{19} y R^{20} forman cada uno, independientemente entre sí, un anillo de 3 a 10 miembros, que puede contener opcionalmente uno o varios átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre;

o

R^3 es hidrógeno

y

R^2 es el grupo -(L-M), donde

L es un grupo -C(O)-, $-S(O)_2-$, $-C(O)N(R^7)-$, $-S(O)_2N(R^7)-$, $-C(S)N(R^7)-$, $-C(S)N(R^7)C(O)O-$, -C(O)O- o -C(O)S- y

M es hidrógeno, alquilo C_1-C_{10}, alquenilo C_2-C_{10}, alquinilo C_2-C_{10}, (cicloalquil C_3-C_6)-alquileno C_1-C_4,

cicloalquilo C_3-C_6, fenil-cicloalquilo C_3-C_6, alcanoilo C_1-C_{10}, alcoxi C_1-C_4-alquileno C_1-C_4, alcoxicarbonil C_1-C_4-alquileno C_1-C_4, hidroxi-alquileno C_1-C_{10}, o arilo, heteroarilo, heterociclilo, arilalquileno C_1-C_4, heteroaril-alquileno C_1-C_4, ariloxi-alquileno C_1-C_4, heteroariloxi-alquileno C_1-C_4 o aril-alquilenoxi C_1-C_4-alquileno C_1-C_4 opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, por alquilo C_1-C_4, alquenilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, cicloalquiloxi C_3-C_6, fenilo, ciano, halógeno, fenoxi, benciloxi, halo-alcoxi C_1-C_4, halo-alquilo C_1-C_6, nitro, alquil C_1-C_6-$COOR^8$, alquenil C_2-C_6-$COOR^8$, alquinil C_2-C_6-$COOR^8$, alquil C_1-C_6-OR^9, alquenil C_2-C_6-OR^9, alquinil C_1-C_6-OR^9 o por el grupo $-OR^{10}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-COR^{13}$, $-COOR^{14}$, $-CONR^{15}R^{16}$, $-SR^{17}$, $-SO_2R^{18}$, $SO_2NR^{19}R^{20}$ o $-C(NH)(NH_2)$, o un alquilo C_1-C_{10} mono o polisustituido por flúor, y

R^7 es hidrógeno, alquilo C_1-C_{10}, alquenilo C_2-C_{10}, alquinilo C_2-C_{10}, cicloalquilo C_3-C_6, (cicloalquil C_3-C_6)-alquileno C_1-C_4, aril-alquileno C_1-C_4,

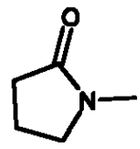
A es arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido,

R^{22} es hidrógeno, hidroxi-alquilo C_1-C_6, o es el grupo $-OR^{10}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-COR^{13}$, $-CONR^{15}R^{16}$, $-SO_2R^{18}$, $-NR^{15}-(C=S)-NR^{16}-(CH_2)_n-R^{24}$, $-NR^{15}-(C=O)-NR^{16}-(CH_2)_n-R^{24}$,

R^{23} es hidrógeno o alquilo C_1-C_6,

R^{24} es hidrógeno, fenilo, alcoxi C_1-C_6 o el grupo -$(CH_2)_n$-COO-alquilo C_1-C_6,

R^{25} el grupo -OR^{10} o alquenilo C_2-C_6, fenilo, piridilo, imidazolilo, morfolinilo, piperidinilo, cicloalquilo C_3-C_6 o



opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, por halógeno, alquilo C_1-C_6, hidroxi-alquilo C_1-C_6 o por el grupo -OR^{10} o -$COOR^{14}$, o

m, p, k son cada uno, independientemente entre sí 0 ó 1,

n es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10,

q es 1 ó 2,

así como los estereoisómeros, las mezclas de los estereoisómeros y las sales de los mismos.

2. Compuestos de la fórmula general I, de acuerdo con la reivindicación 1, donde

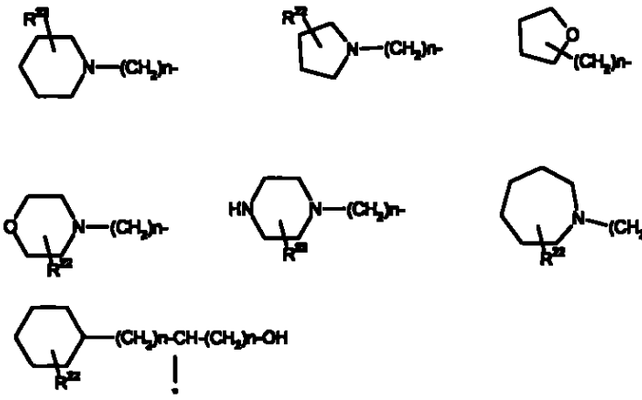
X e Y son iguales o diferentes y son hidrógeno, fenilo, ciano, cicloalquilo C_3-C_6 o el grupo -$COOR^4$, -$CONR^{15}$-$(CH_2)_n$-R^{25} , -$COOR^{25}$, -$CONR^{15}R^{16}$ o -COR^{13},

R^1, R^{11}, R^{12}

R^{15}, R^{16}

399
400

R^{19} y R^{20} son iguales o diferentes y son hidrógeno, alquilo C_1-C_{10}, alquenilo C_2-C_{10}, alquinilo C_2-C_{10}, ($COOR^{14}$)-$(CH_2)_n$-, (cicloalquil C_3-C_6)-alquileno C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_6, fenilsulfonilo, fenilcicloalquilo C_3-C_6, alcanoilo C_1-C_{10}, alcoxi C_1-C_6-alquileno C_1-C_6, alcoxicarbonil C_1-C_4-alquileno C_1-C_4, hidroxi-alquileno C_1-C_4, alquil C_1-C_6-O-Si(fenil)$_2$-alquilo C_1-C_6, o el grupo $COOR^{14}$, $-COR^{13}$, $-SO_2R^{18}$, $-(CH_2)_n-NR^{15}R^{16}$ o $-(CH_2)_n-C(CH_3)_q-(CH_2)_nNR^{15}R^{16}$ o $-NR^{11}R^{12}$, o

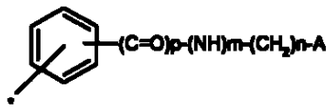


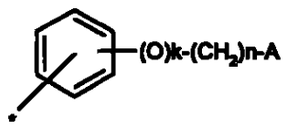
o arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril-alquileno C_1-C_4, heteroaril-alquileno C_1-C_4, ariloxi-alquileno C_1-C_4, heteroariloxi-alquileno C_1-C_4 o aril-alquilenoxi C_1-C_4-alquileno C_1-C_4 opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente,

~~400~~
401

por alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, cicloalquiloxi C_3-C_6, fenilo, ciano, halógeno, hidroxi, alcoxi C_1-C_4, fenoxi, benciloxi, alquilsulfanilo C_1-C_4, bencilsulfanilo, fenilsulfanilo, dimetilamino, acetilamino, trifluorometilo, trifluorometoxi, trifluorometilsulfanilo, acetilo, -CO-alquilo C_1-C_6, 1-iminoetilo o nitro, o alquilo C_1-C_{10} mono o polisustituido por flúor,

R^2 y R^3 son iguales o diferentes y son hidrógeno, alquilo C_1-C_6, hidroxi-alquileno C_1-C_6, ciclohexilo C_3-C_6 o el grupo $-COOR^{14}$, $-CONR^{15}R^{16}$, $-COR^{13}$, $-SO_2R^{18}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-(CH_2)_n$-A,



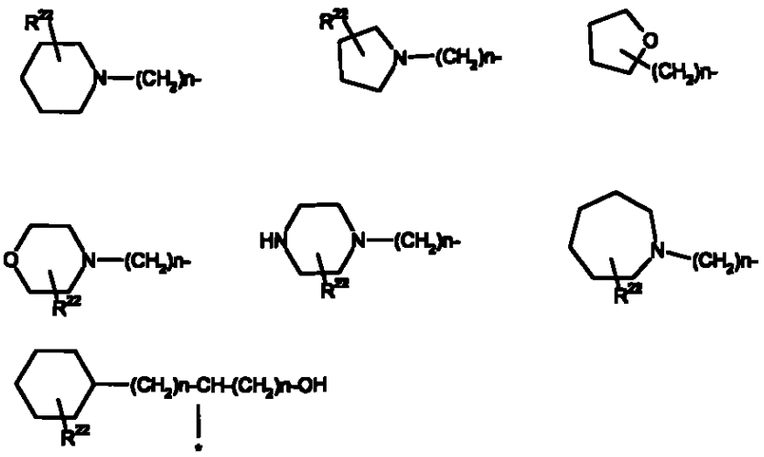


o arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, por alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, halo-alquilo C_1-C_6, halo-alcoxi C_1-C_6, halógeno, ciano, hidroxi-alquileno C_1-C_6, hidroxi-alquilenoxi C_1-C_6, arilo,

heteroarilo, heterociclilo, alquil C_1-C_6-$COOR^8$ o por el grupo $-OR^{10}$, $-COR^{13}$, $-COOR^{14}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}$-CO-$NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}$-CO-R^{13}, $-NR^{11}$-SO_2-R^{13}, $-(CH_2)_n$-CO-$NR^{15}R^{16}$, $-SR^{10}$ o $-SO_2R^{18}$,

R^4, R^8, R^9,
R^{10}, R^{13},
R^{14}, R^{17}
y R^{18} son iguales o diferentes y son hidrógeno, alquilo C_1-C_{10}, hidroxi-alquilenoxi C_1-C_6-alquileno C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6-CO-alquileno C_1-C_6, $-(CH_2)_n$-CO-$NR^{15}R^{16}$, alquenilo C_2-C_{10}, alquinilo C_2-C_{10}, (cicloalquil C_3-C_6)-alquileno C_1-C_4, halo-alquilo C_1-C_6, hidroxi-alquileno C_1-C_6, $(COOR^{14})$-$(CH_2)_n$, hidroxi-$(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_n$, cicloalquilo C_3-C_6, alcanoilo C_1-C_{10}, o el grupo $-NR^{11}R^{12}$, $-(CH_2)_n$-CO-R^{25}, $-(CH_2)_n$-$NR^{15}R^{16}$, CO-OR^{14}-$(CH_2)_n$- o $-COR^{13}$, o arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril-alquileno C_1-C_4, heteroaril-alquileno C_1-C_4, ariloxi-alquileno C_1-C_4, heteroariloxi-alquileno C_1-C_4 o aril-alquilenoxi C_1-C_4-alquileno C_1-C_4 opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, por alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, cicloalquiloxi C_3-C_6, fenilo, ciano, halógeno, hidroxi-alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_4, fenoxi, benciloxi, alquilsulfanilo C_1-C_4, bencilsulfanilo, fenilsulfanilo, dimetilamino, aceti-

lamino, trifluorometilo, trifluorometoxi, trifluorometilsulfanilo, acetilo, -CO-alquilo C_1-C_6, 1-iminoetilo o nitro, o alquilo C_1-C_{10} mono o polisustituido por flúor o el grupo $-NR^{11}R^{12}$, $-COR^{13}$, $-SO_2R^{18}$, $-(CH_2)_n-NR^{15}R^{16}$, $-(CH_2)_n-C(CH_3)_q-(CH_2)_nNR^{15}R^{16}$ o



o

R^2 y R^3,

R^{11} y R^{12},

R^{15} y R^{16}

y

R^{19} y R^{20} cada uno, independientemente entre sí, forman juntos un anillo de 3 a 10 miembros, que puede contener opcionalmente uno o varios átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre,

403
404

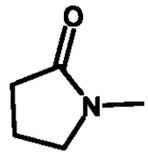
A es arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido,

R^{22} es hidrógeno, hidroxi-alquilo C_1-C_6, o el grupo -OR^{10}, -$NR^{11}R^{12}$, -COR^{13}, -$CONR^{15}R^{16}$, -SO_2R^{18}, -NR^{15}-(C=S)-NR^{16}-$(CH_2)_n$-R^{24}, -NR^{15}-(C=O)-NR^{16}-$(CH_2)_n$-R^{24},

R^{23} es hidrógeno o alquilo C_1-C_6,

R^{24} es hidrógeno, fenilo, alcoxi C_1-C_6 o el grupo -$(CH_2)_n$-COO-alquilo C_1-C_6,

R^{25} es el grupo -OR^{10} o alquenilo C_2-C_6, fenilo, piridilo, imidazolilo, morfolinilo, piperidinilo, cicloalquilo C_3-C_6 o



opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, por halógeno, alquilo C_1-C_6, hidroxi-alquilo C_1-C_6 o por el grupo -OR^{10} o -$COOR^{14}$,

m, p, k son cada uno, independientemente entre sí 0 ó 1,

n es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10,

q es 1 ó 2,

así como los estereoisómeros, las mezclas de los estereoisómeros y las sales de los mismos.

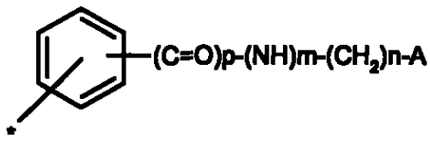
3. Compuestos de la fórmula general I, de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2, donde

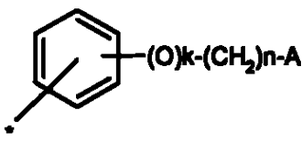
404
405

X e Y son iguales o diferentes y son hidrógeno, fenilo, ciano, cicloalquilo C_3-C_6 o el grupo $-COOR^4$, $-CONR^{15}-(CH_2)_n-R^{25}$, $-COOR^{25}$, $-CONR^{15}R^{16}$ o $-COR^{13}$,

R^1 es hidrógeno, fenilo, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, hidroxi-alquileno C_1-C_4, alcoxi C_1-C_6-alquileno C_1-C_6 o el grupo -alquil C_1-C_6-O-Si(fenil)$_2$-alquilo C_1-C_6,

R^2 y R^3 son iguales o diferentes y son hidrógeno, alquilo C_1-C_6, hidroxi-alquileno C_1-C_4, ciclohexilo o el grupo $-COOR^{14}$, $-CONR^{15}R^{16}$, $-COR^{13}$, $-SO_2R^{18}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-(CH_2)_n-A$,

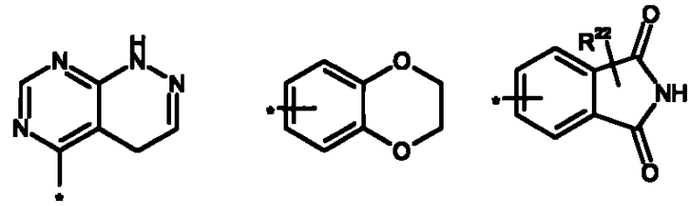


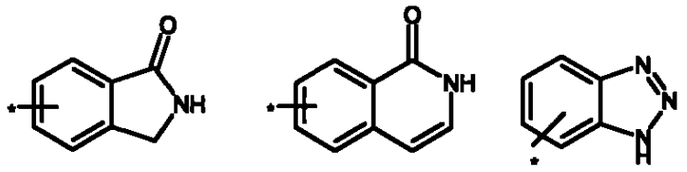


o fenilo, piridilo, naftilo, bifenilo, imidazolilo, indazolilo, isotiazolilo, triazolilo, benzotriazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tiazolilo, pirazolilo, antrazenilo, pirazolidinilo, oxazolilo, ftalazinilo, carbazolilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, indanilo, indolilo,

405
406

pirimidinilo, tiadiazolilo opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, por alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, halo-alquilo C_1-C_6, halo-alcoxi C_1-C_6, halógeno, ciano, triazolilo, tetrazolilo, hidroxi-alquileno C_1-C_6, hidroxi-alquilenoxi C_1-C_6, morfolino, alquil C_1-C_6-$COOR^8$ o por el grupo $-OR^{10}$, $-COR^{13}$, $-COOR^{14}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}-CO-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}-CO-R^{13}$, $-NR^{11}-SO_2-R^{13}$, $-(CH_2)_n-CO-NR^{15}R^{16}$, $-SR^{10}$ o $-SO_2R^{18}$,

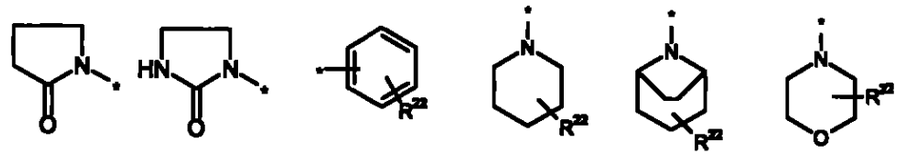


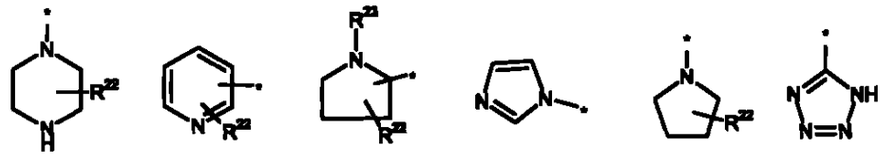


o

R^2 y R^3 forman juntos un anillo piperidino o morfolino,

A es el grupo

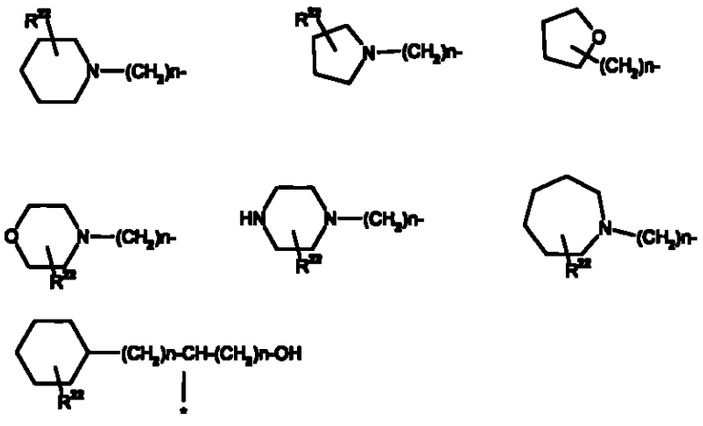




406
407

R^4 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6, halo-alquilo C_1-C_6, hidroxi-alquilo C_1-C_6, hidroxi-$(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_n$-, o el grupo $-(CH_2)_n-CO-R^{25}$, $-(CH_2)_n-NR^{15}R^{16}$, o fenilo o bencilo opcionalmente sustituido por hidroxi-alquilo C_1-C_6,

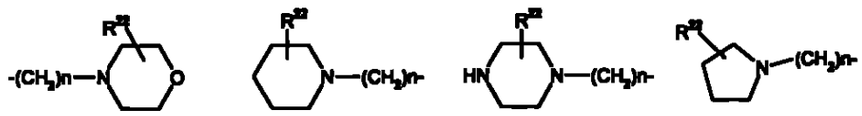
R^8, R^{11}, R^{12}, R^{14}, R^{15} y R^{16} son iguales o diferentes y son hidrógeno, alquilo C_1-C_{10}, hidroxi-alquileno C_1-C_6, $(COOR^{14})-(CH_2)_n-$ o fenilo, piridilo, pirimidinilo opcionalmente sustituido por halógeno o por el grupo -CO-alquilo C_1-C_6, o el grupo $-COR^{13}$, $-SO_2R^{18}$, $-(CH_2)_n-NR^{15}R^{16}$, $-(CH_2)_n-C(CH_3)_q-(CH_2)_nNR^{15}R^{16}$ o



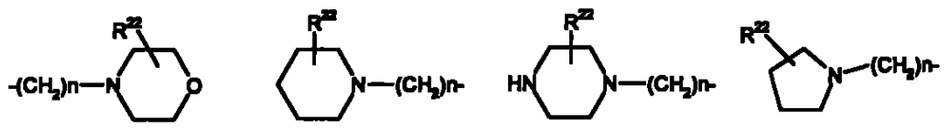
407
408

R^{10} es hidrógeno, alquilo C_1-C_{10}, hidroxi-alquileno C_1-C_6, hidroxi-alquilenoxi C_1-C_6-alquileno C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6-CO-alquileno C_1-C_6, $-(CH_2)_n$-CO-$NR^{15}R^{16}$ o fenilo opcionalmente sustituido por halógeno o por el grupo -CO-alquilo C_1-C_6, o el grupo $-COR^{13}$, $-SO_2R^{18}$, $COOR^{14}$-$(CH_2)_n$-,

R^{13} es hidrógeno, alquilo C_1-C_{10}, alquenilo C_1-C_{10}, alquinilo C_1-C_{10}, alquiloxi C_1-C_6-alquenilo C_1-C_6, alquiloxi C_1-C_6-alqueniloxi C_1-C_6-alquenilo C_1-C_6, fenilo o el grupo



R^{18} es alquilo C_1-C_{10}, hidroxi, hidroxi-alquilo C_1-C_6 o el grupo $-NR^{11}R^{12}$



o fenilo opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, por alquilo C_1-C_6,

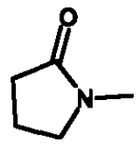
408
409

R^{22} es hidrógeno, hidroxi-alquilo C_1-C_6, o el grupo -OR^{10}, -$NR^{11}R^{12}$, -COR^{13}, -$CONR^{15}R^{16}$, -SO_2R^{18}, -NR^{15}-(C=S)-NR^{16}-$(CH_2)_n$-R^{24}, -NR^{15}-(C=O)-NR^{16}-$(CH_2)_n$-R^{24},

R^{23} es hidrógeno o alquilo C_1-C_6,

R^{24} es hidrógeno, fenilo, alcoxi C_1-C_6 o el grupo -$(CH_2)_n$-COO-alquilo C_1-C_6,

R^{25} el grupo -OR^{10} o alquenilo C_2-C_6, fenilo, piridilo, imidazolilo, morfolinilo, piperidinilo, cicloalquilo C_3-C_6 o



opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, por halógeno, alquilo C_1-C_6, hidroxi-alquilo C_1-C_6 o por el grupo -OR^{10} o -$COOR^{14}$,

m, p, k son cada uno, independientemente entre sí, 0 ó 1,

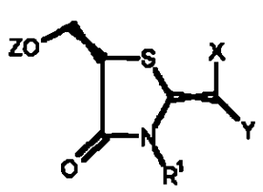
n es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10,

q es 1 ó 2,

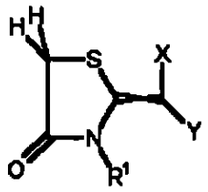
así como los estereoisómeros, las mezclas de los estereoisómeros y las sales de los mismos.

4. Compuestos de las fórmulas generales II y III

409
410



(II) y



(III).

donde X, Y y R^1 tienen los significados indicados en la fórmula general I y Z es alquilo C_1-C_{10}, como productos intermediarios para preparar los compuestos de la fórmula general I de la invención.

5. Compuestos intermediarios de la fórmula general II, de acuerdo con la reivindicación 4, en donde Z es alquilo C_1-C_4.

6. Uso de los compuestos de la fórmula general I, de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, para preparar un medicamento para el tratamiento de cáncer, enfermedades autoinmunes, alopecia y mucositis inducidas por agentes quimioterapéuticos, enfermedades cardiovasculares, enfermedades infecciosas, enfermedades nefrológicas, enfermedades neurodegenerativas crónicas y agudas e infecciones virales.

7. Uso de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizado porque por cáncer se entiende tumores sólidos y leucemia, por enfermedades autoinmunes se entiende psoriasis, alopecia y esclerosis múltiple, por enfermedades cardiovasculares se entiende estenosis, arterioesclerosis y restenosis, por enfermedades infecciosas se entiende enfermedades por parási-

410
411

tos unicelulares, por enfermedades nefrológicas se entiende glomerulonefritis, por enfermedades neurodegenerativas crónicas se entiende enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, mal de Parkinson, demencia por SIDA y mal de Alzheimer, por enfermedades neurodegenerativas agudas se entiende isquemias cerebrales y neurotraumas, y por infecciones virales se entiende infecciones por citomegalus, herpes, hepatitis B y C y VIH.

8. Medicamentos que contienen al menos un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3.

9. Medicamentos de acuerdo con la reivindicación 8, para el tratamiento de cáncer, enfermedades autoinmunes, enfermedades cardiovasculares, enfermedades infecciosas, enfermedades nefrológicas, enfermedades neurodegenerativas e infecciones virales.

10. Compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3 y medicamentos de acuerdo con las reivindicaciones 6 a 7 con sustancias de formulación y vehículos apropiados.

11. Uso de los compuestos de la fórmula general I y los agentes farmacéuticos de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3 como inhibidores de las cinasas tipo polo.

12. Uso de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizado porque la cinasa es Plk1, Plk2, Plk3 o Plk4.

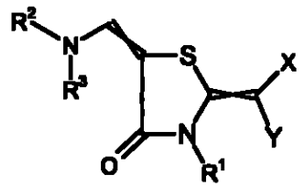
13. Uso de los compuestos de la fórmula general I, de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, en forma de un pre-

parado farmacéutico para aplicación enteral, parenteral y oral.

413

Resumen

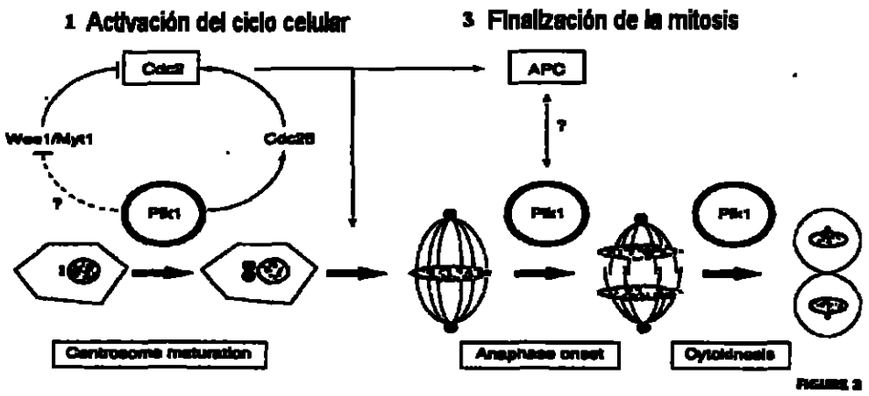
Se describen tiazolidonas de la fórmula general I



(I),

donde R^1, R^2, R^3, X e Y tienen los significados indicados en la descripción, a su preparación y su uso como inhibidores de la cinasa tipo polo (PLK) para el tratamiento de diversas enfermedades, así como productos intermediarios para preparar las tiazolidonas.

4B
414



2 Mecanismo de división celular

Fig. 1

56411

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts	WEITERES VORGEHEN	siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5
52290AWOM1XX		
Internationales Aktenzeichen	Internationales Anmeldedatum *(Tag/Monat/Jahr)*	(Frühestes) Prioritätsdatum *(Tag/Monat/Jahr)*
PCT/EP 03/ 04450	29/04/2003	03/05/2002
Anmelder		
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 8 Blätter.

[X] Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

   a. Hinsichtlich der Sprache ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

   [ ] Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

   b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das

   [ ] in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.

   [ ] zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

   [ ] bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

   [ ] bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

   [ ] Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.

   [ ] Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. [X] Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3. [ ] Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung

   [ ] wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

   [X] wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

   THIAZOLIDINONE UND IHRE VERWENDUNG ALS POLO LIKE KINASE INHIBITOREN

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung

   [ ] wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

   [X] wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der Zeichnungen ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. _____

   [ ] wie vom Anmelder vorgeschlagen

   [ ] weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

   [ ] weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

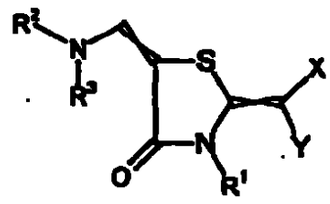
   [X] keine der Abb.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/04450 416

Feld III WORTLAUT DER ZUSAMMENFASSUNG (Fortsetzung von Punkt 5 auf Blatt 1)

Es werden Thiazolidone der allgemeinen Formel I



(I),

in der R^1,R^2,R^3,X und Y die in der Beschreibung angegebenen Bedeutungen, haben und worin ⟩═⟨ eine E- oder Z- Doppelbindung darstellt, deren Herstellung und Verwendung als Inhibitoren der Polo Like Kinase (PLK) zur Behandlung verschiedener Erkrankungen sowie Zwischenprodukte zur Herstellung der Thiazolidone beschrieben.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/04450

446
417

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07D277/34 C07D451/06 C07D277/82 C07D417/12 C07D487/04 A61K31/426 A61K31/427 A61P35/00 //(C07D487/04,29:00, 231:00)
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE
Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
BEILSTEIN Data, WPI Data, EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	KNOTT E B: "The electrophilic reactivity of alkoxyalkylidene derivatives of heterocyclic keto-methylene compounds" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, 1954, Seiten 1482-1490, XP002248487 Seite 1488, 9. Verbindung	1,2
P,X	DATABASE CHEMCATS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; retrieved from STN Database accession no. 2001:24220 XP002248488 RN 313366-73-3 & "Pharma Library Collection (Catalog)" 24. April 2003 (2003-04-24) order number NS62536	1-3

-/--

[X] Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

[X] Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche	Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts
21. Juli 2003	05/08/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Allard, M

1

Formblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (Juli 1992)

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002247573 Beilstein Registry Number 5404737 & TETRAHEDRON, Bd. 32, 1976, Seiten 3055-3061,	4
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002247574 Beilstein Registry Number 4939375 & JUSTUS LIEBIGS ANN. CHEM., Bd. 665, 1963, Seiten 150-165,	4
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002247575 Beilstein Registry Number 530599 & SPECTROCHIM. ACTA PART A, Bd. 26, 1970, Seite 165	4
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002247576 Beilstein Registry Number 619571 & JUSTUS LIEBIGS ANN. CHEM, 1978, Seiten 473-511,	4
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002247577 Beilstein Registry Number 998499 & J. CHEM. SOC. PERKIN TRANS. 2, 1979, Seiten 1376-1386,	4
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002247578 Beilstein Registry Number 5072920 & ZH. ORG. KHIM., Bd. 20, Nr. 3, 1984, Seiten 577-583,	4

-/—

1

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/04450

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002247579 Beilstein Registry Number 4810790 & PHOSPHORUS, SULFUR SILICON RELAT. ELEM., Bd. 73, Nr. 1-4, 1992, Seiten 15-26,	4
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002247580 Beilstein Registry Number 1625838 & C.R. HEBD. SEANCES ACAD. SCI. SER. C, Bd. 267, 1968, Seite 260, 261-263	4
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002247581 Beilstein Registry Number 990654 & J. CHEM. SOC. PERKIN TRANS. 2, 1979, Seiten 1376-1386,	4
A	WO 00 75139 A (BASF AKTIENGESELLSCHAFT) 14. Dezember 2000 (2000-12-14) das ganze Dokument	1,6
A	WO 01 47555 A (CORNELL RESEARCH FOUNDATION, INC.) 5. Juli 2001 (2001-07-05) das ganze Dokument	1,6

1

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03 04450

WEITERE ANGABEN PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Ansprüche Nr.: 4 (teilweise)

Die Recherche ergab im Hinblick auf die Verbindung (III) des Anspruches 4 eine sehr große Zahl neuheitsschädlicher Dokumente. Diese Zahl ist so groß, daß sich unmöglich feststellen lässt, für welchen Teil dieses Anspruches, soweit er Verbindungen (III) betrifft, eventuell nach zu Recht Schutz begehrt werden könnte (Art. 6 PCT). Aus diesen Gründen erscheint eine sinnvolle Recherche über den gesamten Bereich dieses Anspruches unmöglich.

Der Recherchebericht bezüglich Verbindung (III) des Anspruches 4 wurde daher auf eine repräsentative Auswahl der ermittelten Dokumente beschränkt.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/04450 420 421

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. [X] Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

Obwohl die Ansprüche 11-13 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.

2. [X] Ansprüche Nr. 4 (teilweise)
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich

siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210

3. [ ] Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die Internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. [ ] Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.

2. [ ] Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.

3. [ ] Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.

4. [ ] Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

[ ] Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.

[ ] Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/04450

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 0075139	A	14-12-2000	AU	5179000 A	28-12-2000
			BG	106238 A	30-08-2002
			BR	0011063 A	16-04-2002
			CA	2375734 A1	14-12-2000
			CZ	20014244 A3	17-07-2002
			EP	1181282 A2	27-02-2002
			JP	2003501429 T	14-01-2003
			NO	20015899 A	30-01-2002
			WO	0075139 A2	14-12-2000
WO 0147555	A	05-07-2001	US	6291496 B1	18-09-2001
			WO	0147555 A1	05-07-2001

422
423

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

PCT

Informe de Búsqueda Internacional

(Artículo PCT 18, así como reglas PCT 43 y 44)

Referencia del solicitante o del agente		Ver notificación del envío del informe de búsqueda internacional (formulario PCT/ISA/220), así como, en tanto corresponda, el siguiente punto 5.
5220AWOM1XX	PROCEDER	
Referencia Internacional	Fecha de presentación internacional	Fecha de prioridad (la más antigua) (día/mes/año)
PCT/EP 03/04450	29/04/2003	03/05/2002
*Solicitante		
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT		

Este informe de Búsqueda Internacional fue elaborado por el organismo de búsquedas internacionalee y, de acuerdo con el artículo 18, es enviado al solicitante. Se envía una copia a la Oficina Internacional.

Este informe de búsqueda internacional comprende, en total, 8 hojas.

☒ Además se adjunta una copia de cada uno de los antecedentes del estado de la técnica mencionados en este informe

1. **Fundamentos del informe**

   a. Desde el punto de vista del idioma, la búsqueda internacional, en tanto no se indique otra cosa en este punto, fue llevada a cabo en el idioma en que se basa la solicitud internacional presentada.

   ☐ La búsqueda internacional fue llevada a cabo basada sobre una traducción de la solicitud internacional presentada ante el organismo (regla 23.1 b)).

   b. Desde el punto de vista de los **nucleótidos y/o aminoácidos** revelados en la solicitud internacional, la búsqueda internacional fue llevada a cabo basada sobre el protocolo de secuencias que

   ☐ está contenido en forma escrita en la solicitud internacional.
   ☐ fue presentado en forma legible por computadora junto con la solicitud internacional.
   ☐ fue presentado posteriormente ante el organismo por escrito.
   ☐ fue presentado posteriormente ante el organismo en forma legible por computadora.
   ☐ se presentó la declaración de que el protocolo de secuencia expuesto posteriormente no supera el contenido revelado en la solicitud internacional en el momento de la presentación.
   ☐ se presentó la declaración de que las informaciones vertidas en forma legible por computadora se corresponden con el protocolo de secuencias escrito.

2. ☒ **Determinadas reivindicaciones no eran investigables** (ver campo I).

3. ☐ **Escasa uniformidad de la invención** (ver campo II).

4. Desde el punto de vista de la **denominación de la invención**.

   ☐ se aprueba el texto presentado por el solicitante.
   ☒ el texto fue establecido por el organismo como sigue:

   Tiazolidinonas y su empleo como inhibidores de cinasas tipo Polo

5. Desde el punto de vista del **resumen**.

   ☐ se aprueba el texto presentado por el solicitante.
   ☒ el texto fue establecido por el organismo de acuerdo con la regla 38.2 b) de la versión indicada en el campo III. El solicitante puede presentar una posición ante el organismo en el transcurso de un mes a partir de la fecha del envío de este Informe de Búsqueda Internacional.

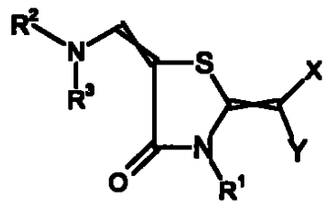
5. Con el resumen se debe publicar la siguiente figura de los **dibujos**: figura Nº _____

   ☐ como es sugerida el solicitante ☒ ninguno de los dibujos
   ☐ porque el mismo solicitante no sugiere ninguna figura.
   ☐ porque esta figura caracteriza mejor la invención.

423
424

Campo III | TEXTO DEL RESUMEN (continuación del punto 5 de la hoja 1)

Se describen tiazolidinonas que responden a la fórmula general I



(I)

en la cual R^1, R^2, R^3, X e Y poseen el mismo significado que el indicado en la descripción y en la cual ⟩⟨ representa un doble enlace E o Z, su preparación y empleo como inhibidores de cinasas tipo Polo (PLK) en el tratamiento de diversas enfermedades, así como productos intermedios para la elaboración de las tiazolidinonas.

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional
PCT/EP 03/04450

424
425

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

IPK 7 C07D277/34 C07D451/06 C07D277/822 C07D417/12 C07D487/04
A61K31/426 A61K31/427 A61P35/00 //(C07D487/04,29:00,231:00)

Según la clasificación internacional de patentes (IPK) o la clasificación internacional la IPK

B. AMBITOS INVESTIGADOS

Material mínimo investigado (Sistema de clasificación y símbolos de clasificación)
IPK 7 C07D A61K A61K A61P

Publicaciones investigadas pero no pertenecientes al material mínimo investigado, en tanto pertenezcan al ámbito investigado

Banco electrónico de datos consultado durante la búsqueda internacional (nombre del banco de datos y expresiones de búsqueda eventualmente empleadas)

A61K BEILSTEIN Data, WPI Data, EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. ANTECEDENTES CONSIDERADOS ESENCIALES

Categoría*	Denominación de la publicación, así como, de ser requerido, indicación de las piezas consideradas	Con referencia a reivindicación Nº
X	KNOTT E.B.: "The electrophilic reactivity of alkoxyalkylidene derivatives of heterocyclic keto-methylene compounds" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, 1954, pp. 1482 – 1490, XP002248487 pp. 1486, compuesto 9.	1, 2
P, X	DATABASE CHEMCATS 'Online' CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; Recuperado de STN Acceso a base de datos: 2001:24220 XP0022448488 RN 313366-73-3 & "Pharma LibraryCollection (Catalog)" 24 de abril de2003 (2003-04-04) Número de orden: NS62536	1 - 3

☒ Se pueden escoger otras publicaciones en la continuación del campo C

☒ Ver familia de patentes en el anexo

* Categorías particulares indicadas en publicaciones
"A" publicación que define el estado general de la técnica pero no considerada como particularmente importante
"B" documento anterior pero publicado recién o después de la de la fecha de presentación internacional
"L" publicación adecuada para hacer aparecer como dudosa una reivindicación de prioridad, o mediante la cual debe ser considerada la fecha de divulgación de otra publicación mencionada en el informe de búsqueda o que es indicada por otra razón particular (como realizada)
"O" publicación que se refiere a una revelación oral, a una utilización, a una exposición o a otras disposiciones
"P" publicación realizada antes de la fecha de presentación internacional pero luego de la fecha de prioridad reivindicada
"T" publicaciones posteriores a las difundidas en la fecha de presentación internacional o de la fecha de prioridad y que no colisionan con la solicitud, sino que solo están indicadas para mayor entendimiento del principio fundamental de la invención o de la teoría sobre la cual se basa
"X" publicación de particular importancia: la invención reivindicada no puede ser considerada, solo como consecuencia de esta publicación, como novedosa o apoyarse en una actividad inventiva
"Y" publicación de particular importancia: la invención reivindicada no puede ser considerada como apoyada en una actividad inventiva cuando puede ser relacionada con una o varias otras publicaciones de esta categoría y tal relación es notoria para un especialista
"&" publicación que es miembro de la misma familia

Fecha de finalización de la búsqueda internacional	Fecha de envío del Informe de Búsqueda Internacional
21 de julio de 2003	05/08/2003

Nombre y Código Postal del Organismo de Búsqueda Internacional	Funcionario Apoderado
Oficina Europea de Patentes NL – 2280 HV Rijswijk Tel.: (+31-70) 340-2040; Tx: 31 651 epo nl Fax: (+31-70) 340-3016	Allard, M

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional
PCT/EP 03/04450

425
426

C. (continuación) ANTECEDENTES CONSIDERADOS ESENCIALES		
Categoría*	Denominación de la publicación, así como, de ser requerido, indicación de las piezas consideradas	Con referencia a reivindicación Nº

X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002247573 Nº de registro Beilstein: 5404737 & TETRAHEDRON Bd. 32, 1976, pp. 3055 – 3061	4
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002247574 Nº de registro Beilstein: 4939375 & JUSTUS LIEBIGS ANN. CHEM: Bd. 665, 1963, pp. 150 – 165	4
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002247575 Nº de registro Beilstein: 530599 & SPECTROCHEM. ACTA PART A, Bd. 26, 1970, pp. 165	4
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002247576 Nº de registro Beilstein: 619571 & JUSTUS LIEBIGS ANN. CHEM., 1978, pp. 473 – 511	4
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002247577 Nº de registro Beilstein: 998499 & J. CHEM. SOC. PERKIN TRANS. 2, 1979, pp. 1376 – 1386	4
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002247578 Nº de registro Beilstein: 5072920 & ZH. ORG. KHIM., Bd. 20, 1984, pp. 577 – 583	4
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002247579 Nº de registro Beilstein: 4810790 & PHOSPHORUS, SULFUR SILICON RELAT. ELEM. Bd. 73, Nº 1 – 4, 1992, pp. 15 – 26.	4
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002247580 Nº de registro Beilstein: 1625838 & C. R. HEBD. SEANCES ACAD. SCI. SER. C., Bd. 267, 1968, pp. 261 – 263	1, 6
A	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002247581 Nº de registro Beilstein: 998654 & J. CHEM. SOC. PERKIN TRANS. 2, 1979, pp. 1376 – 1386	1, 6 1, 6
	WO 00 75139 A (BASF AKTIENGESELLSCHAFT 14 de diciembre de 2000 (2000-12-14) El documento completo	
	WO 01 47555 A (CORNELL RESEARCH FOUNDATION, INC.) 5 de Julio de 1991 (2001-07-05) El documento completo	

426
427

427
428

428
429

OTRAS INDICACIONES PCT/ISA/210

Continuación del campo I.2

Reivindicaciones Nº: 4 (parcial)

Con respecto al compuesto III de la reivindicación 4, la búsqueda aportó una gran cantidad de documentos que lesionan la novedad. Esta cantidad es tan grande que es imposible de determinar para qué parte de esta reivindicación, en tanto se refiera a los compuestos (III), puede ser solicitada la protección legal (artículo PCT 6). Por estos motivos parece ser imposible una búsqueda coherente .por todo el ámbito de esta reivindicación.

Por ello, con respecto al compuesto (III) de la reivindicación 4, el Informe de Búsqueda se restringió a una selección representativa de los documentos investigados.

Se hace notar al solicitante que las reivindicaciones de patente o de parte de las reivindicaciones de patente de invención para las cuales no se confeccionó un Informe de Búsqueda Internacional no pueden ser normalmente objeto de Exámenes Preliminares Internacionales (regla PCT 66.1(e)). Como atributo de Organismo encargado del Examen Preliminar Internacional, la EPA generalmente no llevará a cabo ningún Examen Preliminar de objetos de los cuales no existe una búsqueda. Esto es también válido para el caso en que las reivindicaciones de patente fueron modificadas luego de la recepción del Informe de Búsqueda Internacional (artículo PCT 19), o para el caso en que el solicitante presenta nuevas reivindicaciones de patente en el curso del procedimiento según el capítulo PCT II.

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional
PCT/EP 03/04450

Campo I Observaciones a las reivindicaciones que se comprobaron como no investigables (continuación del punto 2 de la hoja 1)

De acuerdo con el artículo 17(2)a), no se confeccionó ningún Informe de Búsqueda Internacional para determinadas reivindicaciones por los siguientes motivos:

1. ☒ reivindicaciones Nº
porque se refieren a objetos por los cuales el Organismo no está obligado a su investigación

A pesar de que las reivindicaciones 11 – 13 se refieren a un procedimiento para el tratamiento del cuerpo humano / animal, se llevó a cabo la búsqueda y se fundamentó en acciones indicadas del compuesto / composición.

2. ☒ reivindicaciones Nº 4 (parcial)
porque se refieren a partes de la solicitud Internacional que se corresponden tan poco con los requisitos preestablecidos que no se puede llevar a cabo una Búsqueda Internacional coherente

ver hoja adicional OTRAS INDICACIONES PCT/ISA/ 210

3. ☐ reivindicaciones Nº
porque se tratan de reivindicaciones secundarias que no están redactadas de acuerdo con los ítem 2 y 3 de la regla 6.4(a).

Campo II Observaciones por escasez de uniformidad de la invención (continuación del punto 3 de la hoja 1)

El Organismo de Búsqueda Internacional comprobó que esta solicitud Internacional comprende varias invenciones:

1. ☐ dado que el solicitante abonó en término las tasas de búsqueda adicionales, este Informe de Búsqueda Internacional se extiende a todas las reivindicaciones investigables.

2. ☐ dado que se pudieron llevar a cabo sin mayor esfuerzo las búsquedas para todas las reivindicaciones investigables, lo que hubiera justificado una tasa de búsqueda adicional, el Organismo no solicitó el pago de tal tasa.

3. ☐ dado que el solicitante abonó en término solo algunas de las tasas de búsqueda adicionales requeridas, este Informe de Búsqueda Internacional se extiende solo a las reivindicaciones para las cuales se abonó tales tasas, o sea, a las reivindicaciones Nº

4. ☐ El solicitante no abonó en término las tasas de búsqueda adicionales requeridas. El Informe de Búsqueda Internacional se limita por ello a la invención mencionada inicialmente en las reivindicaciones; la misma está vertida en las siguientes reivindicaciones:

Observaciones acerca de una oposición

☐ Las tasas adicionales fueron abonadas con oposición

☐ Las tasas adicionales fueron abonadas sin oposición

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Detalle de publicaciones que pertenecen a la misma familia de patentes

Referencia Internacional

PCT/EP 03/04450

Documentos de Patente citados en el Informe de Búsqueda	Fecha de la publicación	Miembros de la familia de patentes		Fecha de la publicación
WO 075139 A	14-12-2000	AU 5179000	A	28-12-2000
		BG 106238	A	30-08-2002
		BR 0011063	A	16-04-2002
		CA 2375734	A1	14-12-2000
		CZ 20014244	A3	17-07-2002
		EP 1181282	A2	27-02-2002
		JP 2003501429	T	14-01-2003
		NO 20015899	A	30-01-2002
		WO 0075139	A2	14-12-2000
WO 0147555 A	05-07-2001	US 6291496	B1	18-09-2001
		WO 0147555	A1	05-07-2001

[redacted]

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

[redacted]

NATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE

PCT

An:
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
Müllerstrasse 178
13353 Berlin
GERMANY

Patente
05. Aug. 2003
Frist 5.9./5.10.

MITTEILUNG ÜBER DIE ÜBERMITTLUNG DES INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHTS ODER DER ERKLÄRUNG

(Regel 44.1 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 52290AWOM1XX	Absendedatum (Tag/Monat/Jahr) 05/08/2003
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/04450 ✓	WEITERES VORGEHEN siehe Punkte 1 und 4 unten
Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 29/04/2003 ✓	

Anmelder
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

1. [X] Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß der Internationale Recherchenbericht erstellt wurde und ihm hiermit übermittelt wird.

   Einreichung von Änderungen und einer Erklärung nach Artikel 19:
   Der Anmelder kann auf eigenen Wunsch die Ansprüche der Internationalen Anmeldung ändern (siehe Regel 46):

   Bis wann sind Änderungen einzureichen?

   Die Frist zur Einreichung solcher Änderungen beträgt üblicherweise zwei Monate ab der Übermittlung des Internationalen Recherchenberichts; weitere Einzelheiten sind den Anmerkungen auf dem Beiblatt zu entnehmen.

   Wo sind Änderungen einzureichen?

   Unmittelbar beim Internationalen Büro der WIPO, 34, CHEMIN des Colombettes, CH-1211 Genf 20, Telefaxnr.: (41-22) 740.14.35

   Nähere Hinweise sind den Anmerkungen auf dem Beiblatt zu entnehmen.

2. [ ] Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß kein Internationaler Recherchenbericht erstellt wird und daß ihm hiermit die Erklärung nach Artikel 17(2)a) übermittelt wird.

3. [ ] Hinsichtlich des Widerspruchs gegen die Entrichtung einer zusätzlichen Gebühr (zusätzlicher Gebühren) nach Regel 40.2 wird dem Anmelder mitgeteilt, daß

   [ ] der Widerspruch und die Entscheidung hierüber zusammen mit seinem Antrag auf Übermittlung des Wortlauts sowohl des Widerspruchs als auch der Entscheidung hierüber an die Bestimmungsämter dem Internationalen Büro übermittelt worden sind.

   [ ] noch keine Entscheidung über den Widerspruch vorliegt; der Anmelder wird benachrichtigt, sobald eine Entscheidung getroffen wurde.

4. **Weiteres Vorgehen:** Der Anmelder wird auf folgendes aufmerksam gemacht:

   Kurz nach Ablauf von 18 Monaten seit dem Prioritätsdatum wird die Internationale Anmeldung vom Internationalen Büro veröffentlicht. Will der Anmelder die Veröffentlichung verhindern oder auf einen späteren Zeitpunkt verschieben, so muß gemäß Regel 90bis.1 bzw. 90bis.3 vor Abschluß der technischen Vorbereitungen für die Internationale Veröffentlichung eine Erklärung über die Zurücknahme der Internationalen Anmeldung oder des Prioritätsanspruchs beim Internationalen Büro eingehen.

   Innerhalb von 19 Monaten seit dem Prioritätsdatum ist ein Antrag auf Internationale vorläufige Prüfung einzureichen, wenn der Anmelder den Eintritt in die nationale Phase bis zu 30 Monaten seit dem Prioritätsdatum (in manchen Ämtern sogar noch länger) verschieben möchte.

   Innerhalb von 20 Monaten seit dem Prioritätsdatum muß der Anmelder die für den Eintritt in die nationale Phase vorgeschriebenen Handlungen vor allen Bestimmungsämtern vornehmen, die nicht innerhalb von 19 Monaten seit dem Prioritätsdatum in der Anmeldung oder einer nachträglichen Auswahlerklärung ausgewählt wurden oder nicht ausgewählt werden konnten, da für sie Kapitel II des Vertrages nicht verbindlich ist.

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040 Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Margarita Tzelepi

Formblatt PCT/ISA/220 (Juli 1998) *(Siehe Anmerkungen auf Beiblatt)*

ANMERKUNGEN ZU FORMBLATT PCT/ISA/220

4320
433

Diese Anmerkungen sollen grundlegende Hinweise zur Einreichung von Änderungen gemäß Artikel 19 geben. Diesen Anmerkungen liegen die Erfordernisse des Vertrags über die Internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens (PCT), der Ausführungsordnung und der Verwaltungsrichtlinien zu diesem Vertrag zugrunde. Bei Abweichungen zwischen diesen Anmerkungen und obengenannten Texten sind letztere maßgebend. Nähere Einzelheiten sind dem PCT-Leitfaden für Anmelder, einer Veröffentlichung der WIPO, zu entnehmen.
Die in diesen Anmerkungen verwendeten Begriffe "Artikel", "Regel" und "Abschnitt" beziehen sich jeweils auf die Bestimmungen des PCT-Vertrags, der PCT-Ausführungsordnung bzw. der PCT-Verwaltungsrichtlinien.

HINWEISE ZU ÄNDERUNGEN GEMÄSS ARTIKEL 19

Nach Erhalt des internationalen Recherchenberichts hat der Anmelder die Möglichkeit, einmal die Ansprüche der internationalen Anmeldung zu ändern. Es ist jedoch zu betonen, daß, da alle Teile der internationalen Anmeldung (Ansprüche, Beschreibung und Zeichnungen) während des internationalen vorläufigen Prüfungsverfahrens geändert werden können, normalerweise keine Notwendigkeit besteht, Änderungen der Ansprüche nach Artikel 19 einzureichen, außer wenn der Anmelder z.B. zum Zwecke eines vorläufigen Schutzes die Veröffentlichung dieser Ansprüche wünscht oder ein anderer Grund für eine Änderung der Ansprüche vor ihrer internationalen Veröffentlichung vorliegt. Weiterhin ist zu beachten, daß ein vorläufiger Schutz nur in einigen Staaten erhältlich ist.

Welche Teile der internationalen Anmeldung können geändert werden?

Im Rahmen von Artikel 19 können nur die Ansprüche geändert werden.

In der internationalen Phase können die Ansprüche auch nach Artikel 34 vor der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde geändert (oder nochmals geändert) werden. Die Beschreibung und die Zeichnungen können nur nach Artikel 34 vor der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde geändert werden.

Beim Eintritt in die nationale Phase können alle Teile der internationalen Anmeldung nach Artikel 28 oder gegebenenfalls Artikel 41 geändert werden.

Bis wann sind Änderungen einzureichen?

Innerhalb von zwei Monaten ab der Übermittlung des internationalen Recherchenberichts oder innerhalb von sechzehn Monaten ab dem Prioritätsdatum, je nachdem, welche Frist später abläuft. Die Änderungen gelten jedoch als rechtzeitig eingereicht, wenn sie dem Internationalen Büro nach Ablauf der maßgebenden Frist, aber noch vor Abschluß der technischen Vorbereitungen für die internationale Veröffentlichung (Regel 48.1) zugehen.

Wo sind die Änderungen nicht einzureichen?

Die Änderungen können nur beim Internationalen Büro, nicht aber beim Anmeldeamt oder der Internationalen Recherchenbehörde eingereicht werden (Regel 46.2).

Falls ein Antrag auf internationale vorläufige Prüfung eingereicht wurde/wird, siehe unten.

In welcher Form können Änderungen erfolgen?

Eine Änderung kann erfolgen durch Streichung eines oder mehrerer ganzer Ansprüche, durch Hinzufügung eines oder mehrerer neuer Ansprüche oder durch Änderung des Wortlauts eines oder mehrerer Ansprüche in der eingereichten Fassung.

Für jedes Anspruchsblatt, das sich aufgrund einer oder mehrerer Änderungen von dem ursprünglich eingereichten Blatt unterscheidet, ist ein Ersatzblatt einzureichen.

Alle Ansprüche, die auf einem Ersatzblatt erscheinen, sind mit arabischen Ziffern zu numerieren. Wird ein Anspruch gestrichen, so brauchen die anderen Ansprüche nicht neu numeriert zu werden. Im Fall einer Neunumerierung sind die Ansprüche fortlaufend zu numerieren (Verwaltungsrichtlinien, Abschnitt 205 b)).

Die Änderungen sind in der Sprache abzufassen, in der die internationale Anmeldung veröffentlicht wird.

Welche Unterlagen sind den Änderungen beizufügen?

Begleitschreiben (Abschnitt 205 b)):

Die Änderungen sind mit einem Begleitschreiben einzureichen.

Das Begleitschreiben wird nicht zusammen mit der internationalen Anmeldung und den geänderten Ansprüchen veröffentlicht. Es ist nicht zu verwechseln mit der "Erklärung nach Artikel 19(1)" (siehe unten, "Erklärung nach Artikel 19 (1)").

Das Begleitschreiben ist nach Wahl des Anmelders in englischer oder französischer Sprache abzufassen. Bei englischsprachigen internationalen Anmeldungen ist das Begleitschreiben aber ebenfalls in englischer, bei französischsprachigen internationalen Anmeldungen in französischer Sprache abzufassen.

EN8DOCID: <XISA9501NODEP4_I_>

ANMERKUNGEN ZU FORMBLATT PCT/ISA/220 (Fortsetzung)

434

Im Begleitschreiben sind die Unterschiede zwischen den Ansprüchen in der eingereichten Fassung und den geänderten Ansprüchen anzugeben. So ist insbesondere zu jedem Anspruch in der internationalen Anmeldung anzugeben (gleichlautende Angaben zu verschiedenen Ansprüchen können zusammengefaßt werden), ob

i) der Anspruch unverändert ist;

ii) der Anspruch gestrichen worden ist;

iii) der Anspruch neu ist;

iv) der Anspruch einen oder mehrere Ansprüche in der eingereichten Fassung ersetzt;

v) der Anspruch auf die Teilung eines Anspruchs in der eingereichten Fassung zurückzuführen ist.

Im folgenden sind Beispiele angegeben, wie Änderungen im Begleitschreiben zu erläutern sind:

1. [Wenn anstelle von ursprünglich 48 Ansprüchen nach der Änderung einiger Ansprüche 51 Ansprüche existieren]:
"Die Ansprüche 1 bis 29, 31, 32, 34, 35, 37 bis 48 werden durch geänderte Ansprüche gleicher Numerierung ersetzt; Ansprüche 30, 33 und 36 unverändert; neue Ansprüche 49 bis 51 hinzugefügt."

2. [Wenn anstelle von ursprünglich 15 Ansprüchen nach der Änderung elf Ansprüche 11 Ansprüche existieren]:
"Geänderte Ansprüche 1 bis 11 treten an die Stelle der Ansprüche 1 bis 15."

3. [Wenn ursprünglich 14 Ansprüche existierten und die Änderungen darin bestehen, daß einige Ansprüche gestrichen werden und neue Ansprüche hinzugefügt werden]:
Ansprüche 1 bis 8 und 14 unverändert; Ansprüche 7 bis 13 gestrichen; neue Ansprüche 15, 16 und 17 hinzugefügt."Oder" Ansprüche 7 bis 13 gestrichen; neue Ansprüche 15, 16 und 17 hinzugefügt; alle übrigen Ansprüche unverändert."

4. [Wenn verschiedene Arten von Änderungen durchgeführt werden]:
"Ansprüche 1-10 unverändert; Ansprüche 11 bis 13, 18 und 19 gestrichen; Ansprüche 14, 15 und 16 durch geänderten Anspruch 14 ersetzt; Anspruch 17 in geänderte Ansprüche 15, 16 und 17 unterteilt; neue Ansprüche 20 und 21 hinzugefügt."

"Erklärung nach Artikel 19(1)" (Regel 46.4)

Den Änderungen kann eine Erklärung beigefügt werden, mit der die Änderungen erläutert und ihre Auswirkungen auf die Beschreibung und die Zeichnungen dargelegt werden (die nicht nach Artikel 19 (1) geändert werden können).

Die Erklärung wird zusammen mit der internationalen Anmeldung und den geänderten Ansprüchen veröffentlicht.

Sie ist in der Sprache abzufassen, in der die internationale Anmeldung veröffentlicht wird.

Sie muß kurz gehalten sein und darf, wenn in englischer Sprache abgefaßt oder ins Englische übersetzt, nicht mehr als 500 Wörter umfassen

Die Erklärung ist nicht zu verwechseln mit dem Begleitschreiben, das auf die Unterschiede zwischen den Ansprüchen in der eingereichten Fassung und den geänderten Ansprüchen hinweist, und ersetzt letzteres nicht. Sie ist auf einem gesonderten Blatt einzureichen und in der Überschrift als solche zu kennzeichnen, vorzugsweise mit den Worten "Erklärung nach Artikel 19 (1)".

Die Erklärung darf keine herabsetzenden Äußerungen über den internationalen Recherchenbericht oder die Bedeutung von in dem Bericht angeführten Veröffentlichungen enthalten. Sie darf auf im internationalen Recherchenbericht angeführte Veröffentlichungen, die sich auf einen bestimmten Anspruch beziehen, nur im Zusammenhang mit einer Änderung dieses Anspruchs Bezug nehmen.

Auswirkungen eines bereits gestellten Antrags auf internationale vorläufige Prüfung

Ist zum Zeitpunkt der Einreichung von Änderungen nach Artikel 19 bereits ein Antrag auf internationale vorläufige Prüfung gestellt worden, so sollte der Anmelder in seinem Interesse gleichzeitig mit der Einreichung der Änderungen beim Internationalen Büro auch eine Kopie der Änderungen bei der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde einreichen (siehe Regel 62.2 a), erster Satz).

Auswirkungen von Änderungen hinsichtlich der Übersetzung der internationalen Anmeldung beim Eintritt in die nationale Phase

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß bei Eintritt in die nationale Phase möglicherweise anstelle oder zusätzlich zu der Übersetzung der Ansprüche in der eingereichten Fassung eine Übersetzung der nach Artikel 19 geänderten Ansprüche an die bestimmten/ausgewählten Ämter zu übermitteln ist.

Nähere Einzelheiten über die Erfordernisse jedes bestimmten/ausgewählten Amts sind Band II des PCT-Leitfadens für Anmelder zu entnehmen.

EN3DOCID: <0EBA220NODEP4_I_>

434
435

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

Remitente: EL ORGANISMO ENCARGADO DEL INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

A
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
Müllerstrasse178
13353 Berlin
Alemania

PCT

NOTIFICACIÓN DE ENVÍO DEL INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL O DE LA DECLARACIÓN

(regla PCT Nº 44.1)

	Fecha de envío (*día/mes/año*) 05/08/2003
Referencia del Solicitante o Agente 52290AWOM1XX	PROCEDER Ver abajo, puntos 1 y 4
Referencia Internacional PCT/EP 03/04450	Fecha de Presentación Internacional (*día/mes/año*) 29/04/2003
Solicitante SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT	

1. ☒ Se notifica al solicitante de la confección del Informe de Búsqueda Internacional y de que se lo envía adjunto a la presente.

   Presentación de modificaciones y una declaración, según artículo 19:
   El solicitante puede modificar por su propia voluntad las reivindicaciones de la solicitud internacional (ver regla 46):

   ¿Hasta cuando se pueden presentar las modificaciones?
   El plazo para la presentación de tales modificaciones es usualmente de dos meses a partir del envío del Informe de Búsqueda Internacional; otros detalles se pueden obtener de las instrucciones de la hoja adjunta.

   ¿Dónde se deben presentar las modificaciones?
   Directamente en la Oficina Internacional de la WIPO, 34, CHEMIN des Colombettes, CH-1211 Genf 20. Telefax Nº: (41-22) 740.14.3

   Instrucciones más detalladas se pueden obtener en las observaciones de la hoja adjunta.

2. ☐ Se notifica al solicitante de que no se confecciona un Informe de Búsqueda Internacional y de que, según el artículo 17(2)a, se adjunta la declaración a la presente.

3. ☐ Acerca de la objeción contra el pago de una tasa adicional (tasas adicionales) según la regla 40.2, se informa al solicitante que

   ☐ la objeción y la resolución han sido enviadas desde aquí, junto con su solicitud de envío del texto, así como de la objeción y de la resolución, a los organismos prescriptos por la Oficina Internacional.

   ☐ No existe todavía ninguna resolución acerca de la objeción; el solicitante será informado en cuanto se tome una resolución.

4. **Proceder:** se hace notar lo siguiente al solicitante:

   Brevemente tras el trascurso de 18 meses a partir de la fecha de prioridad la Oficina Internacional publicará la solicitud internacional. Si el solicitante quiere impedir o postergar la publicación, debe presentar en la Oficina Internacional, según la regla 90bis.1 a 90bis.3, antes de concluir las preparaciones técnicas para la publicación internacional, una declaración acerca del desistimiento de la solicitud internacional o de la reivindicación de prioridad.

   Cuando el solicitante desea postergar en hasta 30 meses (en algunos organismos hasta más) a partir de la fecha de prioridad el ingreso en la fase nacional, debe presentar una solicitud de Examen Preliminar Internacional dentro de los 19 meses a partir de la fecha de prioridad.

   Para ingresar en la etapa de la fase nacional, el solicitante debe llevar a cabo, dentro de los 20 meses a partir de la fecha de prioridad, las gestiones prescriptas por todos los organismos pertinentes que no fueron seleccionadas o no pudieron ser seleccionadas dentro de los 19 meses a partir de la fecha de prioridad en la solicitud o en una declaración de selección suplementaria, dado que para ellas no es vinculante el capítulo II del Tratado.

Nombre y Dirección Postal del Organismo encargado del Informe de Búsqueda Internacional	Funcionario Apoderado
Europaisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Margarita Tzelepi

435
436

INSTRUCCIONES PARA EL FORMULARIO PCT/ISA/220

Estas instrucciones son indicaciones básicas para la presentación de modificaciones según el artículo 19. Estas observaciones se basan sobre los requisitos del Tratado de Cooperación Internacional en Materia de Patentes (PCT), del reglamento de aplicación y de las normas administrativas del mismo. Ante diferencias entre estas observaciones y los textos mencionados anteriormente son decisivos los últimos. Otros detalles se pueden obtener en el Manual PCT para solicitantes, una publicación de la WIPO.

Las expresiones "artículo", "regla" y "parágrafo" empleados en estas instrucciones se refieren siempre a las disposiciones del Tratado PCT, al reglamento de aplicación PCT o a las normas administrativas PCT.

INSTRUCCIONES PARA MODIFICACIONES SEGÚN ARTÍCULO 19

Luego de recibir el Informe de Búsqueda Internacional, el solicitante tiene la posibilidad de modificar una vez las reivindicaciones de la solicitud internacional. Sin embargo, se debe hacer notar que, dado que todas las partes de la solicitud internacional (reivindicaciones, descripción y figuras) pueden ser modificados durante el Examen Preliminar Internacional, no existe usualmente la necesidad de presentar modificaciones de las reivindicaciones según el artículo 19, excepto cuando el solicitante desea la publicación de estas reivindicaciones o presenta algún otro motivo para la modificación de las reivindicaciones de su publicación internacional, por ejemplo, a los fines de una protección provisoria. También se debe tomar en consideración que una protección provisoria se puede obtener solo en algunos estados.

¿Que partes de una solicitud internacional pueden ser modificadas?

En el marco del artículo 17 solo pueden ser modificadas las reivindicaciones.

En la fase internacional, según el artículo 34, las reivindicaciones también pueden ser modificadas (o nuevamente modificadas) ante el organismo encargado del examen preliminar internacional. Según el artículo 34, la descripción y las figuras solo pueden ser modificadas ante el organismo encargado del Examen Preliminar Internacional.

Al ingresar en la fase nacional, según el artículo 28 o, en casos dados, el artículo 41, pueden ser modificadas todas las partes de la solicitud internacional.

¿Hasta cuando se pueden presentar modificaciones?

Dentro de los dos meses a partir del envío del informe de búsqueda internacional o dentro de dieciséis meses a partir de la fecha de prioridad, según el plazo que venza más tarde. No obstante, las modificaciones son consideradas como válidas cuando son enviadas a la Oficina Internacional luego del plazo establecido pero antes de la conclusión de las preparaciones técnicas para la publicación internacional (regla 46.1).

¿Dónde no se deben presentar las modificaciones?

Las modificaciones solo pueden ser presentadas ante la Oficina Internacional y no en la Oficina de Ingreso o en el organismo de búsquedas internacionales (regla 46.2).

¿En que forma pueden ser llevadas a cabo modificaciones?

Una modificación puede proceder en la versión presentada mediante la eliminación de una o varias reivindicaciones, mediante el agregado de una o varias reivindicaciones nuevas o mediante modificaciones del texto de una o varias reivindicaciones.

Se debe presentar una hoja de reemplazo por cada hoja de reivindicaciones que, como consecuencia de una o varias modificaciones, se diferencia de la presentada originalmente.

Todas las reivindicaciones que aparecen una hoja de reemplazo deben estar numeradas con cifras arábigas. Así, cuando se elimina una reivindicación, las demás no deben ser numeradas nuevamente. En el caso de una nueva numeración, las reivindicaciones deben ser numeradas en forma sucesiva (normas administrativas, Item 205b)).

Las modificaciones deben estar redactadas en el idioma en que fue publicada la solicitud internacional.

¿Qué antecedentes deben acompañar a las modificaciones?

Escrito adjunto (Item 205b)):

Las modificaciones se deben presentar con un escrito adjunto.

El escrito adjunto no se publica junto con la solicitud internacional y las reivindicaciones modificadas. No se debe confundir con "aclaración según artículo 19(1)" (Ver abajo, "aclaración según artículo 19(1)").

El escrito adjunto puede estar redactado, a elección del solicitante, en idioma inglés o francés. En solicitaciones internacionales vertidas en idioma inglés, el escrito adjunto debe estar redactado asimismo en idioma inglés y en las solicitudes internacionales redactadas en idioma francés en idioma francés.

436
437

INSTRUCCIONES PARA EL FORMULARIO PCT/ISA/220 (continuación)

En el escrito adjunto deben estar indicadas las diferencias existentes entre las reivindicaciones de la versión presentada y las reivindicaciones modificadas. Así, para cada reivindicación de la solicitud internacional deben estar indicadas (indicaciones equivalentes para reivindicaciones distintas pueden estar sumadas), en particular, si:

i) la reivindicación no está modificada;
ii) la reivindicación fue eliminada;
iii) la reivindicación es nueva;
iv) la reivindicación reemplaza a una o a varias reivindicaciones de la versión presentada;
v) la reivindicación se origina en la división de una reivindicación de la versión presentada;

A continuación se indican ejemplos de cómo se deben aclarar modificaciones en el escrito adjunto:

1- [cuando en lugar de 48 reivindicaciones originales, luego de la modificación de algunas reivindicaciones existen 51 reivindicaciones]:
"Las reivindicaciones 1 a 29, 31, 32, 34, 35, 37 a 48 son reemplazadas por reivindicaciones modificadas con la misma numeración; las reivindicaciones 30, 33 y 36 quedan sin modificar; las reivindicaciones 49 a 51 están agregadas."

2- [cuando en lugar de 15 reivindicaciones originales, luego de la modificación de todas las reivindicaciones existen 11 reivindicaciones]:
"Las reivindicaciones modificadas 1 a 11 están en lugar de las reivindicaciones 1 a 15"

3- (cuando originalmente existen 14 reivindicaciones y las modificaciones consisten en la eliminación de algunas reivindicaciones y el agregado de nuevas reivindicaciones):
"Las reivindicaciones 1 a 6 y 14 están sin modificar; las reivindicaciones 7 a 13 son eliminadas; se agregan nuevas reivindicaciones 15, 16 y 17. "O": se eliminan las reivindicaciones 7 a 13; se agregan nuevas reivindicaciones 15, 16 y 17; todas las demás reivindicaciones quedan sin modificar."

4- [cuando se llevan a cabo distintos tipos de modificaciones]:
"Reivindicaciones 1 a 10 sin modificar; reivindicaciones 11 a 13, 18 y 19 eliminadas; reivindicaciones 14, 15 y 16 reemplazadas por la nueva reivindicación 14; reivindicación 17 dividida en las nuevas reivindicaciones 15, 16 y 17, nuevas reivindicaciones 20 y 21 agregadas."

"Aclaración según artículo 19(1)" (Regla 46.4)

A las modificaciones se puede agregar una aclaración mediante la cual se explican las modificaciones y se exponen sus consecuencias sobre la descripción y los dibujos (los que, según el artículo 19(1), no pueden ser modificados).

La aclaración se publica junto con la solicitud internacional y las reivindicaciones modificadas.

La misma debe estar redactada en el idioma en que se publica la solicitud internacional.

La misma debe ser corta y no debe comprender más de 500 palabras cuando está redactada o traducida al idioma inglés.

La aclaración no se debe confundir con el escrito adjunto que indica las diferencias existentes entre las reivindicaciones de la versión original y las reivindicaciones modificadas, y no reemplaza al último. Se la debe presentar en una hoja separada y caracterizar como tal en el título, con preferencia, mediante las palabras "Aclaración según artículo 19(1)".

La aclaración no debe contener manifestaciones desmerecedoras acerca del informe de búsqueda internacional o del significado de las publicaciones mencionadas en este informe. Solo se puede hacer referencia a publicaciones indicadas en el informe de búsqueda internacional que se relacionan con una reivindicación determinada, en el contexto de una modificación de esta reivindicación.

Consecuencias de una solicitud ya presentada sobre el examen preliminar internacional

Cuando en el momento de la presentación de modificaciones según el artículo 19 ya se propuso una solicitud de examen preliminar internacional, el solicitante debería presentar al mismo tiempo, en su propio interés, junto con la presentación de las modificaciones ante la Oficina Internacional, una copia de las modificaciones ante el organismo encargado del examen preliminar internacional (ver regla 62.2 a), primera frase).

Consecuencias de las modificaciones desde el punto de vista de la traducción de la solicitud internacional al ingresar en la fase nacional

Se hace notar al solicitante que, al ingresar en la fase nacional, posible o adicionalmente a la traducción de las reivindicaciones en la versión original, se debe enviar una traducción de las reivindicaciones modificadas según el artículo 19 a los organismos establecidos / seleccionados.

Otros detalles acerca de las exigencias del organismo establecido / seleccionado se buscar en el tomo II del manual PCT para solicitantes.

PCT-ANTRAG

52290AWOM1XX

Original (für EINREICHUNG) - gedruckt am 28.04.2003 08:49:30 PM

0	Vom Anmeldeamt auszufüllen	
0-1	Internationales Aktenzeichen.	
0-2	Internationales Anmeldedatum	
0-3	Name des Anmeldeamts und "PCT International Application"	
0-4	Formular - PCT/RO/101 PCT-Antrag	
0-4-1	erstellt durch Benutzung von	PCT-EASY Version 2.92 (aktualisiert 01.01.2003)
0-5	Antragsersuchen Der Unterzeichnete beantragt, daß die vorliegende internationale Anmeldung nach dem Vertrag über die Internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens behandelt wird	
0-6	(Vom Anmelder gewähltes) Anmeldeamt	Europäisches Patentamt (EPA) (RO/EP)
0-7	Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts	52290AWOM1XX
I	Bezeichnung der Erfindung	THIAZOLIDINONE, DEREN HERSTELLUNG UND VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL
II	Anmelder	
II-1	Diese Person ist	nur Anmelder
II-2	Anmelder für	Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US
II-4	Name	SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
II-5	Anschrift:	Müllerstrasse 178 D-13353 Berlin Deutschland
II-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
II-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
II-8	Telefonnr.	+49 30 468 12085
II-9	Telefaxnr.	+49 30 468 12058
II-10	e-mail	Juergen Dr. Kostrucha@schering.de
III-1	Anmelder und/oder Erfinder	
III-1-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-1-2	Anmelder für	Nur US
III-1-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	SCHWEDE, Wolfgang
III-1-5	Anschrift:	Magdeburger Strasse 41a D-16548 Glienecke Deutschland
III-1-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-1-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE

III-2	Anmelder und/oder Erfinder	
III-2-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-2-2	Anmelder für	Nur US
III-2-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	SCHULZE, Volker
III-2-5	Anschrift:	Ernststrasse 97 D-13509 Berlin Deutschland
III-2-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-2-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-3	Anmelder und/oder Erfinder	
III-3-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-3-2	Anmelder für	Nur US
III-3-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	EIS, Knut
III-3-5	Anschrift:	Walldürner Weg 13 D-13587 Berlin Deutschland
III-3-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-3-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-4	Anmelder und/oder Erfinder	
III-4-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-4-2	Anmelder für	Nur US
III-4-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	BUCHMANN, Bernd
III-4-5	Anschrift:	Erdmannstrasse 44 D-16540 Hohen Neuendorf Deutschland
III-4-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-4-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-5	Anmelder und/oder Erfinder	
III-5-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-5-2	Anmelder für	Nur US
III-5-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	BRIEM, Hans
III-5-5	Anschrift:	Baumhauser Weg 41a D-28279 Bremen Deutschland
III-5-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-5-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-6	Anmelder und/oder Erfinder	
III-6-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-6-2	Anmelder für	Nur US
III-6-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	SIEMEISTER, Gerhard
III-6-5	Anschrift:	Reinerswalder Steig 26 D-13503 Berlin Deutschland
III-6-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-6-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE

III-7	Anmelder und/oder Erfinder	
III-7-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-7-2	Anmelder für	Nur US
III-7-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	BÖMER, Ulf
III-7-5	Anschrift:	Leipziger Strasse 49 D-16548 Glienecke Deutschland
III-7-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-7-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
V	Bestimmung von Staaten	
V-1	Regionales Patent (andere Schutzrechtsarten oder Verfahren sind ggf. in Klammern nach der (den) betreffenden Bestimmung(en) angegeben)	AP: GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW und jeder weitere Staat, der Mitgliedstaat des Harare-Protokolls und Vertragsstaat des PCT ist EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM und jeder weitere Staat, der Mitgliedsstaat des Eurasischen Patentübereinkommens und Vertragsstaat des PCT ist EP: AT BE BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL PT SE SI SK TR und jeder weitere Staat, der Mitgliedsstaat des Europäischen Patentübereinkommens und Vertragsstaat des PCT ist OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG und jeder weitere Staat, der Mitgliedstaat der OAPI und Vertragsstaat des PCT ist
V-2	Nationales Patent (andere Schutzrechtsarten oder Verfahren sind ggf. in Klammern nach der (den) betreffenden Bestimmung(en) angegeben)	AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH&LI CN CO CR CU CZ DK DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MX NI NO NZ OM PH PL PT RO RU SC SD SE SG SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VC VN YU ZA ZM ZW

V-5	Erklärung bzgl. vorsorglicher [redacted] Bestimmungen Hinsichtlich zu den unter Punkten V-1, V-2 und V-3 vorgenommenen Bestimmungen nimmt der Anmelder nach Regel 4.9 Absatz b auch alle anderen nach dem PCT zulässigen Bestimmungen vor mit Ausnahme der nachstehend unter Punkt V-6 angegebenen Staaten. Der Anmelder erklärt, daß diese zusätzlichen Bestimmungen unter dem Vorbehalt einer Bestätigung stehen und jede zusätzliche Bestimmung, die vor Ablauf von 15 Monaten ab dem Prioritätsdatum nicht bestätigt wurde, nach Ablauf dieser Frist als vom Anmelder zurückgenommen gilt.		
V-6	Staaten, die von der Erklärung über vorsorgliche Bestimmungen ausgenommen werden	KEINE	
VI-1	Priorität einer früheren nationalen Anmeldung beansprucht		
VI-1-1	Anmeldedatum	03 Mai 2002 (03.05.2002)	
VI-1-2	Nummer	102 21 104.3	
VI-1-3	Staat	DE	
VII-1	Gewählte Internationale Recherchenbehörde	Europäisches Patentamt (EPA) (ISA/EP)	
VIII	Erklärungen	Anzahl der Erklärungen	
VIII-1	Erklärung hinsichtlich der Identität des Erfinders	-	
VIII-2	Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des Internationalen Anmeldedatums, ein Patent zu beantragen und zu erhalten	-	
VIII-3	Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des Internationalen Anmeldedatums, die Priorität einer früheren Anmeldung zu beanspruchen	-	
VIII-4	Erfindererklärung (nur im Hinblick auf die Bestimmung der Vereinigten Staaten von Amerika)	-	
VIII-5	Erklärung hinsichtlich unschädlicher Offenbarungen oder Ausnahmen von der Neuheitsschädlichkeit	-	
IX	Kontrollliste	Anzahl der Blätter	Elektronische Datei(en) beigefügt
IX-1	Antrag (inklusive Erklärungsblätter)	5	-
IX-2	Beschreibung	222	-
IX-3	Ansprüche	16	-
IX-4	Zusammenfassung	1	EZABST00.TXT
IX-5	Zeichnung(en)	1	-
IX-7	INSGESAMT	245	
	Beigefügte Unterlagen	Unterlage(n) in Papierform beigefügt	Elektronische Datei(en) beigefügt
IX-8	Blatt für die Gebührenberechnung	✓	-
IX-17	PCT-EASY-Diskette	-	Diskette
IX-19	Nr. der Abb. der Zeichn., die mit der Zusammenf. veröffentlicht werden soll		

PCT-ANTRAG

52290AWOM1XX

Original (für EINREICHUNG) - gedruckt am 29.04.2003 08:49:30 PM

IX-20	Sprache der Int. Anmeldung	Deutsch
X-1	Unterschrift des Anmelders, des Anwalts oder des Gemeinsamen Vertreters	
X-1-1	Name	SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
X-1-2	Name der unterzeichnenden Person	i.V. Dr. Kostrucha
X-2	Unterschrift des Anmelders, des Anwalts oder des Gemeinsamen Vertreters	
X-2-1	Name	SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
X-2-2	Name der unterzeichnenden Person	i.A. Marten

VOM ANMELDEAMT AUSZUFÜLLEN

10-1	Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung	
10-2	Zeichnung(en):	
10-2-1	Eingegangen	
10-2-2	Nicht eingegangen	
10-3	Geändertes Eingangsdatum aufgrund nachträglich, jedoch fristgerecht eingeg. Unterlage(n) oder Zeichnung(en) zur Vervollständigung dieser Int. Anmeldung	
10-4	Datum des fristgerechten Eingangs der Berichtigung nach PCT Artikel 11(2)	
10-5	Internationale Recherchenbehörde	ISA/EP
10-6	Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Rechercheangebühr aufgeschoben	

VOM INTERNATIONALEN BÜRO AUSZUFÜLLEN

11-1	Datum des Eingangs des Aktenexemplars beim Internationalen Büro	

PCT (ANHANG - BLATT FÜR DIE GEBÜHRENBERECHNUNG)

52290AWOM1XX

Original (für EINREICHUNG) - gedruckt am 29.04.2003 06:49:30 PM

(Dieses Blatt zählt nicht als Blatt der internationalen Anmeldung und ist nicht Teil derselben)

0	Vom Anmeldeamt auszufüllen	
0-1	Internationales Aktenzeichen.	
0-2	Eingangsstempel des Anmeldeamts	

0-4	Formular - PCT/RO/101 (Anlage) PCT Blatt für die Gebührenberechnung				
0-4-1	erstellt durch Benutzung von		PCT-EASY Version 2.92 (aktualisiert 01.01.2003)		
0-9	Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts		52290AWOM1XX		
2	Anmelder		SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, et al.		
12	Berechnung der vorgeschriebenen Gebühren		Höhe der Gebühr/Multiplikator	Gesamtbeträge (EUR)	
12-1	Übermittlungsgebühr	T	⇨	100	
12-2-1	Recherchengebühr	S	⇨	945	
12-2-2	International search to be carried out by		EP		
12-3	Internationale Gebühr Grundgebühr (erste 30 Blätter)	b1	444		
12-4	Anzahl der Blätter über 30		215		
12-5	Zusatzblattgebühr	(X)	10		
12-6	Gesamtbetrag der weiteren Gebühren	b2	2.150		
12-7	b1 + b2 =	B	2.594		
12-8	Bestimmungsgebühren Anzahl der in der internationalen Anmeldung vorgenommenen Bestimmungen		94		
12-9	Number of designation fees payable (maximum 5)		5		
12-10	Bestimmungsgebühr	(X)	96		
12-11	Gesamtbetrag der Bestimmungsgebühren	D	480		
12-12	PCT-EASY-Gebührenermäßigung	R	-137		
12-13	Gesamtbetrag der internationalen Gebühr (B+D-R)	I	⇨	2.937	
12-17	Gesamtbetrag der zu zahlenden Gebühren (T+S+I+P)		⇨	3.982	
12-19	Zahlungsart		Abbuchungsauftrag		
12-20	Anweisungen betreffend laufendes Konto Das Anmeldeamt:		Europäisches Patentamt (EPA) (RO/EP)		
12-20-1	Ermächtigung, den vorstehend angegebenen Gesamtbetrag der Gebühren abzubuchen..		✓		

Zu belastende Kostenstelle
4712 1548
Zur Buchung und Zahlung angewiesen
Dr. Kostrucha

443

PCT (ANHANG - BLATT FÜR DIE GEBÜHRENBERECHNUNG)

52290AWOM1XX

443
444

Original (für EINREICHUNG) - gedruckt am 29.04.2003 06:49:30 PM

12-20-2	Ermächtigung. Fehlbeträge oder Überzahlungen des vorstehenden angegebenen Gesamtbetrages der Gebühren meinem laufenden Konto zu belasten bzw. gutzuschreiben..	✓ SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT i.V. Dr. Kostka Corporate Patents i.A. Marten Corporate Patents
12-20-3	Die Bevollmächtigung, die Gebühr für Prioritätsbeleg abzubuchen.	✓
12-21	Nummer des laufenden Kontos	28000019
12-22	Datum	29 April 2003 (29.04.2003)
12-23	Name und Unterschrift	SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

PRÜFPROTOKOLL UND BEMERKUNGEN

13-2-2	Prüfergebnisse Staaten	Grün? Es können mehr Bestimmungen vorgenommen werden. Die folgenden Staaten sind nicht bestimmt worden: DE. Bitte überprüfen.
13-2-7	Prüfergebnisse Inhalt	Grün? Nr. der Abb. der Zeichnungen, die mit der Zusammenf. veröffentlicht werden soll, nicht angegeben. Bitte überprüfen.
		Grün? Priorität 1: der Prioritätsbeleg ist nicht beigefügt (der Anmelder muß ihn beim Anmeldeamt oder beim Internationalen Büro vor Ablauf von 16 Monaten ab dem (frühesten) Prioritätsdatum einreichen)
13-2-8	Prüfergebnisse Gebühren	Grün? Bitte bestätigen, daß das Gebührenverzeichnis in der zur Zeit geltenden Fassung benutzt wurde
13-2-9	Prüfergebnisse Zahlung	Grün? Bitte überprüfen Sie, daß bei dem gewählten Anmeldeamt ein gültiges laufendes Konto auf Ihren Namen besteht
13-2-10	Prüfergebnisse Anmerken	Grün? Der Name der unterzeichnenden Person oder/und ihre Eigenschaft nicht angegeben. Bitte berücksichtigen Sie, daß einige Anmeldeämter fordern, daß diese Information zusammen mit der Unterschrift vorgeführt wird.

		Grün? Der Name der unterzeichnenden Person oder/und ihre Eigenschaft nicht angegeben. Bitte berücksichtigen Sie, daß einige Anmeldeämter fordern, daß diese Information zusammen mit der Unterschrift vorgeführt wird.

PCT

52290AWOM1XX

446

Original (für EINREICHUNG) - gedruckt am 29.04.2003 06:49:30 PM

PCT-EASY-Informationsblatt

(Vom Anmelder auszufüllen; dieses Blatt NICHT mit der internationalen Anmeldung einreichen)

PRÜFPROTOKOLL

	Staaten
Grün?	Es können mehr Bestimmungen vorgenommen werden. Die folgenden Staaten sind nicht bestimmt worden: DE. Bitte überprüfen.
	Inhalt
Grün?	Nr. der Abb. der Zeichnungen, die mit der Zusammenf. veröffentlicht werden soll, nicht angegeben. Bitte überprüfen.
Grün?	Priorität 1: der Prioritätsbeleg ist nicht beigefügt (der Anmelder muß ihn beim Anmeldeamt oder beim Internationalen Büro vor Ablauf von 16 Monaten ab dem (frühesten) Prioritätsdatum einreichen)
	Gebühren
Grün?	Bitte bestätigen, daß das Gebührenverzeichnis in der zur Zeit geltenden Fassung benutzt wurde
	Zahlung
Grün?	Bitte überprüfen Sie, daß bei dem gewählten Anmeldeamt ein gültiges laufendes Konto auf Ihren Namen besteht
	Anmerken
Grün?	Der Name der unterzeichnenden Person oder/und Ihre Eigenschaft nicht angegeben. Bitte berücksichtigen Sie, daß einige Anmeldeämter fordern, daß diese Information zusammen mit der Unterschrift vorgeführt wird.
Grün?	Der Name der unterzeichnenden Person oder/und Ihre Eigenschaft nicht angegeben. Bitte berücksichtigen Sie, daß einige Anmeldeämter fordern, daß diese Information zusammen mit der Unterschrift vorgeführt wird.

Vor Einreichung der internationalen Anmeldung, bitte sorgfältig prüfen daß:

-die Angaben auf dem ausgedruckten Anmeldeformular richtig sind;
-Feld Nr. X des Anmeldeformulars und Punkte 12-23 der Anlage zum Anmeldeformular unterschrieben sind;
-alle in den Feldern Nr. VIII und IX des Antragsformulars angegebenen Bestandteile der internationalen Anmeldung beigefügt sind; und,
-die Diskette mit der PCT-EASY-Zipdatei der internationalen Anmeldung ist beigefügt und eindeutig mit "PCT-EASY", dem Aktenzeichen des Anmelders/Anwalts und dem Familiennamen des Anmelders beschriftet

ACHTUNG

Ändern Sie keine Angaben auf dem Ausdruck des Anmeldeformulars. Die electronische Version der PCT-EASY Anmeldung wurde schreibgeschützt. Falls zu diesem Zeitpunkt ein Fehler oder eine Auslassung endeckt wird, müssen Sie das zur Einreichung gespeicherte Formular erneut öffnen, die nötigen Änderungen vornehmen und das Formular sobald erneut einreichen. Zum Schluß muß von Hand durch erneutes Abspeichern des korrigierten gespeicherten Formulars auf Diskette eine NEUE Diskette zur Einreichung erstellt werden. Der vorher angefertigte Ausdruck und die Einreichungsdiskette sollten zerstört werden, um zu vermeiden, daß sie irrtümlicherweise ans Anmeldeamt geschickt werden.

J-6411 6P

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Absender: MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

An:

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
Müllerstrasse 178
13353 Berlin
ALLEMAGNE

Patente
05. Aug. 2004
Frist:

PCT

MITTEILUNG ÜBER DIE ÜBERSENDUNG DES INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNGSBERICHTS

(Regel 71.1 PCT)

Absendedatum *(Tag/Monat/Jahr)*	04.08.2004
Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts: 52280AWOM1XX	WICHTIGE MITTEILUNG

Internationales Aktenzeichen	Internationales Anmeldedatum *(Tag/Monat/Jahr)*	Prioritätsdatum *(Tag/Monat/Jahr)*
PCT/EP 03/04450	29.04.2003	03.05.2002

Anmelder: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT et al

1. Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß ihm die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde hiermit den zu der internationalen Anmeldung erstellten internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen, übermittelt.

2. Eine Kopie des Berichts wird - gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen - dem Internationalen Büro zur Weiterleitung an alle ausgewählten Ämter übermittelt.

3. Auf Wunsch eines ausgewählten Amts wird das Internationale Büro eine Übersetzung des Berichts (jedoch nicht der Anlagen) ins Englische anfertigen und diesem Amt übermitteln.

4. **ERINNERUNG**

   Zum Eintritt in die nationale Phase hat der Anmelder vor jedem ausgewählten Amt innerhalb von 30 Monaten ab dem Prioritätsdatum (oder in manchen Ämtern noch später) bestimmte Handlungen (Einreichung von Übersetzungen und Entrichtung nationaler Gebühren) vorzunehmen (Artikel 39 (1)) (siehe auch die durch das Internationale Büro im Formblatt PCT/IB/301 übermittelte Information).

   Ist einem ausgewählten Amt eine Übersetzung der internationalen Anmeldung zu übermitteln, so muß diese Übersetzung auch Übersetzungen aller Anlagen zum internationalen vorläufigen Prüfungsbericht enthalten. Es ist Aufgabe des Anmelders, solche Übersetzungen anzufertigen und den betroffenen ausgewählten Ämtern direkt zuzuleiten.

   Weitere Einzelheiten zu den maßgebenden Fristen und Erfordernissen der ausgewählten Ämter sind Band II des PCT-Leitfadens für Anmelder zu entnehmen.

   Der Anmelder wird auf Artikel 33(5) hingewiesen, in welchem erklärt wird, daß die Kriterien für Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit, die im Artikel 33(2) bis (4) beschrieben werden, nur für die internationale vorläufige Prüfung Bedeutung haben, und daß "jeder Vertragsstaat (...) für die Entscheidung über die Patentfähigkeit der beanspruchten Erfindung in diesem Staat zusätzliche oder abweichende Merkmale aufstellen" kann (siehe auch Artikel 27(5)). Solche zusätzlichen Merkmale können z.B. Ausnahmen von der Patentierbarkeit, Erfordernisse für die Offenbarung der Erfindung sowie Klarheit und Stützung der Ansprüche betreffen.

Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	Lafitte-de Jong, S Tel. +31 70 340-4827

Formblatt PCT/IPEA/416 (Januar 2004)

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 52290AWOM1XX	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/04450	Internationales Anmeldedatum *(Tag/Monat/Jahr)* 29.04.2003	Prioritätsdatum *(Tag/Monat/Jahr)* 03.05.2002
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C07D277/34		
Anmelder SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT et al		

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.

2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 7 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

   ☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

   Diese Anlagen umfassen insgesamt 13 Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

   - I ☒ Grundlage des Bescheids
   - II ☐ Priorität
   - III ☒ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
   - IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
   - V ☒ Begründete Feststellung nach Regel 66.2 a)ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
   - VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
   - VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
   - VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags	Datum der Fertigstellung dieses Berichts
02.10.2003	04.08.2004
Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde Europäisches Patentamt - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	Bevollmächtigter Bediensteter Allard, M Tel. +31 70 340-2002

448
449

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/04450

I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung *(Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigefügt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17))*:

Beschreibung, Seiten

1-173, 187-221	in der ursprünglich eingereichten Fassung
174-186	eingegangen am 02.10.2003 mit Schreiben vom 25.09.2003

Ansprüche, Nr.

1-13	in der ursprünglich eingereichten Fassung

Zeichnungen, Blätter

1/1	in der ursprünglich eingereichten Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

   Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um:

   - ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
   - ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
   - ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

   - ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
   - ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
   - ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
   - ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
   - ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
   - ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

   - ☐ Beschreibung, Seiten:
   - ☐ Ansprüche, Nr.:
   - ☐ Zeichnungen, Blatt:

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/04450

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

   (Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen.)

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

1. Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

   ☐ die gesamte internationale Anmeldung,

   ☒ Ansprüche Nr. 4 (teilweise), 11-13 (bezüglich gewerblicher Anwendbarkeit)

   Begründung:

   ☒ Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. 11-13 beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht *(genaue Angaben)*:

   siehe Beiblatt

   ☐ Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen *(machen Sie bitte nachstehend genaue Angaben)* oder die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte *(genaue Angaben)*:

   ☐ Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.

   ☒ Für die obengenannten Ansprüche Nr. 4 (teilweise) wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.

2. Eine sinnvolle internationale vorläufige Prüfung kann nicht durchgeführt werden, weil das Protokoll der Nukleotid- und/oder Aminosäuresequenzen nicht dem in Anlage C der Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard entspricht:

   ☐ Die schriftliche Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

   ☐ Die computerlesbare Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja:	Ansprüche	3, 5-13
	Nein:	Ansprüche	1, 2, 4
Erfinderische Tätigkeit (IS)	Ja:	Ansprüche	3, 5-13
	Nein:	Ansprüche	1, 2, 4
Gewerbliche Anwendbarkeit (IA)	Ja:	Ansprüche:	1-10
	Nein:	Ansprüche:	-

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/04450

2. Unterlagen und Erklärungen:

siehe Beiblatt

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT - BEIBLATT Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/04450

Es word auf die folgenden Dokumente verwiesen:

D01: KNOTT E B: 'The electrophilic reactivity of alkoxyalkylidene derivatives of heterocyclic keto-methylene compounds' JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, 1954, Seiten 1482-1490, XP002248487

D02: DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN [Online] Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002247573 & TETRAHEDRON, Bd. 32, 1976, Seiten 3055-3061,

D03: DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN [Online] Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002247574 & JUSTUS LIEBIGS ANN. CHEM., Bd. 665, 1963, Seiten 150-165,

D04: DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN [Online] Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002247575 & SPECTROCHIM. ACTA PART A, Bd. 26, 1970, Seite 165

D05: DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN [Online] Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002247576 & JUSTUS LIEBIGS ANN. CHEM, 1978, Seiten 473-511,

D06: DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN [Online] Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002247577 & J. CHEM. SOC. PERKIN TRANS. 2, 1979, Seiten 1376-1386,

D07: DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN [Online] Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002247578 & ZH. ORG. KHIM., Bd. 20, Nr. 3, 1984, Seiten 577-583,

D08: DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN [Online] Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002247579 & PHOSPHORUS, SULFUR SILICON RELAT. ELEM., Bd. 73, Nr. 1-4, 1992, Seiten 15-26,

D09: DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN [Online] Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002247580 & C.R. HEBD. SEANCES ACAD. SCI. SER. C, Bd. 267, 1968, Seite 260, 261-263

D10: DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN [Online] Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002247581 & J. CHEM. SOC. PERKIN TRANS. 2, 1979, Seiten 1376-1386,

D11: WO 00 75139 A (BASF AKTIENGESELLSCHAFT) 14. Dezember 2000

(2000-12-14)

D12: WO 01 47555 A (CORNELL RESEARCH FOUNDATION, INC.) 5. Juli 2001 (2001-07-05)

Zu Punkt III

Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

Die Ansprüche 11-13 beziehen sich auf einen Gegenstand, der nach Auffassung dieser Behörde unter die Regel 67.1 (iv) PCT fällt. Daher word über die gewerbliche Anwendbarkeit des Gegenstands dieser Ansprüche kein Gutachten erstellt (Artikel 34(4) a) (i) PCT).

Da für die Verbindungen der Formel (III) gemäß Anspruch 4 keine vollständige internationale Recherche durchgeführt wurde, kann auch die internationale vorläufige Prüfung hinsichtlich diesen Verbindungen nicht als vollständig angesehen werden.

Zu Punkt V

Begründete Feststellung nach Regel 66.2(a)(ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

Neuheit (Artikel 33(2) PCT)

Der Gegenstand der Ansprüche 1 und 2 ist nicht neu im Hinblick auf D1, siehe Seite 188, 9. Verbindung, während der Gegenstand des Anspruchs 4 nicht neu ist im Hinblick auf D2-D10.

Der Gegenstand der Ansprüche 3 und 5-13 ist nicht im verfügbaren Stand der Technik beschrieben und ist somit neu.

Erfinderische Tätigkeit (Artikel 33(3) PCT)

Da der Gegenstand der Ansprüche 1, 2 und 4 nicht neu ist, besteht keine Basis zur

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT - BEIBLATT Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/04450

Anerkennung einer erfinderischen Tätigkeit.

Für den neuen Gegenstand der Ansprüche 1, 2 und 4, sowie für den Gegenstand der Ansprüche 3 und 5-13, kann eine erfinderische Tätigkeit anerkannt werden:

Im Hinblick auf die Lehre von D11 oder D12, welche beliebig als nächstliegender Stand der Technik angesehen werden können, bestand die der Anmeldung zugrundeliegende Aufgabe in der Bereitstellung von weiteren Plk-Inhibitoren

Diese Aufgabe wird durch die neuen Verbindungen der vorliegenden Anmeldung in einer Weise gelöst, die nicht durch die Lehre des verfügbaren Standes der Technik nahegelegt wird.

Die neue Zwischenprodukte der Ansprüche 4 und 5 leisten einen wesentlichen strukturellen Beitrag zu den Endprodukten und sind somit auch erfinderisch.

Gewerbliche Anwendbarkeit (Artikel 33(4) PCT)

Die Verbindungen, Arzneimittel und Verfahren der Ansprüche 1-10 sind in der pharmazeutischen Industrie anwendbar.

454

455

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

Remitente: EL ORGANISMO ENCARGADO DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

A
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
Müllerstrasse 178
13353 Berlin
Alemania

PCT

NOTIFICACIÓN DE ENVÍO DEL INFORME DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(regla PCT Nº 71.1)

	Fecha de envío (*día/mes/año*): 04.08.2004
Referencia del Solicitante o Agente: 52290AWOM1XX	**NOTIFICACIÓN IMPORTANTE**

Referencia Internacional	Fecha de Presentación Internacional (*día/mes/año*)	Fecha de Prioridad (*día/mes/año*)
PCT/EP 03/04450	29/04/2003	03-05-2002

Solicitante: SCHERING AG et al.

1. Se notifica al solicitante que el organismo encargado del Examen Preliminar Internacional envía mediante la presente el Informe de Examen Preliminar Internacional elaborado para esta Solicitud Internacional, en casos dados, con los anexos correspondientes.

2. Una copia del Informe – en casos dados, con los anexos correspondientes – es enviada a la Oficina Internacional para su derivación a todos los organismos seleccionados.

3. A petición de un organismo seleccionado, la Oficina Internacional traducirá el Informe (pero no sus anexos) al inglés y lo enviará a tal organismo.

4. **RECORDATORIO**

   Para el ingreso en la fase nacional, el solicitante debe proceder, dentro de los 30 meses de la fecha de prioridad (o más tarde en otros organismos), a llevar a cabo ciertos trámites (presentación de traducciones y pago de tasas nacionales) (artículo 39 (1)) (ver también la información brindada por la Oficina Internacional por medio del formulario PCT/IB/301).

   Cuando se debe enviar a un organismo seleccionado una traducción de la solicitación internacional, esta traducción debe contener también las traducciones de todos los anexos del Informe del Examen Preliminar Internacional. Es responsabilidad del solicitante elaborar tales traducciones y enviarlas directamente al organismo correspondiente seleccionado.

   Otros detalles de los plazos y requisitos normativos de los organismos seleccionados se pueden tomar del Manual PCT para solicitantes.

   El solicitante es advertido acerca del artículo 33 (5) en el cual se aclara que los criterios de novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial descriptos en el artículo 33 (2) a (4) solo tiene significado para el Examen Preliminar Internacional, y que "cada estado adherido (...) puede disponer atributos adicionales o modificatorios en tal estado para la determinación de la patentabilidad de la invención reivindicada " (ver también artículo 27 (5)). Tales atributos adicionales se pueden referir, por ejemplo, a excepciones de patentabilidad, a requisitos para la revelación de la invención, así como a claridad y apoyo de las reivindicaciones.

Nombre y Dirección Postal del Organismo encargado del Examen Preliminar Internacional	Funcionario Apoderado
Europäisches Patentamt P.B. 5818 Patentlaan 2 Tel. +31 70 340-2040, Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340-3016	Lafitte-de Jong, S Tel: +31 70 340-4827

455

456

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

PCT

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(Artículo 36 y regla 70 PCT)

Referencia del Solicitante o Agente 52290AWOM1XX	PROCEDER	Ver notificación sobre envío del Informe de Examen Preliminar Internacional (formulario PCT/IPEA/416)
Referencia Internacional PCT/EP 03/04450	Fecha de Presentación Internacional (*día/mes/año*) 29.04.2003	Fecha de Prioridad (*día/mes/año*) 03.05.2002
Clasificación Internacional de Patente (CIP) o Clasificación Nacional y CIP C07D277/34		
Solicitante SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT et al.		

1. Este Informe de Examen Preliminar Internacional fue confeccionado por el organismo encargado del Examen Preliminar Internacional y, según el artículo 36, es enviado al solicitante.

2. Este INFORME comprende, en total, 7 hojas, incluida esta carátula.

   ☒ Además, este informe posee ANEXOS; estos se tratan de hojas con descripciones, reivindicaciones,y/o ilustraciones que fueron modificadas y en las cuales se basa este informe, y/u hojas con correcciones llevadas a cabo ante este organismo (ver regla 70.16 y sector 607 de los reglamentos administrativos de PCT).

   Estos anexos comprenden en total 13 hojas.

3. Este informe contiene indicaciones acerca de los siguientes puntos:

   - I ☒ Fundamentos del informe
   - II ☐ Prioridad
   - III ☒ Ninguna elaboración de un dictamen sobre novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial.
   - IV ☐ Uniformidad insatisfactoria de la invención.
   - IV ☒ Determinación fundada según la regla 66.2 a)ii), desde el punto de vista de la novedad, de la actividad inventiva y de la aplicabilidad industrial; antecedentes y aclaraciones para apoyar esta determinación.
   - VI ☐ Antecedentes definidos citados.
   - VII ☐ Faltencias definidas de la Solicitud Internacional.
   - VIII ☐ Observaciones definidas a la solicitud internacional.

Fecha de presentación de la solicitud 24.09.2003	Fecha de confección de este informe 26.04.2004
Nombre y Dirección Postal del Organismo encargado del Examen Preliminar Internacional Europäisches Patentamt P.B. 5818 Patentlaan 2 Tel. +31 70 340-2040, Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340-301	Funcionario Apoderado Allard, M Tel: +31 70 340-2002

Formulario PCT/IPEA/409 (carátula)(enero 2004)

456

457

INFORME EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL Referencia Internacional: PCT/EP 03/04450

I. Fundamentos del Informe

1. Desde el punto de vista de los componentes de la Solicitud Internacional (*las hojas de reemplazo que fueron presentadas al organismo como requisito según el artículo 14 son válidas como "presentadas originalmente" en el marco de este informe y no se adjuntan porque no contienen modificaciones (regals 70.16 y 70.17)*).

Descripción, páginas

1 – 173, 187-221 en el texto presentado originalmente.
174 – 186 ingresadas el 02-10-2003 con el escrito del 25-09-2003

Reivindicaciones, N°

1 - 13 en el texto presentado originalmente.

Ilustraciones, figuras, hojas

1 - 1 en el texto presentado originalmente.

2. Desde el punto de vista del **idioma**: todos los componentes mencionados anteriormente estaban a disposición del organismo en el idioma en el cual fue presentada la solicitud internacional o fueron presentados en la misma en tanto bajo este punto no si indique otra cosa.

Los componentes estaban disponibles para el organismo en el idioma: o fueron presentados en este idioma; aquí se trata de:

☐ el idioma de la traducción que fue presentada a los efectos de la búsqueda internacional (según regla 23.1 b)).

☐ el idioma de la publicación de la solicitud internacional (según regla 48.3 b)).

☐ el idioma de la traducción presentada a los efectos del Examen Preliminar Internacional (según regla 55.2 y/o 55.3).

3. Desde el punto de vista de la **secuencia de nucleótidos y/o de aminoácidos** revelada en la solicitud internacional, el Examen Preliminar Internacional fue llevado a cabo basado sobre el protocolo de secuencias, el que:

☐ está contenido por escrito en la solicitud internacional.

☐ fue presentado en forma legible por computadora junto con la solicitud internacional.

☐ fue presentado posteriormente en forma escrita ante el organismo.

☐ fue presentado posteriormente en forma legible por computadora ante el organismo.

457

458

☐ se presentó la declaración de que el protocolo de secuencias presentado posteriormente por escrito no excede el contenido revelado en la solicitud internacional en el momento de la presentación.

☐ la declaración de que las informaciones vertidas en forma legible por computación se corresponden con el protocolo de secuencias escrito.

4. Como consecuencia de las modificaciones caducó la siguiente documentación:

☐ Descripción, páginas:

☐ Reivindicaciones: Nº:

☐ Ilustraciones, páginas:

5. ☐ Este informe fue elaborado sin tomar en cuenta (algunas de) las modificaciones, dado que las mismas, según opinión del organismo y por los motivos indicados, exceden el contenido revelado en la versión presentada originalmente (regla 70.2(c)).

(*Con respecto a las hojas de reemplazo que contienen tales modificaciones, estas deben ser indicadas en el punto 1; las mismas deben ser adjuntadas a este informe*).

6. Otras observaciones adicionales, si es necesario:

III No determinación de opinión con respecto a la novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial

1- Las siguientes partes de la solicitud no fueron examinadas acerca de si la presente invención se puede considerar como novedosa, involucra actividad inventiva (no obvia) o es de aplicabilidad industrial:

☐ la Solicitud Internacional completa

☒ las reivindicaciones Nº 4 (parcialmente), 11 – 13 (respecto a la aplicabilidad industrial)

porque

☒ la Solicitud Internacional completa o las reivindicaciones 11 – 13 mencionadas arriba se refieren al siguiente objeto, para el cual no se requiere llevar a cabo un Examen Preliminar Internacional (*indicaciones precisas*):

ver hoja adjunta

☐ la descripción, las reivindicaciones, las ilustraciones (*indicar a continuación los puntos en detalle*) o las reivindicaciones Nº mencionadas son tan poco claras que no se puede formar una opinión coherente (*puntos en detalle*):

☐ las reivindicaciones o las reivindicaciones Nº mencionadas arriba están apoyadas tan inadecuadamente por la descripción que no se puede formar una opinión coherente.

INFORME EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL Referencia Internacional: PCT/EP 03/04450

☒ no se confeccionó ningún Informe de Búsqueda Internacional para la reivindicación 4 mencionada arriba (parcialmente).

2. no se puede llevar a cabo un Examen Preliminar Internacional debido a anomalías en la lista de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos para cumplir con el standard provisto en el anexo C de las instrucciones administrativas:

☐ la versión escrita no está provista o no cumple con el standard.

☐ la versión legible por computadora no está provista o no cumple con el standard.

V. Determinación fundada según el artículo 35(2), desde el punto de vista de la novedad, de la actividad inventiva y de la aplicabilidad industrial; documentación y aclaraciones que apoyan esta determinación

1. Determinación

Novedad (N)	SI: reivindicaciones	3, 5 - 13
	No: reivindicaciones	1, 2, 4
Actividad inventiva (IS)	SI: reivindicaciones	3, 5 - 13
	No: reivindicaciones	1, 2, 4
Aplicabilidad industrial (IA)	SI: reivindicaciones	1 - 10
	No: reivindicaciones	-

2. Documentación y aclaraciones

Ver hoja adjunta

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
HOJA ADJUNTA

Referencia Internacional: PCT/EP 03/04450

Se hace referencia a los siguientes documentos:

D01: KNOTT E.B.: "The electrophilic reactivity of alkoxyalkylidene derivatives of heterocyclic keto-methylene compounds" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, 1954, pp. 1482 – 1490, XP002248487

D02: DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN [Online] Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002247573 &
D03: TETRAHEDRON, Bd. 32, 1976, pp. 3055 – 3061

DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN [Online] Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002247574 & JUSTUS
D04: LIEBIGS ANN. CHEM: Bd. 665, 1963, pp. 150 – 165

DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN [Online] Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002247575 &
D05: SPECTROCHEM. ACTA PART A, Bd. 26, 1970, pp. 165

DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN [Online] Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002247576 & JUSTUS
D06: LIEBIGS ANN. CHEM., 1978, pp. 473 – 511

DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN [Online] Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002247577 & J. CHEM. SOC.
D07: PERKIN TRANS. 2, 1979, pp. 1376 – 1386

DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN [Online] Beilstein Institut zur Förderung der
D08: Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002247578 & ZH. ORG. KHIM., Bd. 20, 1984, pp. 577 – 583

DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN [Online] Beilstein Institut zur Förderung der
D09: Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002247579 & PHOSPHORUS, SULFUR SILICON RELAT. ELEM., Bd. 73, Nº 1 – 4, 1992, pp. 15 – 26.

D10: DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN [Online] Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP00224780 & C. R. HEBD. SEANCES ACAD. SCI. SER. C., Bd. 267, 1968, pp. 261 – 263

D11: DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN [Online] Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002247581 & J. CHEM. SOC.
D12: PERKIN TRANS. 2, 1979, pp. 1376 – 1386

WO 00 75139 A (BASF AKTIENGESELLSCHAFT, 14 de diciembre de 2000 (2000-12-14)

WO 01 47555 A (CORNELL RESEARCH FOUNDATION, INC.) 5 de Julio de 1991 (2001-07-05)

460

461

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
HOJA ADJUNTA

Referencia Internacional: PCT/EP 03/04450

Con respecto al punto III

No determinación de opinión con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial

Las reivindicaciones 11 – 13 se refieren a un objeto que, según el criterio de este Organismo, cae bajo la regla 67.1(iv). Por ello no se estableció ningún dictamen acerca de la aplicabilidad industrial del objeto de estas reivindicaciones (artículo PCT 34(4)(i)).

Dado que para los compuestos que responden a la fórmula (III) de la reivindicación 4 no se llevó a cabo ninguna búsqueda internacional completa, el Examen Preliminar Internacional no puede ser considerado completo con respecto a este compuesto.

Con respecto al punto V

Determinación fundada según la regla 66.2(a)(ii), desde el punto de vista de la novedad, de la actividad inventiva y de la aplicabilidad industrial; documentación y aclaraciones que apoyan esta determinación

Novedad (artículo PCT 33(3))

El objeto de las reivindicaciones 1 y 2 no es nuevo con respecto a D1, ver página 188, compuesto 9, mientras que el objeto de la reivindicación 4 no es nuevo con respecto a D2 – D10.

El objeto de las reivindicaciones 3 y 5 – 13 no está descripto en el estado de la técnica disponible y, por lo tanto, es nuevo.

Actividad inventiva (artículo PCT 33(3))

Dado que el objeto de las reivindicaciones 1, 2 y 4 no es nuevo, no existe ningún fundamento para el reconocimiento de actividad inventiva.

No se puede reconocer ninguna actividad inventiva para el nuevo objeto de las reivindicaciones 1, 2 y 4, así como para el objeto de las reivindicaciones 3 y 5 – 13.

Desde el punto de visto de la enseñanza de D11 o D12, las que pueden ser considerados arbitrariamente como el estado de la técnica más cercano, el objetivo fundamental de la solicitud consistía en la disponibilidad de otros inhibidores Plk.

Este objetivo no se resuelve mediante los nuevos compuestos de la presente solicitud de una manera que no esté sugerida en la enseñanza del estado de la técnica disponible.

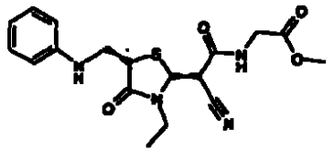
Los nuevos productos intermedios de las reivindicaciones 4 y 5 brindan un apoyo estructural esencial para los nuevos productos y, por ello, también son inventivos.

Aplicabilidad industrial (artículo PCT 33(4))

Los compuestos, medicamentos y procedimientos de las reivindicaciones 1 – 10 son aplicables en la industria farmacéutica.

Beispiel 721

(E oder Z)-[2-Cyano-2-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-acetylamino]- essigsäureethylester

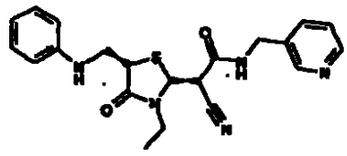


60.0 mg der in Beispiel az) hergestellten Säure werden in 0.75 ml Dimethylformamid gelöst, mit 67.1 mg TBTU und 21.1 mg Triethylamin und 30 Minuten bei 25°C gerührt. Dann gibt man 26.2 mg Glycinmethylester Hydrochlorid zu und rührt für 20 Stunden bei 25°C. Es wird mit 200 ml Essigester verdünnt, einmal mit 20 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und einmal mit 20 ml gesättigter Natriumchlorig-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Filtration wird im Vakkum eingeengt. Das erhaltene Rohprodukt wird durch Dickschicht-Chromatographie mit Hexan/Essigester 1:1 gereinigt. Man erhält auf diese Weise 25.1 mg des gewünschten Produkts.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.26 (3H), 3.65 (3H), 3.91 (2H), 4.24 (2H), 7.07 (1H), 7.26 – 7.40 (4H), 8.06 (1H), 8.12 (1H), 10.34 (1H) ppm.

Beispiel 722

(E der Z)-[2-Cyano-2-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-N-pyridin-3-ylmethyl-acetamid

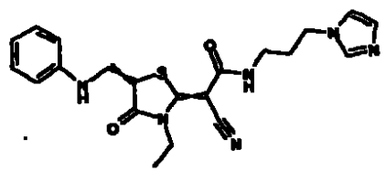


Analog zu Beispiel 721 werden aus 60 mg der unter Beispiel az) beschriebenen Säure und 22.6 mg 3-Picolylamin 47.3 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.25 (3H), 4.23 (2H), 4.38 (2H), 7.07 (1H), 7.24 – 7.39 (4H), 7.43 (1H), 7.80 (1H), 8.09 (1H), 8.43 (1H), 8.49 (1H), 8.58 (1H), 10.29 (1H) ppm.

Beispiel 723

(E oder Z)-[2-Cyano-2-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-N-(3-imidazol-1-yl-propyl)-acetamid

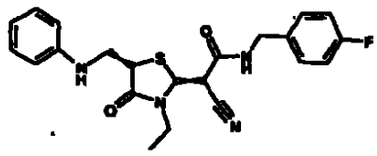


Analog zu Beispiel 721 werden aus 60 mg der unter Beispiel az) beschriebenen Säure und 26.2 mg 1-(3-Aminopropyl)-imidazol 34.1 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.25 (3H), 1.93 (2H), 3.17 (2H), 3.97 (2H), 4.23 (2H), 6.90 (1H), 7.05 (1H), 7.20 (1H), 7.24 – 7.39 (4H), 7.66 (1H), 7.78 (1H), 8.11 (1H), 10.31 (1H) ppm.

Beispiel 724

(E oder Z)-[2-Cyano-2-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-N-(4-fluoro-benzyl)-acetamid



Analog zu Beispiel 721 werden aus 100 mg der unter Beispiel az) beschriebenen Säure und 43.6 mg 4-Fluorbenzylamin 122.3 mg Produkt erhalten.

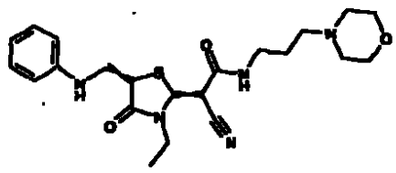
^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.24 (3H), 4.23 (2H), 4.32 (2H), 7.06 (1H), 7.15 (2H), 7.25 – 7.42 (6H), 8.09 (1H), 8.34 (1H), 10.29 (1H) ppm.

463

464

Beispiel 725

(E oder Z)-[2-Cyano-2-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-N-(3-morpholin-4-yl-propyl)-acetamid

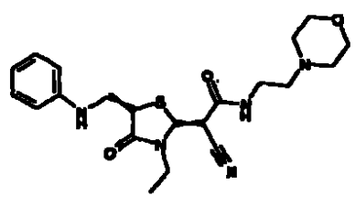


Analog zu Beispiel 721 werden aus 60 mg der unter Beispiel az) beschriebenen Säure und 30.1 mg 4-(3-Aminopropyl)-morpholin 34.9 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.24 (3H), 1.64 (2H), 2.27 – 2.39 (6H), 3.25 (2H), 3.61 (4H), 4.22 (2H), 7.05 (1H), 7.22 – 7.39 (4H), 7.76 (1H), 8.10 (1H), 10.30 (1H) ppm.

Beispiel 726

(E oder Z)-[2-Cyano-2-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-N-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-acetamid

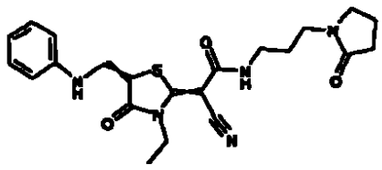


Analog zu Beispiel 721 werden aus 60 mg der unter Beispiel az) beschriebenen Säure und 37.2 mg 4-(2-Aminoethyl)-morpholin 37.2 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.24 (3H), 2.35 – 2.47 (6H), 3.30 (2H), 3.57 (4H), 4.22 (2H), 7.06 (1H), 7.24 – 7.40 (4H), 7.54 (1H), 8.10 (1H), 10.31 (1H) ppm.

Beispiel 727

(E oder Z)-[2-Cyano-2-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)- N-[3-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-propyl]-acetamid

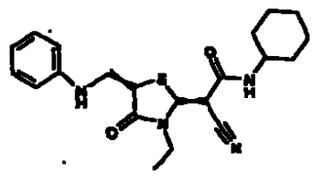


Analog zu Beispiel 721 werden aus 60 mg der unter Beispiel az) beschriebenen Säure und 29.6 mg 1-(3-Aminopropyl)-2-pyrrolidinon 36.7 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.24 (3H), 1.65 (2H), 1.93 (2H), 2.23 (2H), 3.08 – 3.23 (4H), 3.28 – 3.38 (2H), 4.22 (2H), 7.05 (1H), 7.22 – 7.38 (4H), 7.66 (1H), 8.11 (1H), 10.30 (1H) ppm.

Beispiel 728

(E oder Z)-[2-Cyano-N-cyclohexyl-2-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylamino-methylen-thiazolidin-2-yliden)-acetamid

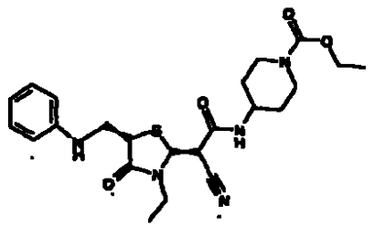


Analog zu Beispiel 721 werden aus 60 mg der unter Beispiel az) beschriebenen Säure und 21.1 mg Cyclohexylamin 24.4 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.24 (3H), 1.25 – 1.80 (10H), 3.56 – 3.72 (1H), 4.22 (2H), 6.87 (1H), 7.07 (1H), 7.18 – 7.40 (4H), 8.08 (1H), 10.27 (1H) ppm.

Beispiel 729

(E oder Z)-[4-[2-Cyano-2-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-acetylamino]-piperidin-1-carbonsäureethylester

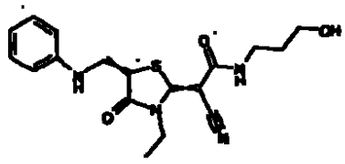


Analog zu Beispiel 721 werden aus 60 mg der unter Beispiel az) beschriebenen Säure und 36.0 mg 4-Aminopiperidin-1-carbonsäureethylester 41.2 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.19 (3H), 1.24 (3H), 1.50 (2H), 1.65 – 1.80 (2H), 2.85 (2H), 3.84 (1H), 3.96 (2H), 4.04 (2H), 4.22 (2H), 7.05 (1H), 7.19 – 7.43 (5H), 8.11 (1H), 10.29 (1H) ppm.

Beispiel 730

(E oder Z)-[2-Cyano-2-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-N-(3-hydroxy-propyl)-acetamid

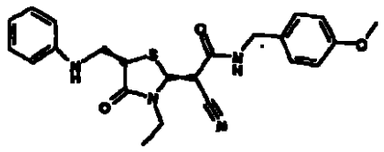


Analog zu Beispiel 721 werden aus 100 mg der unter Beispiel az) beschriebenen Säure und 26.2 mg 3-Amino-1-propanol 61.6 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.23 (3H), 1.63 (2H), 3.36 (2H), 3.46 (2H), 4.23 (2H), 4.53 (1H), 7.05 (1H), 7.20 – 7.38 (4H), 7.62 (1H), 8.10 (1H), 10.29 (1H) ppm.

Beispiel 731

(E oder Z)-[2-Cyano-2-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-N-(4-methoxy-benzyl)-acetamid

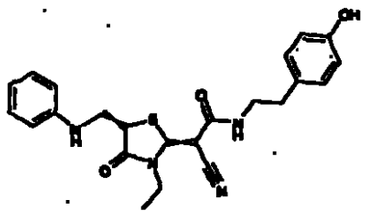


Analog zu Beispiel 721 werden aus 80.0 mg der unter Beispiel az) beschriebenen Säure und 38.3 mg 4-Methoxybenzylamin 35.7 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.23 (3H), 3.73 (3H), 4.22 (2H), 4.27 (2H), 6.88 (2H), 7.04 (1H), 7.20 – 7.37 (6H), 8.06 – 8.23 (2H), 10.28 (1H) ppm.

Beispiel 732

(E oder Z)-[2-Cyano-2-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-N-[2-(4-hydroxy-phenyl)-ethyl]-acetamid

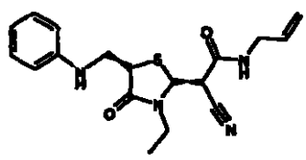


Analog zu Beispiel 721 werden aus 80.0 mg der unter Beispiel az) beschriebenen Säure und 38.3 mg 2-(4-Hydroxyphenyl)-ethylamin 19.4 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.24 (3H), 2.67 (2H), 3.32 (2H), 4.21 (2H), 6.70 (2H), 6.88 (1H), 7.01 (2H), 7.13 - 7.38 (5H), 8.15 (1H), 9.18 (1H), 10.32 (1H) ppm.

Beispiel 733

(E oder Z)-[N-Allyl-2-cyano-2-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiaz lidin-2-yliden)-acetamid

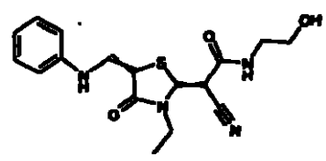


Analog zu Beispiel 721 werden aus 80.0 mg der unter Beispiel az) beschriebenen Säure und 16.0 mg Allylamin 65.3 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.24 (3H), 3.79 (2H), 4.22 (2H), 5.06 (1H), 5.12 (1H), 5.84 (1H), 7.03 (1H), 7.19 – 7.37 (4H), 7.65 – 7.76 (1H), 8.12 (1H), 10.29 (1H) ppm.

Beispiel 734

(E der Z)-[2-Cyano-2-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-N-(2-hydroxy-ethyl)-acetamid

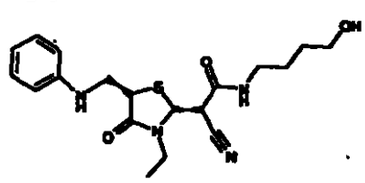


Analog zu Beispiel 721 werden aus 80.0 mg der unter Beispiel az) beschriebenen Säure und 17.1 mg Ethanolamin 15.1 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.22 (3H), 3.25 (2H), 3.46 (2H), 4.21 (2H), 4.73 (1H), 7.00 (1H), 7.10 – 7.39 (5H), 8.16 (1H), 10.32 (1H) ppm.

Beispiel 735

(E oder Z)-[2-Cyano-2-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-N-(4-hydroxy-butyl)-acetamid

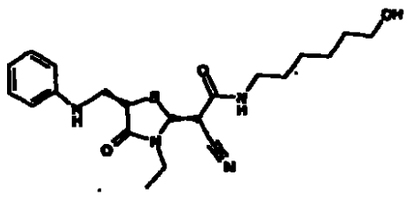


Analog zu Beispiel 721 werden aus 80.0 mg der unter Beispiel az) beschriebenen Säure und 24.9 mg 4-Amino-1-butanol 57.9 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.22 (3H), 1.37 – 1.56 (4H), 3.17 (2H), 3.40 (2H), 4.21 (2H), 4.39 (1H), 7.01 (1H), 7.12 – 7.39 (5H), 8.15 (1H), 10.27 (1H) ppm.

Beispiel 736

(E oder Z)-[2-Cyano-2-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-N-(6-hydroxy-hexyl)-acetamid

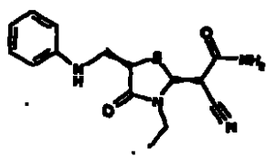


Analog zu Beispiel 721 werden aus 80.0 mg der unter Beispiel az) beschriebenen Säure und 32.7 mg 4-Amino-1-hexanol 10.7 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.16 – 1.53 (11H), 3.15 (2H), 3.38 (2H), 4.21 (2H), 4.34 (1H), 6.87 (1H), 7.01 (1H), 7.14 – 7.40 (4H), 8.13 (1H), 10.28 (1H) ppm.

Beispiel 737

(E oder Z)-[2-Cyano-2-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-acetamid



Analog zu Beispiel 721 werden aus 100 mg der unter Beispiel az) beschriebenen Säure und 0.1 ml einer ca. 7M Lösung von Ammoniak in Methanol 73.1 mg Produkt erhalten.

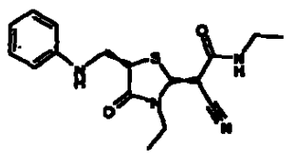
^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.24 (3H), 4.22 (2H), 7.05 (1H), 7.09 – 7.40 (6H), 8.10 (1H), 10.34 (1H) ppm.

469

470

Beispiel 738

(E oder Z)-[N-Ethyl-2-cyano-2-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiaz lidin-2-yliden)-acetamid

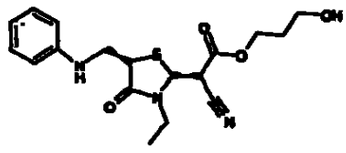


Analog zu Beispiel 721 werden aus 200 mg der unter Beispiel az) beschriebenen Säure und 0.35 ml einer 2M Lösung von Ethylamin in THF 144 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.07 (3H), 1.23 (3H), 3.21 (2H), 4.22 (2H), 7.06 (1H), 7.22 – 7.40 (4H), 7.66 (1H), 8.10 (1H), 10.28 (1H) ppm.

Beispiel 739

(E oder Z)-[Cyano-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-essigsäure-3-hydroxy-propylester



100 mg der in Beispiel az) hergestellten Säure werden in 1.25 ml Dimethylformamid gelöst, mit 112 mg TBTU, 34.5 µl Triethylamin, 10 mg 4-N,N-Dimethylaminopyridin und 50.6 µl 1,3-Propandiol versetzt und 4 Stunden zwischen 60 und 90°C und 16 Stunden bei 25°C gerührt. Es wird mit 70 ml Essigester verdünnt, einmal mit 10 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung, einmal mit 10 ml 1N Schwefelsäure und einmal mit 10 ml Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Filtration wird im Vakkum eingeengt. Das erhaltene Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel und Hexan / 0-100% Essigester / 0-20% Ethanol gereinigt. Man erhält auf diese Weise 29.8 mg des gewünschten Produkts.

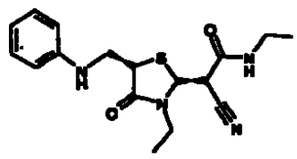
^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.25 (3H), 1.79 (2H), 3.52 (2H), 4.19 – 4.31 (4H), 4.57 (1H), 7.10 (1H), 7.29 – 7.41 (4H), 8.21 (1H), 10.55 (1H) ppm.

470

471

Beispiel 738

(E oder Z)-[N-Ethyl-2-cyano-2-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-acetamid

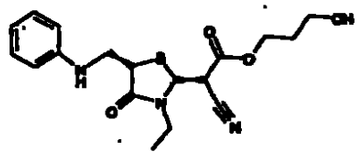


Analog zu Beispiel 721 werden aus 200 mg der unter Beispiel az) beschriebenen Säure und 0.35 ml einer 2M Lösung von Ethylamin in THF 144 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.07 (3H), 1.23 (3H), 3.21 (2H), 4.22 (2H), 7.06 (1H), 7.22 – 7.40 (4H), 7.66 (1H), 8.10 (1H), 10.28 (1H) ppm.

Beispiel 739

(E oder Z)-[Cyano-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-essigsäure-3-hydroxy-propylester

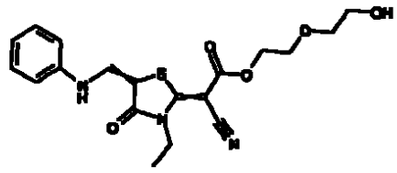


100 mg der in Beispiel az) hergestellten Säure werden in 1.25 ml Dimethylformamid gelöst, mit 112 mg TBTU, 34.5 µl Triethylamin, 10 mg 4-N,N-Dimethylaminopyridin und 50.6 µl 1,3-Propandiol versetzt und 4 Stunden zwischen 60 und 90°C und 16 Stunden bei 25°C gerührt. Es wird mit 70 ml Essigester verdünnt, einmal mit 10 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung, einmal mit 10 ml 1N Schwefelsäure und einmal mit 10 ml Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Filtration wird im Vakkum eingeengt. Das erhaltene Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel und Hexan / 0-100% Essigester / 0-20% Ethanol gereinigt. Man erhält auf diese Weise 29.8 mg des gewünschten Produkts.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.25 (3H), 1.79 (2H), 3.52 (2H), 4.19 – 4.31 (4H), 4.57 (1H), 7.10 (1H), 7.29 – 7.41 (4H), 8.21 (1H), 10.55 (1H) ppm.

Beispiel 740

(E oder Z)-[Cyano-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-essigsäure-2-(2-hydroxy-ethoxy)-ethylester

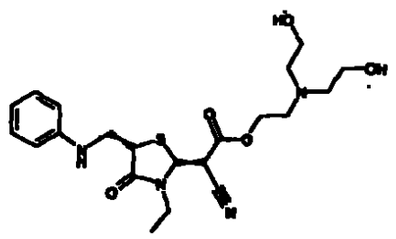


Analog zu Beispiel 739 werden aus 100 mg der unter Beispiel az) beschriebenen Säure und 66.0 µl Diethylenglykol 59.6 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.25 (3H), 3.46 – 3.54 (4H), 3.69 (2H), 4.20 – 4.35 (4H), 4.62 (1H), 7.10 (1H), 7.29 – 7.41 (4H), 8.22 (1H), 10.55 (1H) ppm.

Beispiel 741

(E oder Z)-[Cyano-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylene-thiazolidin-2-yliden)-essigsäure-2-[bis-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-ethylester

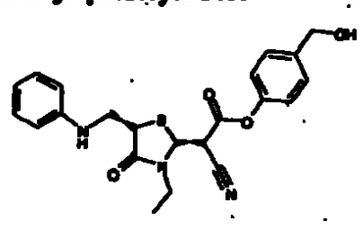


Analog zu Beispiel 739 werden aus 100 mg der unter Beispiel az) beschriebenen Säure und 139 µl Triethanolamin 17.9 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.25 (3H), 2.63 (4H), 2.83 (2H), 3.44 (4H), 4.17 – 4.41 (6H), 7.06 – 7.15 (1H), 7.25 – 7.42 (4H), 8.17 – 8.26 (1H), 10.48 – 10.62 (1H) ppm.

Beispiel 742

(E oder Z)-[Cyano-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-essigsäure-4-hydroxymethyl-phenylester

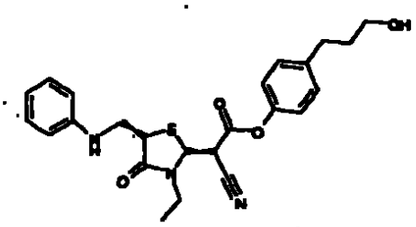


Analog zu Beispiel 739 werden aus 100 mg der unter Beispiel az) beschriebenen Säure und 86.9 mg 4-Hydroxybenzylakohol 47.1 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.30 (3H), 4.32 (2H), 4.52 (2H), 5.25 (1H), 7.09 (1H), 7.16 (2H), 7.23 – 7.44 (6H), 8.27 (1H), 10.66 (1H) ppm.

Beispiel 743

(E oder Z)-[Cyano-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-essigsäure-4-(3-hydroxy-propyl)-phenylester

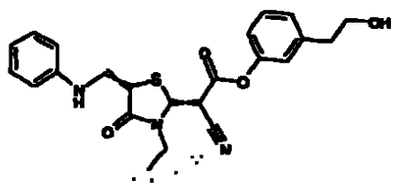


Analog zu Beispiel 739 werden aus 100 mg der unter Beispiel az) beschriebenen Säure und 106.5 mg 3-(4-Hydroxyphenyl)propanol 51.3 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.31 (3H), 1.73 (2H), 2.64 (2H), 3.43 (2H), 4.32 (2H), 4.49 (1H), 7.07 – 7.16 (3H), 7.26 (2H), 7.30 – 7.43 (4H), 8.21 – 8.30 (1H), 10.60 – 10.70 (1H) ppm.

Beispiel 744

(E oder Z)-[Cyano-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-essigsäure-3-(2-hydroxy-ethyl)-phenylester

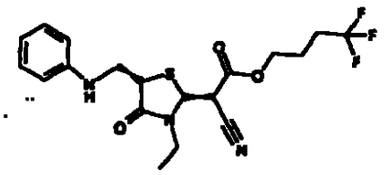


Analog zu Beispiel 739 werden aus 100 mg der unter Beispiel az) beschriebenen Säure und 89.3 µl 2-(3-Hydroxyphenyl)ethanol 32.8 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.31 (3H), 2.76 (2H), 3.63 (2H), 4.32 (2H), 4.67 (1H), 7.01 – 7.18 (4H), 7.23 – 7.43 (5H), 8.22 – 8.31 (1H), 10.61 – 10.69 (1H) ppm.

Beispiel 745

(E oder Z)-[Cyano-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-essigsäure-4,4,4-trifluorbutylester

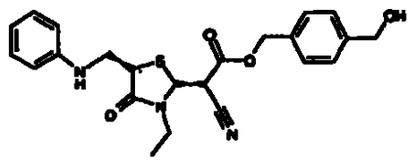


Analog zu Beispiel 739 werden aus 100 mg der unter Beispiel az) beschriebenen Säure und 34.5 µl 4,4,4,-Trifluorbutanol 28.0 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.25 (3H), 1.90 (2H), 2.38 (2H), 4.18 – 4.33 (4H), 7.11 (1H), 7.28 – 7.44 (5H), 8.21 (1H), 10.56 (1H) ppm.

Beispiel 746

(E oder Z)-Cyano-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-essigsäure-4-hydroxymethylbenzylester



Analog zu Beispiel 739 werden aus 100 mg der unter Beispiel az) beschriebenen Säure und 96.7 mg 1,4-Benzoldimethanol 39.4 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.24 (3H), 4.25 (2H), 4.49 (2H), 5.20 (1H), 5.25 (2H), 7.11 (1H), 7.26 – 7.44 (8H), 8.21 (1H), 10.55 (1H) ppm.

474 1641

Fecha: 25-09-2003 475

Referencia Internacional: PCT/EP03/04450
Nuestra Referencia: 52290AWO
Corrección de errores evidentes en la solicitud de patente mencionada arriba, según la regla PCT 91.1 del 05.08-2003

La solicitante requiere la corrección de errores evidentes en las páginas 174 a 186 y presenta para ello nuevas páginas 174 a 186.

Los errores evidentes consisten en que en la descripción de los ensayos de los ejemplos 721 a 748 está indicado "el ácido descripto en el ejemplo xx)" o "el ácido descripto en el ejemplo de referencia x" en lugar de ejemplo az. Esta indicación se refiere al paso previo del ácido.

En la solicitud se presenta como producto intermedio el ejemplo x, pero ningún ejemplo xx.

El ejemplo x) corresponde a 2-ciano-N-etil-3-oxo-3-fenil-tiopropionamida, que no es ningún ácido.

El ácido que obra en los ejemplos 721 a 748 a modo de producto intermedio para la preparación de los respectivos productos acordes con la invención es el ejemplo az):(E o Z)-[ciano-(3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-fenilaminometilen-tiazolidin-2iliden)-acético.

Por estos motivos, en los ejemplos 721 a 748 la solicitante reemplazó "ejemplo xx)" o "ejemplo de referencia x)" por ejemplo az).

La solicitante requiere aceptar las modificaciones de las páginas 174 a 186 en el ejemplar de publicación de la solicitud mencionada arriba.

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

Firmado.

Adjuntos

2 x páginas 174 a 186 (versiones original y marcada)

MODUS = SPEICHER-UBERTRAGUNG START=25-SEP 13:47 ENDE=25-SEP 13:55

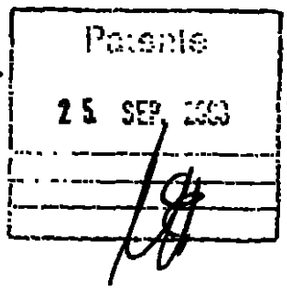
DATEI-NR.=371

STN-NR.	KOMM.	ZIEL	NAME/RUFNUMMER	SEITEN	DAUER
001	OK	[044]	EPA DEN HAAG	028/028	00:07:48

-SCHERING AG PATENTE -

********** -PATENTE - ***** - +49 30 46812858- **********

Telefax



SCHERING

Schering AG
Corporate Patents

E: Ute.Feldmann@Schering.de

Ute Feldmann
Corporate Patents

T: +49.30.468-192459
+49.30.468-1111
F: +49.30.468-12058

Von (Name, Abt.)

EUROPÄISCHES PATENTAMT
P.B. 5818, Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk

T: +31-70-340-2040
F: +31-70-340-3016

An (Name, Abt.)

Seitenanzahl 1
Datum 25.09.2003

Internationale Patentanmeldung PCT/EP03/04460
Unser Zeichen: 52290AWO
Berichtigung von offensichtlichen Fehlern in der o.g. Patentanmeldung gemäß Regel 91.1b PCT vom 05.08.2003

Die Anmelderin beantragt die Berichtigung von offensichtlichen Fehlern auf Seiten 174 bis 186 und reicht hierfür neue Seiten 174 bis 186 ein.

Der offensichtliche Fehler besteht darin, dass in der Versuchsbeschreibung der Beispiele 721 bis 748 jeweils der Verweis "unter Beispiel xx) beschriebenen Säure" oder "unter Referenzbeispiel x) beschriebenen Säure" anstelle von Beispiel az) beschrieben ist. Dieser Hinweis verweist auf die Säurevorstufe.

In der Anmeldung ist zwar Beispiel x), jedoch kein Beispiel xx) als Zwischenprodukt aufgeführt.

Das Beispiel x) entspricht 2-Cyano-N-ethyl-3-oxo-3-phenyl-thiopropionamid, das keine Säure ist.

Die Säure, die in den Beispielen 721 bis 748 als Zwischenprodukt zur Herstellung der jeweils erfindungsgemäßen Produkte dient, ist Beispiel az) (E oder Z)-(Cyano-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-essigsäure.

Aus diesen Gründen hat die Anmelderin in den Beispielen 721 bis 748 " Beispiel xx)" oder " Referenzbeispiel x)" durch Beispiel az) ersetzt.

Postanschrift: 13342 Berlin
Postanschrift: Schering AG, 13342 Berlin
Für Besucher: Müllerstr. 178, Berlin-Wedding
www.schering.de
Vorstand: Hubertus Erlen (Vorsitzender), Ulrich Köstlin, Luis Lingnau, Jörg Spieker-Gitter, Günter Stock
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Giuseppe Vita
Sitz der Gesellschaft: Berlin
Handelsregister: AG Charlottenburg 93 HRB 223
Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 100 700 600, BLZ 100 400 00
BHF-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 70 045 204, BLZ 100 308 00
Deutsche Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 2415 000, BLZ 100 700 00

Telefax

SCHERING

476
477

Schering AG
Corporate Patents

E: Ute.Feldmann@Schering.de

Ute Feldmann
Corporate Patents

T: +49.30.468- 192459
+49.30.468- 1111
F: +49.30.468- 12058

Von (Name, Abt.)

EUROPÄISCHES PATENTAMT
P.B. 5818, Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk

T: +31-70-340-2040
F: +31-70-340-3016

An (Name, Abt.)

Seitenanzahl 1
Datum 25.09.2003

Internationale Patentanmeldung PCT/EP03/04450
Unser Zeichen: 52290AWO
Berichtigung von offensichtlichen Fehlern in der o.g. Patentanmeldung gemäß Regel 91.1b PCT vom 05.08.2003

Die Anmelderin beantragt die Berichtigung von offensichtlichen Fehlern auf Seiten 174 bis 186 und reicht hierfür neue Seiten 174 bis 186 ein.

Der offensichtliche Fehler besteht darin, dass in der Versuchsbeschreibung der Beispiele 721 bis 748 jeweils der Verweis "unter Beispiel xx) beschriebenen Säure" oder "unter Referenzbeispiel x) beschriebenen Säure" anstelle von Beispiel az) beschrieben ist. Dieser Hinweis verweist auf die Säurevorstufe.

In der Anmeldung ist zwar Beispiel x), jedoch kein Beispiel xx) als Zwischenprodukt aufgeführt.

Das Beispiel x) entspricht 2-Cyano-N-ethyl-3-oxo-3-phenyl-thiopropionamid, das keine Säure ist.

Die Säure, die in den Beispielen 721 bis 748 als Zwischenprodukt zur Herstellung der jeweils erfindungsgemäßen Produkte dient, ist Beispiel az) (E oder Z)-[Cyano-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-essigsäure.

Aus diesen Gründen hat die Anmelderin in den Beispielen 721 bis 748 " Beispiel xx)" oder " Referenzbeispiel x)" durch Beispiel az) ersetzt.

Formular-Nr. 1768-de

Postanschrift:
Schering AG
13342 Berlin
Für Besucher:
Müllerstr. 178, Berlin-Mitte
www.schering.de

Vorstand:
Hubertus Erlen (Vorsitzender)
Ulrich Köstlin
Lutz Lingnau
Jörg Spieker-Jütter
Günter Stock

Vorsitzender des Aufsichtsrats:
Giuseppe Vita

Sitz der Gesellschaft: Berlin
Handelsregister:
AG Charlottenburg 93 HRB 283

Commerzbank AG, Berlin
Konto-Nr. 108 700 800, BLZ 100 400 00
ING BHF-Bank AG, Berlin
Konto-Nr. 70 045 224, BLZ 100 202 00
Deutsche Bank AG, Berlin
Konto-Nr. 2415 008, BLZ 100 700 00

SCHERING

4777
478

Die Anmelderin beantragt die Änderungen der Seiten 174 bis 186 mit der in das Veröffentlichungsexemplar der o.g. Anmeldung aufzunehmen.

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

i.V. i.A.

Dr. Kostrucha
Corporate Patents

Feldmann
Corporate Patents

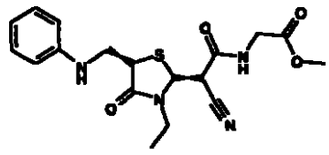
Anlage

2 x Seiten 174 bis 186 (Original und markierte Version)

478
479

Beispiel 721

(E oder Z)-[2-Cyano-2-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-acetylamino]- essigsäureethylester

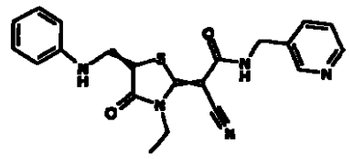


60.0 mg der in Beispiel az) ~~Referenzbeispiel x~~ hergestellten Säure werden in 0.75 ml Dimethylformamid gelöst, mit 67.1 mg TBTU und 21.1 mg Triethylamin und 30 Minuten bei 25°C gerührt. Dann gibt man 26.2 mg Glycinmethylester Hydrochlorid zu und rührt für 20 Stunden bei 25°C. Es wird mit 200 ml Essigester verdünnt, einmal mit 20 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und einmal mit 20 ml gesättigter Natriumchlorig-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Filtration wird im Vakkum eingeengt. Das erhaltene Rohprodukt wird durch Dickschicht-Chromatographie mit Hexan/Essigester 1:1 gereinigt. Man erhält auf diese Weise 25.1 mg des gewünschten Produkts.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.26 (3H), 3.65 (3H), 3.91 (2H), 4.24 (2H), 7.07 (1H), 7.26 – 7.40 (4H), 8.06 (1H), 8.12 (1H), 10.34 (1H) ppm.

Beispiel 722

(E oder Z)-[2-Cyano-2-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-N-pyridin-3-ylmethyl-acetamid



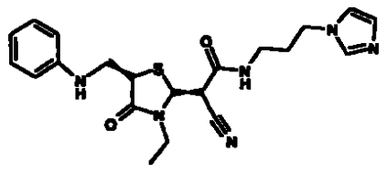
Analog zu Beispiel 721 werden aus 60 mg der unter Beispiel az) ~~Beispiel xx)~~ beschriebenen Säure und 22.6 mg 3-Picolylamin 47.3 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.25 (3H), 4.23 (2H), 4.38 (2H), 7.07 (1H), 7.24 – 7.39 (4H), 7.43 (1H), 7.80 (1H), 8.09 (1H), 8.43 (1H), 8.49 (1H), 8.58 (1H), 10.29 (1H) ppm.

479
480

Beispiel 723

(E oder Z)-[2-Cyano-2-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-N-(3-imidazol-1-yl-propyl)-acetamid

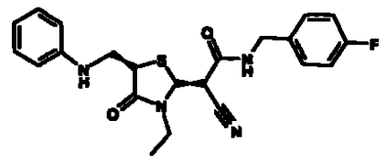


Analog zu Beispiel 721 werden aus 60 mg der unter Beispiel az) ~~Beispiel xx)~~ beschriebenen Säure und 26.2 mg 1-(3-Aminopropyl)-imidazol 34.1 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.25 (3H), 1.93 (2H), 3.17 (2H), 3.97 (2H), 4.23 (2H), 6.90 (1H), 7.05 (1H), 7.20 (1H), 7.24 – 7.39 (4H), 7.66 (1H), 7.78 (1H), 8.11 (1H), 10.31 (1H) ppm.

Beispiel 724

(E oder Z)-[2-Cyano-2-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-N-(4-fluoro-benzyl)-acetamid



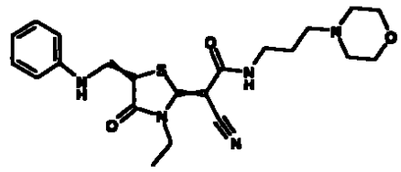
Analog zu Beispiel 721 werden aus 100 mg der unter Beispiel az) ~~Beispiel xx)~~ beschriebenen Säure und 43.6 mg 4-Fluorbenzylamin 122.3 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.24 (3H), 4.23 (2H), 4.32 (2H), 7.06 (1H), 7.15 (2H), 7.25 – 7.42 (6H), 8.09 (1H), 8.34 (1H), 10.29 (1H) ppm.

480
481

Beispiel 725

(E oder Z)-[2-Cyano-2-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-N-(3-morpholin-4-yl-propyl)-acetamid

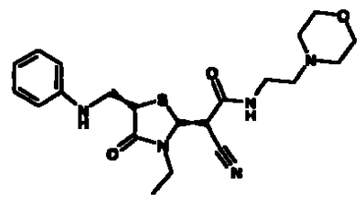


Analog zu Beispiel 721 werden aus 60 mg der unter Beispiel az) ~~Beispiel xx)~~ beschriebenen Säure und 30.1 mg 4-(3-Aminopropyl)-morpholin 34.9 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.24 (3H), 1.64 (2H), 2.27 – 2.39 (6H), 3.25 (2H), 3.61 (4H), 4.22 (2H), 7.05 (1H), 7.22 – 7.39 (4H), 7.76 (1H), 8.10 (1H), 10.30 (1H) ppm.

Beispiel 726

(E oder Z)-[2-Cyano-2-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-N-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-acetamid

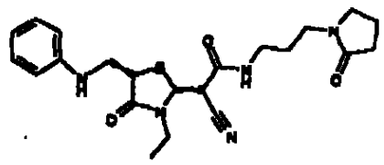


Analog zu Beispiel 721 werden aus 60 mg der unter ~~Beispiel xx)~~ Beispiel az) beschriebenen Säure und 37.2 mg 4-(2-Aminoethyl)-morpholin 37.2 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.24 (3H), 2.35 – 2.47 (6H), 3.30 (2H), 3.57 (4H), 4.22 (2H), 7.06 (1H), 7.24 – 7.40 (4H), 7.54 (1H), 8.10 (1H), 10.31 (1H) ppm.

Beispiel 727

(E oder Z)-[2-Cyano-2-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)- N-[3-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-propyl]-acetamid

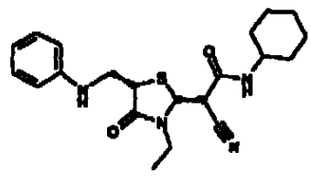


Analog zu Beispiel 721 werden aus 60 mg der unter ~~Beispiel xx)~~ Beispiel az) beschriebenen Säure und 29.6 mg 1-(3-Aminopropyl)-2-pyrrolidinon 36.7 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.24 (3H), 1.65 (2H), 1.93 (2H), 2.23 (2H), 3.08 – 3.23 (4H), 3.28 – 3.38 (2H), 4.22 (2H), 7.05 (1H), 7.22 – 7.38 (4H), 7.66 (1H), 8.11 (1H), 10.30 (1H) ppm.

Beispiel 728

(E oder Z)-[2-Cyano-N-cyclohexyl-2-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylamino-methylen-thiazolidin-2-yliden)-acetamid

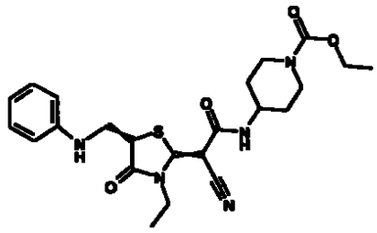


Analog zu Beispiel 721 werden aus 60 mg der unter ~~Beispiel xx)~~ Beispiel az) beschriebenen Säure und 21.1 mg Cyclohexylamin 24.4 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.24 (3H), 1.25 – 1.80 (10H), 3.56 – 3.72 (1H), 4.22 (2H), 6.87 (1H), 7.07 (1H), 7.18 – 7.40 (4H), 8.08 (1H), 10.27 (1H) ppm.

Beispiel 729

(E oder Z)-[4-[2-Cyan -2-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-acetylamino]-piperidin-1-carbonsäureethylester

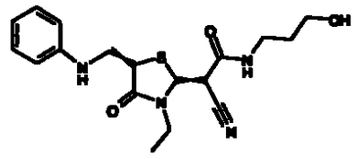


Analog zu Beispiel 721 werden aus 60 mg der unter ~~Beispiel xx)~~ Beispiel az) beschriebenen Säure und 36.0 mg 4-Aminopiperidin-1-carbonsäureethylester 41.2 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.19 (3H), 1.24 (3H), 1.50 (2H), 1.65 – 1.80 (2H), 2.85 (2H), 3.84 (1H), 3.96 (2H), 4.04 (2H), 4.22 (2H), 7.05 (1H), 7.19 – 7.43 (5H), 8.11 (1H), 10.29 (1H) ppm.

Beispiel 730

(E oder Z)-[2-Cyano-2-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-N-(3-hydroxy-propyl)-acetamid



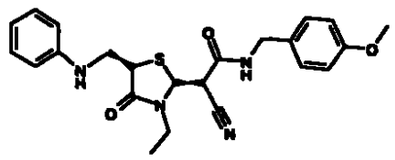
Analog zu Beispiel 721 werden aus 100 mg der unter ~~Beispiel xx)~~ Beispiel az) beschriebenen Säure und 26.2 mg 3-Amino-1-propanol 61.6 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.23 (3H), 1.63 (2H), 3.36 (2H), 3.46 (2H), 4.23 (2H), 4.53 (1H), 7.05 (1H), 7.20 – 7.38 (4H), 7.62 (1H), 8.10 (1H), 10.29 (1H) ppm.

483
484

Beispiel 731

(E oder Z)-[2-Cyano-2-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-N-(4-methoxy-benzyl)-acetamid

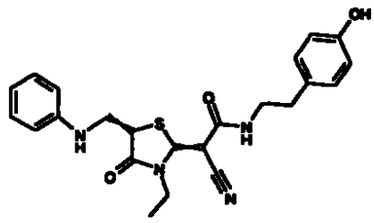


Analog zu Beispiel 721 werden aus 80.0 mg der unter ~~Beispiel xx)~~ Beispiel az) beschriebenen Säure und 38.3 mg 4-Methoxybenzylamin 35.7 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.23 (3H), 3.73 (3H), 4.22 (2H), 4.27 (2H), 6.88 (2H), 7.04 (1H), 7.20 – 7.37 (6H), 8.06 – 8.23 (2H), 10.28 (1H) ppm.

Beispiel 732

(E oder Z)-[2-Cyano-2-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-N-[2-(4-hydroxy-phenyl)-ethyl]-acetamid



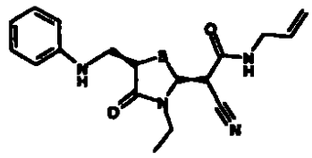
Analog zu Beispiel 721 werden aus 80.0 mg der unter ~~Beispiel xx)~~ Beispiel az) beschriebenen Säure und 38.3 mg 2-(4-Hydroxyphenyl)-ethylamin 19.4 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.24 (3H), 2.67 (2H), 3.32 (2H), 4.21 (2H), 6.70 (2H), 6.88 (1H), 7.01 (2H), 7.13 - 7.38 (5H), 8.15 (1H), 9.18 (1H), 10.32 (1H) ppm.

484
485

Beispiel 733

(E oder Z)-[N-Allyl-2-cyano-2-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-acetamid

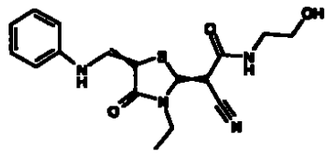


Analog zu Beispiel 721 werden aus 80.0 mg der unter ~~Beispiel xx)~~ Beispiel az) beschriebenen Säure und 16.0 mg Allylamin 65.3 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.24 (3H), 3.79 (2H), 4.22 (2H), 5.06 (1H), 5.12 (1H), 5.84 (1H), 7.03 (1H), 7.19 – 7.37 (4H), 7.65 – 7.76 (1H), 8.12 (1H), 10.29 (1H) ppm.

Beispiel 734

(E oder Z)-[2-Cyano-2-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-N-(2-hydroxy-ethyl)-acetamid

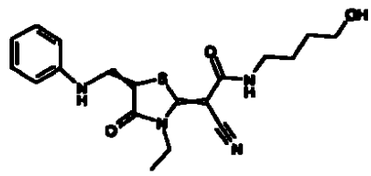


Analog zu Beispiel 721 werden aus 80.0 mg der unter ~~Beispiel xx)~~ Beispiel az) beschriebenen Säure und 17.1 mg Ethanolamin 15.1 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.22 (3H), 3.25 (2H), 3.46 (2H), 4.21 (2H), 4.73 (1H), 7.00 (1H), 7.10 – 7.39 (5H), 8.16 (1H), 10.32 (1H) ppm.

Beispiel 735

(E oder Z)-[2-Cyano-2-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-N-(4-hydroxy-butyl)-acetamid



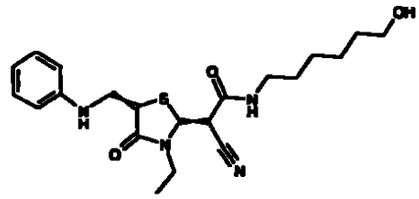
Analog zu Beispiel 721 werden aus 80.0 mg der unter ~~Beispiel xx)~~ Beispiel az) beschriebenen Säure und 24.9 mg 4-Amino-1-butanol 57.9 mg Produkt erhalten.

485
486

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.22 (3H), 1.37 – 1.56 (4H), 3.17 (2H), 3.40 (2H), 4.21 (2H), 4.39 (1H), 7.01 (1H), 7.12 – 7.39 (5H), 8.15 (1H), 10.27 (1H) ppm.

Beispiel 736

(E oder Z)-[2-Cyano-2-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-N-(6-hydroxy-hexyl)-acetamid

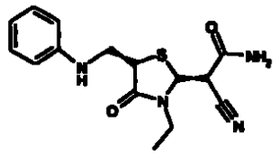


Analog zu Beispiel 721 werden aus 80.0 mg der unter ~~Beispiel xx)~~ Beispiel az) beschriebenen Säure und 32.7 mg 4-Amino-1-hexanol 10.7 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.16 – 1.53 (11H), 3.15 (2H), 3.38 (2H), 4.21 (2H), 4.34 (1H), 6.87 (1H), 7.01 (1H), 7.14 – 7.40 (4H), 8.13 (1H), 10.28 (1H) ppm.

Beispiel 737

(E oder Z)-[2-Cyano-2-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-acetamid

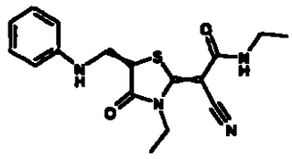


Analog zu Beispiel 721 werden aus 100 mg der unter ~~Beispiel xx)~~ Beispiel az) beschriebenen Säure und 0.1 ml einer ca. 7M Lösung von Ammoniak in Methanol 73.1 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.24 (3H), 4.22 (2H), 7.05 (1H), 7.09 – 7.40 (6H), 8.10 (1H), 10.34 (1H) ppm.

Beispiel 738

(E oder Z)-[N-Ethyl-2-cyano-2-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-acetamid

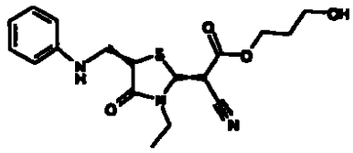


Analog zu Beispiel 721 werden aus 200 mg der unter ~~Beispiel xc)~~ Beispiel az) beschriebenen Säure und 0.35 ml einer 2M Lösung von Ethylamin in THF 144 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.07 (3H), 1.23 (3H), 3.21 (2H), 4.22 (2H), 7.06 (1H), 7.22 – 7.40 (4H), 7.66 (1H), 8.10 (1H), 10.28 (1H) ppm.

Beispiel 739

(E der Z)-[Cyano-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-essigsäure-3-hydroxy-propylester



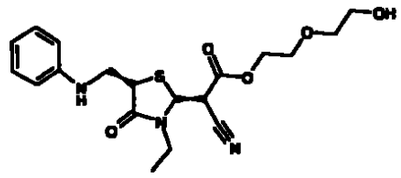
100 mg der in Beispiel az) ~~Referenzbeispiel x~~ hergestellten Säure werden in 1.25 ml Dimethylformamid gelöst, mit 112 mg TBTU, 34.5 µl Triethylamin, 10 mg 4-N,N-Dimethylaminopyridin und 50.6 µl 1,3-Propandiol versetzt und 4 Stunden zwischen 60 und 90°C und 16 Stunden bei 25°C gerührt. Es wird mit 70 ml Essigester verdünnt, einmal mit 10 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung, einmal mit 10 ml 1N Schwefelsäure und einmal mit 10 ml Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Filtration wird im Vakkum eingeengt. Das erhaltene Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel und Hexan / 0-100% Essigester / 0-20% Ethanol gereinigt. Man erhält auf diese Weise 29.8 mg des gewünschten Produkts.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.25 (3H), 1.79 (2H), 3.52 (2H), 4.19 – 4.31 (4H), 4.57 (1H), 7.10 (1H), 7.29 – 7.41 (4H), 8.21 (1H), 10.55 (1H) ppm.

487
488

Beispiel 740

(E oder Z)-[Cyano-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-essigsäure-2-(2-hydroxy-ethoxy)-ethylester

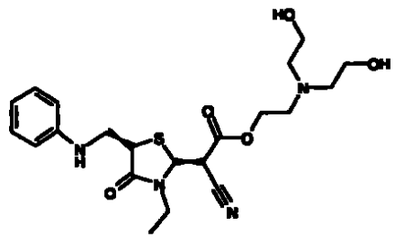


Analog zu Beispiel 739 werden aus 100 mg der unter ~~Beispiel xx)~~ Beispiel az) beschriebenen Säure und 66.0 µl Diethylenglykol 59.6 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.25 (3H), 3.46 – 3.54 (4H), 3.69 (2H), 4.20 – 4.35 (4H), 4.62 (1H), 7.10 (1H), 7.29 – 7.41 (4H), 8.22 (1H), 10.55 (1H) ppm.

Beispiel 741

(E oder Z)-[Cyano-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylene-thiazolidin-2-yliden)-essigsäure-2-[bis-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-ethylester

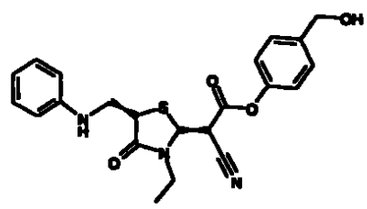


Analog zu Beispiel 739 werden aus 100 mg der unter ~~Beispiel xx)~~ Beispiel az) beschriebenen Säure und 139 µl Triethanolamin 17.9 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.25 (3H), 2.63 (4H), 2.83 (2H), 3.44 (4H), 4.17 – 4.41 (6H), 7.06 – 7.15 (1H), 7.25 – 7.42 (4H), 8.17 – 8.26 (1H), 10.48 – 10.62 (1H) ppm.

Beispiel 742

(E oder Z)-[Cyano-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-essigsäure-4-hydroxymethyl-phenylester

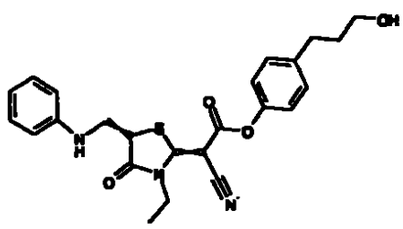


Analog zu Beispiel 739 werden aus 100 mg der unter ~~Beispiel xx)~~ Beispiel az) beschriebenen Säure und 86.9 mg 4-Hydroxybenzylakohol 47.1 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.30 (3H), 4.32 (2H), 4.52 (2H), 5.25 (1H), 7.09 (1H), 7.16 (2H), 7.23 – 7.44 (6H), 8.27 (1H), 10.66 (1H) ppm.

Beispiel 743

(E oder Z)-[Cyano-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-essigsäure-4-(3-hydroxy-propyl)-phenylester

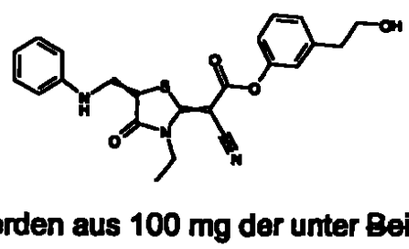


Analog zu Beispiel 739 werden aus 100 mg der unter ~~Beispiel xx)~~ Beispiel az) beschriebenen Säure und 106.5 mg 3-(4-Hydroxyphenyl)propanol 51.3 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.31 (3H), 1.73 (2H), 2.64 (2H), 3.43 (2H), 4.32 (2H), 4.49 (1H), 7.07 – 7.16 (3H), 7.26 (2H), 7.30 – 7.43 (4H), 8.21 – 8.30 (1H), 10.60 – 10.70 (1H) ppm.

Beispiel 744

(E oder Z)-[Cyano-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-essigsäure-3-(2-hydroxy-ethyl)-phenylester

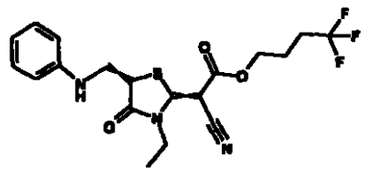


Analog zu Beispiel 739 werden aus 100 mg der unter ~~Beispiel xx)~~ Beispiel az) beschriebenen Säure und 89.3 µl 2-(3-Hydroxyphenyl)ethanol 32.8 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.31 (3H), 2.76 (2H), 3.63 (2H), 4.32 (2H), 4.67 (1H), 7.01 – 7.18 (4H), 7.23 – 7.43 (5H), 8.22 – 8.31 (1H), 10.61 – 10.69 (1H) ppm.

Beispiel 745

(E oder Z)-[Cyano-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-essigsäure-4,4,4-trifluorbutylester

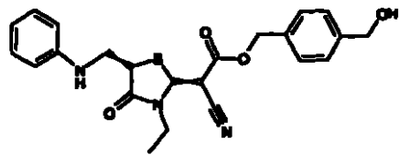


Analog zu Beispiel 739 werden aus 100 mg der unter ~~Beispiel xx)~~ Beispiel az) beschriebenen Säure und 34.5 µl 4,4,4,-Trifluorbutanol 28.0 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.25 (3H), 1.90 (2H), 2.38 (2H), 4.18 – 4.33 (4H), 7.11 (1H), 7.28 – 7.44 (5H), 8.21 (1H), 10.56 (1H) ppm.

Beispiel 746

(E oder Z)-Cyano-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-essigsäure-4-hydroxymethylbenzylester



Analog zu Beispiel 739 werden aus 100 mg der unter ~~Beispiel xx)~~ Beispiel az) beschriebenen Säure und 96.7 mg 1,4-Benzoldimethanol 39.4 mg Produkt erhalten.

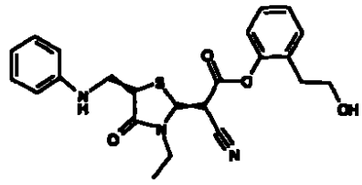
^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.24 (3H), 4.25 (2H), 4.49 (2H), 5.20 (1H), 5.25 (2H), 7.11 (1H), 7.26 – 7.44 (8H), 8.21 (1H), 10.55 (1H) ppm.

490

491

Beispiel 747

(E oder Z)-Cyano-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-essigsäure-2-(2-hydroxy-ethyl)-phenylester

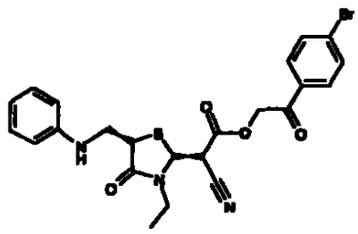


Analog zu Beispiel 739 werden aus 100 mg der unter ~~Beispiel xx)~~ Beispiel az) beschriebenen Säure und 83.7 µl 2-(Hydroxyphenyl)-ethanol 32.0 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.32 (3H), 2.69 (2H), 3.61 (2H), 4.32 (2H), 4.68 (1H), 7.02 – 7.44 (9H), 8.26 (1H), 10.65 (1H) ppm.

Beispiel 748

(E oder Z)-[Cyano-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-essigsäure-2-(4-brom-phenyl)-2-oxo-ethylester

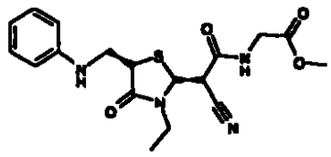


300 mg der in Beispiel az) ~~Referenzbeispiel x~~ hergestellten Säure werden in einer Mischung aus 3 ml Acton und 0.9 ml DMSO gelöst und mit 73.8 mg Lithiumcarbonat und 277.6 mg 2,4'-Dibromacetophenon versetzt. Nach 18 Stunden Rühren bei 25°C wird mit 200 ml Essigester verdünnt und zweimal mit je 20 ml halbkonzentrierter Natriumchloriod-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Filtration wird im Vakkum eingeengt. Das erhaltene Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel und Hexan / 0-40% Essigester gereinigt. Man erhält auf diese Weise 278.4 mg des gewünschten Produkts.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.25 (3H), 4.26 (2H), 5.59 (2H), 7.08 (1H), 7.13 – 7.48 (4H), 7.63 – 8.05 (4H), 8.24 (1H), 10.56 (1H) ppm.

Beispiel 721

(E oder Z)-[2-Cyano-2-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-acetylamino]- essigsäureethylester

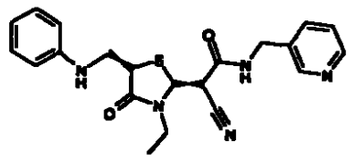


60.0 mg der in Beispiel az) hergestellten Säure werden in 0.75 ml Dimethylformamid gelöst, mit 67.1 mg TBTU und 21.1 mg Triethylamin und 30 Minuten bei 25°C gerührt. Dann gibt man 26.2 mg Glycinmethylester Hydrochlorid zu und rührt für 20 Stunden bei 25°C. Es wird mit 200 ml Essigester verdünnt, einmal mit 20 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und einmal mit 20 ml gesättigter Natriumchlorig-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Filtration wird im Vakkum eingeengt. Das erhaltene Rohprodukt wird durch Dickschicht-Chromatographie mit Hexan/Essigester 1:1 gereinigt. Man erhält auf diese Weise 25.1 mg des gewünschten Produkts.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.26 (3H), 3.65 (3H), 3.91 (2H), 4.24 (2H), 7.07 (1H), 7.26 – 7.40 (4H), 8.06 (1H), 8.12 (1H), 10.34 (1H) ppm.

Beispiel 722

(E oder Z)-[2-Cyano-2-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-N-pyridin-3-ylmethyl-acetamid

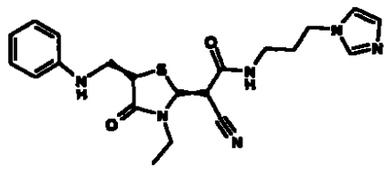


Analog zu Beispiel 721 werden aus 60 mg der unter Beispiel az) beschriebenen Säure und 22.6 mg 3-Picolylamin 47.3 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.25 (3H), 4.23 (2H), 4.38 (2H), 7.07 (1H), 7.24 – 7.39 (4H), 7.43 (1H), 7.80 (1H), 8.09 (1H), 8.43 (1H), 8.49 (1H), 8.58 (1H), 10.29 (1H) ppm.

Beispiel 723

(E oder Z)-[2-Cyan -2-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-N-(3-imidazol-1-yl-propyl)-acetamid

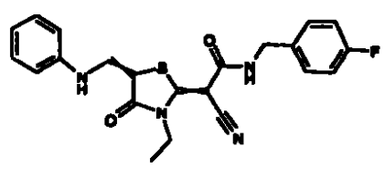


Analog zu Beispiel 721 werden aus 60 mg der unter Beispiel az) beschriebenen Säure und 26.2 mg 1-(3-Aminopropyl)-imidazol 34.1 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.25 (3H), 1.93 (2H), 3.17 (2H), 3.97 (2H), 4.23 (2H), 6.90 (1H), 7.05 (1H), 7.20 (1H), 7.24 – 7.39 (4H), 7.66 (1H), 7.78 (1H), 8.11 (1H), 10.31 (1H) ppm.

Beispiel 724

(E oder Z)-[2-Cyano-2-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-N-(4-fluoro-benzyl)-acetamid

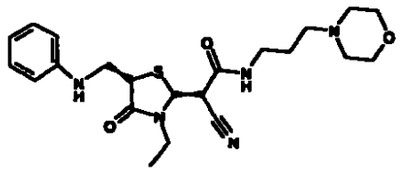


Analog zu Beispiel 721 werden aus 100 mg der unter Beispiel az) beschriebenen Säure und 43.6 mg 4-Fluorbenzylamin 122.3 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.24 (3H), 4.23 (2H), 4.32 (2H), 7.06 (1H), 7.15 (2H), 7.25 – 7.42 (6H), 8.09 (1H), 8.34 (1H), 10.29 (1H) ppm.

Beispiel 725

(E oder Z)-[2-Cyano-2-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-N-(3-morpholin-4-yl-propyl)-acetamid

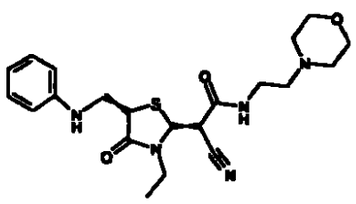


Analog zu Beispiel 721 werden aus 60 mg der unter Beispiel az) beschriebenen Säure und 30.1 mg 4-(3-Aminopropyl)-morpholin 34.9 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.24 (3H), 1.64 (2H), 2.27 – 2.39 (6H), 3.25 (2H), 3.61 (4H), 4.22 (2H), 7.05 (1H), 7.22 – 7.39 (4H), 7.76 (1H), 8.10 (1H), 10.30 (1H) ppm.

Beispiel 726

(E oder Z)-[2-Cyano-2-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-N-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-acetamid

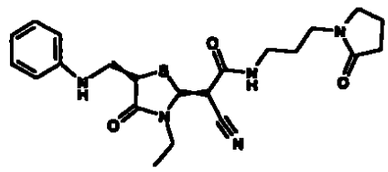


Analog zu Beispiel 721 werden aus 60 mg der unter Beispiel az) beschriebenen Säure und 37.2 mg 4-(2-Aminoethyl)-morpholin 37.2 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.24 (3H), 2.35 – 2.47 (6H), 3.30 (2H), 3.57 (4H), 4.22 (2H), 7.06 (1H), 7.24 – 7.40 (4H), 7.54 (1H), 8.10 (1H), 10.31 (1H) ppm.

Beispiel 727

(E oder Z)-[2-Cyano-2-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)- N-[3-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-propyl]-acetamid

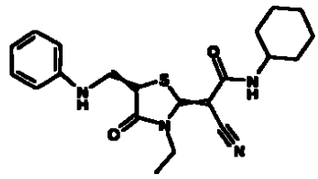


Analog zu Beispiel 721 werden aus 60 mg der unter Beispiel az) beschriebenen Säure und 29.6 mg 1-(3-Aminopropyl)-2-pyrrolidinon 36.7 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.24 (3H), 1.65 (2H), 1.93 (2H), 2.23 (2H), 3.08 – 3.23 (4H), 3.28 – 3.38 (2H), 4.22 (2H), 7.05 (1H), 7.22 – 7.38 (4H), 7.66 (1H), 8.11 (1H), 10.30 (1H) ppm.

Beispiel 728

(E oder Z)-[2-Cyano-N-cyclohexyl-2-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylamino-methylen-thiazolidin-2-yliden)-acetamid

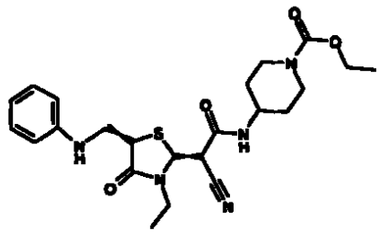


Analog zu Beispiel 721 werden aus 60 mg der unter Beispiel az) beschriebenen Säure und 21.1 mg Cyclohexylamin 24.4 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.24 (3H), 1.25 – 1.80 (10H), 3.56 – 3.72 (1H), 4.22 (2H), 6.87 (1H), 7.07 (1H), 7.18 – 7.40 (4H), 8.08 (1H), 10.27 (1H) ppm.

Beispiel 729

(E oder Z)-[4-[2-Cyano-2-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-acetylamino]-piperidin-1-carbonsäureethylester

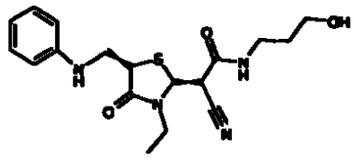


Analog zu Beispiel 721 werden aus 60 mg der unter Beispiel az) beschriebenen Säure und 36.0 mg 4-Aminopiperidin-1-carbonsäureethylester 41.2 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.19 (3H), 1.24 (3H), 1.50 (2H), 1.65 – 1.80 (2H), 2.85 (2H), 3.84 (1H), 3.96 (2H), 4.04 (2H), 4.22 (2H), 7.05 (1H), 7.19 – 7.43 (5H), 8.11 (1H), 10.29 (1H) ppm.

Beispiel 730

(E oder Z)-[2-Cyano-2-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-N-(3-hydroxy-propyl)-acetamid

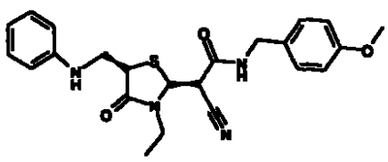


Analog zu Beispiel 721 werden aus 100 mg der unter Beispiel az) beschriebenen Säure und 26.2 mg 3-Amino-1-propanol 61.6 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.23 (3H), 1.63 (2H), 3.36 (2H), 3.46 (2H), 4.23 (2H), 4.53 (1H), 7.05 (1H), 7.20 – 7.38 (4H), 7.62 (1H), 8.10 (1H), 10.29 (1H) ppm.

Beispiel 731

(E oder Z)-[2-Cyano-2-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-N-(4-methoxy-benzyl)-acetamid

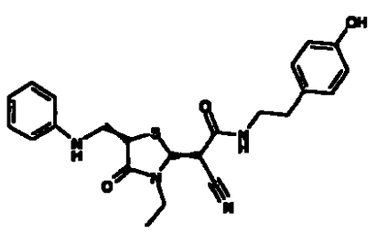


Analog zu Beispiel 721 werden aus 80.0 mg der unter Beispiel az) beschriebenen Säure und 38.3 mg 4-Methoxybenzylamin 35.7 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.23 (3H), 3.73 (3H), 4.22 (2H), 4.27 (2H), 6.88 (2H), 7.04 (1H), 7.20 – 7.37 (6H), 8.06 – 8.23 (2H), 10.28 (1H) ppm.

Beispiel 732

(E oder Z)-[2-Cyano-2-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-N-[2-(4-hydroxy-phenyl)-ethyl]-acetamid

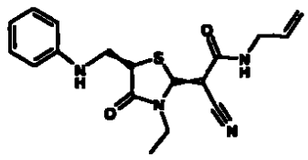


Analog zu Beispiel 721 werden aus 80.0 mg der unter Beispiel az) beschriebenen Säure und 38.3 mg 2-(4-Hydroxyphenyl)-ethylamin 19.4 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.24 (3H), 2.67 (2H), 3.32 (2H), 4.21 (2H), 6.70 (2H), 6.88 (1H), 7.01 (2H), 7.13 - 7.38 (5H), 8.15 (1H), 9.18 (1H), 10.32 (1H) ppm.

Beispiel 733

(E oder Z)-[N-Allyl-2-cyano-2-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-acetamid

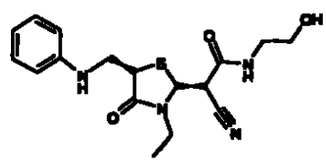


Analog zu Beispiel 721 werden aus 80.0 mg der unter Beispiel az) beschriebenen Säure und 16.0 mg Allylamin 65.3 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.24 (3H), 3.79 (2H), 4.22 (2H), 5.06 (1H), 5.12 (1H), 5.84 (1H), 7.03 (1H), 7.19 – 7.37 (4H), 7.65 – 7.76 (1H), 8.12 (1H), 10.29 (1H) ppm.

Beispiel 734

(E oder Z)-[2-Cyano-2-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-N-(2-hydroxy-ethyl)-acetamid

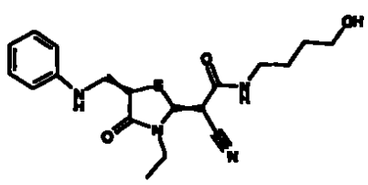


Analog zu Beispiel 721 werden aus 80.0 mg der unter Beispiel az) beschriebenen Säure und 17.1 mg Ethanolamin 15.1 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.22 (3H), 3.25 (2H), 3.46 (2H), 4.21 (2H), 4.73 (1H), 7.00 (1H), 7.10 – 7.39 (5H), 8.16 (1H), 10.32 (1H) ppm.

Beispiel 735

(E oder Z)-[2-Cyano-2-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-N-(4-hydroxy-butyl)-acetamid

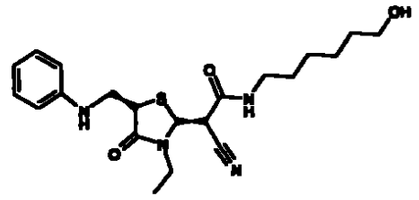


Analog zu Beispiel 721 werden aus 80.0 mg der unter Beispiel az) beschriebenen Säure und 24.9 mg 4-Amino-1-butanol 57.9 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.22 (3H), 1.37 – 1.56 (4H), 3.17 (2H), 3.40 (2H), 4.21 (2H), 4.39 (1H), 7.01 (1H), 7.12 – 7.39 (5H), 8.15 (1H), 10.27 (1H) ppm.

Beispiel 736

(E oder Z)-[2-Cyano-2-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-N-(6-hydroxy-hexyl)-acetamid

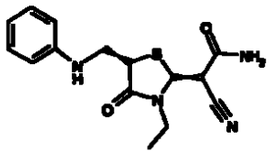


Analog zu Beispiel 721 werden aus 80.0 mg der unter Beispiel az) beschriebenen Säure und 32.7 mg 4-Amino-1-hexanol 10.7 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.16 – 1.53 (11H), 3.15 (2H), 3.38 (2H), 4.21 (2H), 4.34 (1H), 6.87 (1H), 7.01 (1H), 7.14 – 7.40 (4H), 8.13 (1H), 10.28 (1H) ppm.

Beispiel 737

(E oder Z)-[2-Cyano-2-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-acetamid



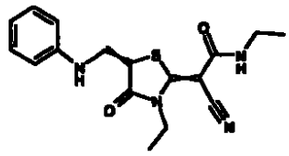
Analog zu Beispiel 721 werden aus 100 mg der unter Beispiel az) beschriebenen Säure und 0.1 ml einer ca. 7M Lösung von Ammoniak in Methanol 73.1 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.24 (3H), 4.22 (2H), 7.05 (1H), 7.09 – 7.40 (6H), 8.10 (1H), 10.34 (1H) ppm.

500

Beispiel 738

(E oder Z)-[N-Ethyl-2-cyano-2-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiaz lidin-2-yliden)-acetamid

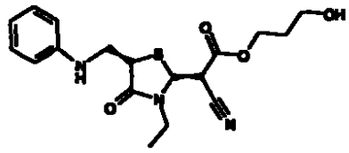


Analog zu Beispiel 721 werden aus 200 mg der unter Beispiel az) beschriebenen Säure und 0.35 ml einer 2M Lösung von Ethylamin in THF 144 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.07 (3H), 1.23 (3H), 3.21 (2H), 4.22 (2H), 7.06 (1H), 7.22 – 7.40 (4H), 7.66 (1H), 8.10 (1H), 10.28 (1H) ppm.

Beispiel 739

(E oder Z)-[Cyano-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-essigsäure-3-hydroxy-propylester

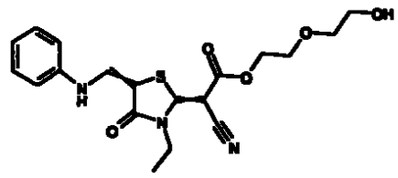


100 mg der in Beispiel az) hergestellten Säure werden in 1.25 ml Dimethylformamid gelöst, mit 112 mg TBTU, 34.5 µl Triethylamin, 10 mg 4-N,N-Dimethylaminopyridin und 50.6 µl 1,3-Propandiol versetzt und 4 Stunden zwischen 60 und 90°C und 16 Stunden bei 25°C gerührt. Es wird mit 70 ml Essigester verdünnt, einmal mit 10 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung, einmal mit 10 ml 1N Schwefelsäure und einmal mit 10 ml Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Filtration wird im Vakkum eingeengt. Das erhaltene Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel und Hexan / 0-100% Essigester / 0-20% Ethanol gereinigt. Man erhält auf diese Weise 29.8 mg des gewünschten Produkts.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.25 (3H), 1.79 (2H), 3.52 (2H), 4.19 – 4.31 (4H), 4.57 (1H), 7.10 (1H), 7.29 – 7.41 (4H), 8.21 (1H), 10.55 (1H) ppm.

Beispiel 740

(E oder Z)-[Cyano-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-essigsäure-2-(2-hydroxy-ethoxy)-ethylester

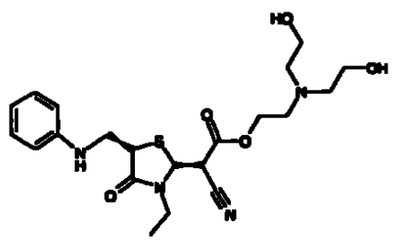


Analog zu Beispiel 739 werden aus 100 mg der unter Beispiel az) beschriebenen Säure und 66.0 µl Diethylenglykol 59.6 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.25 (3H), 3.46 – 3.54 (4H), 3.69 (2H), 4.20 – 4.35 (4H), 4.62 (1H), 7.10 (1H), 7.29 – 7.41 (4H), 8.22 (1H), 10.55 (1H) ppm.

Beispiel 741

(E oder Z)-[Cyano-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylene-thiazolidin-2-yliden)-essigsäure-2-[bis-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-ethylester

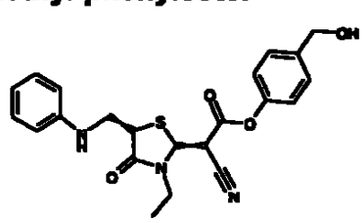


Analog zu Beispiel 739 werden aus 100 mg der unter Beispiel az) beschriebenen Säure und 139 µl Triethanolamin 17.9 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.25 (3H), 2.63 (4H), 2.83 (2H), 3.44 (4H), 4.17 – 4.41 (6H), 7.06 – 7.15 (1H), 7.25 – 7.42 (4H), 8.17 – 8.26 (1H), 10.48 – 10.62 (1H) ppm.

Beispiel 742

(E oder Z)-[Cyano-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-essigsäure-4-hydroxymethyl-phenylester

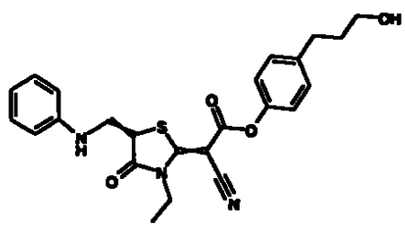


Analog zu Beispiel 739 werden aus 100 mg der unter Beispiel az) beschriebenen Säure und 86.9 mg 4-Hydroxybenzylakohol 47.1 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.30 (3H), 4.32 (2H), 4.52 (2H), 5.25 (1H), 7.09 (1H), 7.16 (2H), 7.23 – 7.44 (6H), 8.27 (1H), 10.66 (1H) ppm.

Beispiel 743

(E oder Z)-[Cyano-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-essigsäure-4-(3-hydroxy-propyl)-phenylester

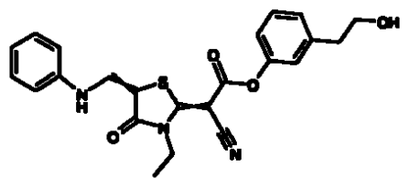


Analog zu Beispiel 739 werden aus 100 mg der unter Beispiel az) beschriebenen Säure und 106.5 mg 3-(4-Hydroxyphenyl)propanol 51.3 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.31 (3H), 1.73 (2H), 2.64 (2H), 3.43 (2H), 4.32 (2H), 4.49 (1H), 7.07 – 7.16 (3H), 7.26 (2H), 7.30 – 7.43 (4H), 8.21 – 8.30 (1H), 10.60 – 10.70 (1H) ppm.

Beispiel 744

(E oder Z)-[Cyano-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-essigsäure-3-(2-hydroxy-ethyl)-phenylester

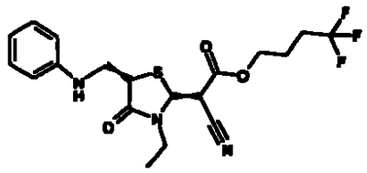


Analog zu Beispiel 739 werden aus 100 mg der unter Beispiel az) beschriebenen Säure und 89.3 µl 2-(3-Hydroxyphenyl)ethanol 32.8 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.31 (3H), 2.76 (2H), 3.63 (2H), 4.32 (2H), 4.67 (1H), 7.01 – 7.18 (4H), 7.23 – 7.43 (5H), 8.22 – 8.31 (1H), 10.61 – 10.69 (1H) ppm.

Beispiel 745

(E oder Z)-[Cyano-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-essigsäure-4,4,4-trifluorbutylester

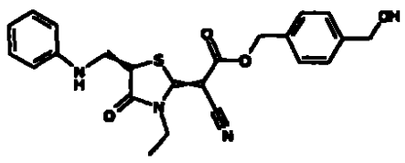


Analog zu Beispiel 739 werden aus 100 mg der unter Beispiel az) beschriebenen Säure und 34.5 µl 4,4,4,-Trifluorbutanol 28.0 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.25 (3H), 1.90 (2H), 2.38 (2H), 4.18 – 4.33 (4H), 7.11 (1H), 7.28 – 7.44 (5H), 8.21 (1H), 10.56 (1H) ppm.

Beispiel 746

(E oder Z)-Cyano-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-essigsäure-4-hydroxymethylbenzylester

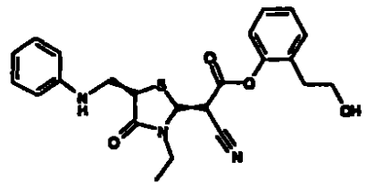


Analog zu Beispiel 739 werden aus 100 mg der unter Beispiel az) beschriebenen Säure und 96.7 mg 1,4-Benzoldimethanol 39.4 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.24 (3H), 4.25 (2H), 4.49 (2H), 5.20 (1H), 5.25 (2H), 7.11 (1H), 7.26 – 7.44 (8H), 8.21 (1H), 10.55 (1H) ppm.

Beispiel 747

(E der Z)-Cyano-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-essigsäure-2-(2-hydroxy-ethyl)-phenylester

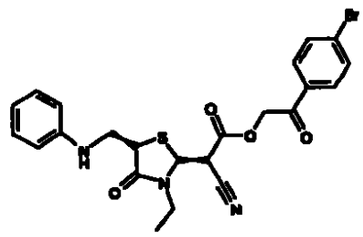


Analog zu Beispiel 739 werden aus 100 mg der unter Beispiel az) beschriebenen Säure und 83.7 µl 2-(Hydroxyphenyl)-ethanol 32.0 mg Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.32 (3H), 2.69 (2H), 3.61 (2H), 4.32 (2H), 4.68 (1H), 7.02 – 7.44 (9H), 8.26 (1H), 10.65 (1H) ppm.

Beispiel 748

(E oder Z)-[Cyano-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-essigsäure-2-(4-brom-phenyl)-2-oxo-ethylester



300 mg der in Beispiel az) hergestellten Säure werden in einer Mischung aus 3 ml Acton und 0.9 ml DMSO gelöst und mit 73.8 mg Lithiumcarbonat und 277.6 mg 2,4'-Dibromacetophenon versetzt. Nach 18 Stunden Rühren bei 25°C wird mit 200 ml Essigester verdünnt und zweimal mit je 20 ml halbkonzentrierter Natriumchloriod-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Filtration wird im Vakkum eingeengt. Das erhaltene Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel und Hexan / 0-40% Essigester gereinigt. Man erhält auf diese Weise 278.4 mg des gewünschten Produkts.

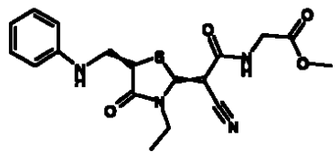
^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1.25 (3H), 4.26 (2H), 5.59 (2H), 7.08 (1H), 7.13 – 7.48 (4H), 7.63 – 8.05 (4H), 8.24 (1H), 10.56 (1H) ppm.

Análogamente al ejemplo 716 se obtienen a partir de 89,7 mg de la sustancia descripta en el ejemplo 715 y 23,0 µl de éster etílico del ácido isocianatoacético, 106 mg de producto.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, colocado sobre K_2CO_3, isómero principal): δ= 1,24 (6H), 1,26 (3H), 3,78 - 3,89 (4H), 4,10 (2H), 4,17 - 4,30 (4H), 6,39 (1H), 7,07 (2H), 7,18 (2H), 7,24 (2H), 7,30 (2H), 8,17 (1H), 8,71 (1H), 10,51 (1H) ppm.

Ejemplo 721

Éster etílico del ácido (E o Z)-[2-ciano-2-(3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-fenilaminometilen-tiazolidin-2-iliden)-acetilamino]-acético



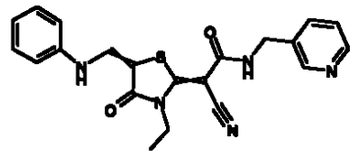
Se disuelven 60,0 mg del ácido preparado en el ejemplo az) en 0,75 ml de dimetilformamida, se mezclan con 67,1 mg de TBTU y 21,1 mg de trietilamina y se agitan durante 30 minutos a 25° C. Luego se agregan 26,2 mg de clorhidrato de éster metílico de glicina y se agita durante 20 horas a 25° C. Se diluye con 200 ml de acetato de etilo, se lava una vez con 20 ml de solución saturada de carbonato ácido de sodio y una vez con 20 ml de solución saturada de cloruro de sodio. Luego de secar sobre sulfato de sodio y filtrar, se concentra al vacío por evaporación. El producto crudo obtenido se

purifica por cromatografía de capa delgada con hexano/acetato de etilo 1:1. Se obtienen de esta manera 25,1 mg del producto deseado.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, colocado sobre K_2CO_3, isómero principal): δ= 1,26 (3H), 3,65 (3H), 3,91 (2H), 4,24 (2H), 7,07 (1H), 7,26-7,40 (4H), 8,06 (1H), 8,12 (1H), 10,34 (1H) ppm.

Ejemplo 722

(E o Z)-[2-ciano-2-(3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-fenilaminometilen-tiazolidin-2-iliden)-N-piridin-3-ilmetil-acetamida

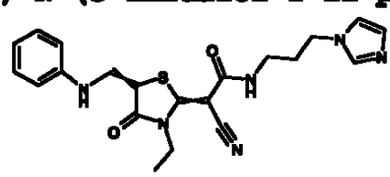


Análogamente al ejemplo 721 se obtienen a partir de 60 mg del ácido descripto en el ejemplo az) y 22,6 mg de 3-picolilamina, 47,3 mg de producto.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, colocado sobre K_2CO_3, isómero principal): δ= 1,25 (3H), 4,23 (2H), 4,38 (2H), 7,07 (1H), 7,24 - 7,39 (4H), 7,43 (1H), 7,80 (1H), 8,09 (1H), 8,43 (1H), 8,49 (1H), 8,58 (1H), 10,29 (1H) ppm.

Ejemplo 723

(E o Z)-[2-ciano-2-(3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-fenilaminometilen-tiazolidin-2-iliden)-N-(3-imidazol-1-il-propil)-acetamida



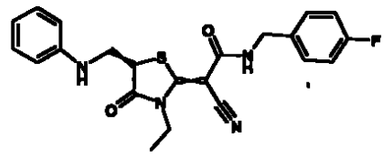
Análogamente al ejemplo 721 se obtienen a partir de 60

mg del ácido descripto en el ejemplo az) y 26,2 mg de 1-(3-aminopropil)-imidazol, 34,1 mg de producto.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, colocado sobre K_2CO_3, isómero principal): δ= 1,25 (3H), 1,93 (2H), 3,17 (2H), 3,97 (2H), 4,23 (2H), 6,90 (1H), 7,05 (1H), 7,20 (1H), 7,24 - 7,39 (4H), 7,66 (1H), 7,78 (1H), 8,11 (1H), 10,31 (1H) ppm.

Ejemplo 724

(E o Z)-[2-ciano-2-(3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-fenilaminometilen-tiazolidin-2-iliden)-N-(4-fluoro-bencil)-acetamida

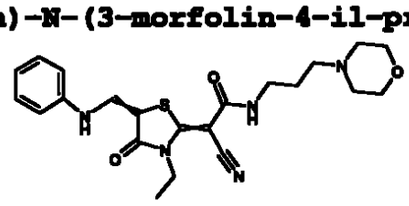


Análogamente al ejemplo 721 se obtienen a partir de 100 mg del ácido descripto en el ejemplo az) y 43,6 mg de 4-fluorobencilamina, 122,3 mg de producto.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, colocado sobre K_2CO_3, isómero principal): δ= 1,24 (3H), 4,23 (2H), 4,32 (2H), 7,06 (1H), 7,15 (2H), 7,25 - 7,42 (6H), 8,09 (1H), 8,34 (1H), 10,29 (1H) ppm.

Ejemplo 725

(E o Z)-[2-ciano-2-(3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-fenilaminometilen-tiazolidin-2-iliden)-N-(3-morfolin-4-il-propil)-acetamida

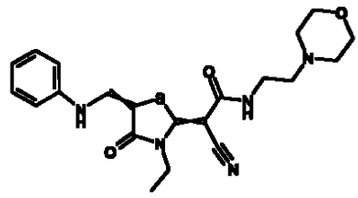


Análogamente al ejemplo 721 se obtienen a partir de 60 mg del ácido descripto en el ejemplo az) y 30,1 mg de 4-(3-aminopropil)-morfolina, 34,9 mg de producto.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, colocado sobre K_2CO_3, isómero principal): δ= 1,24 (3H), 1,64 (2H), 2,27 - 2,39 (6H), 3,25 (2H), 3,61 (4H), 4,22 (2H), 7,05 (1H), 7,22 - 7,39 (4H), 7,76 (1H), 8,10 (1H), 10,30 (1H) ppm.

Ejemplo 726

(E o Z)-[2-ciano-2-(3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-fenilaminometilen-tiazolidin-2-iliden)-N-(2-morfolin-4-il-etil)-acetamida

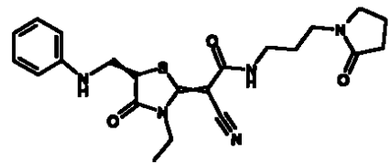


Análogamente al ejemplo 721 se obtienen a partir de 60 mg del ácido descripto en el ejemplo az) y 37,2 mg de 4-(2-aminoetil)-morfolina, 37,2 mg de producto.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, colocado sobre K_2CO_3, isómero principal): δ= 1,24 (3H), 2,35 - 2,47 (6H), 3,30 (2H), 3,57 (4H), 4,22 (2H), 7,06 (1H), 7,24 - 7,40 (4H), 7,54 (1H), 8,10 (1H), 10,31 (1H) ppm.

Ejemplo 727

(E o Z)-[2-ciano-2-(3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-fenilaminometilen-tiazolidin-2-iliden)-N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-acetamida

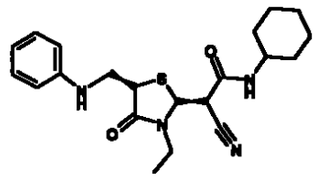


Análogamente al ejemplo 721 se obtienen a partir de 60 mg del ácido descripto en el ejemplo az) y 29,6 mg de 1-(3-aminopropil)-2-pirrolidinona, 36,7 mg de producto.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, colocado sobre K_2CO_3, isómero principal): δ= 1,24 (3H), 1,65 (2H), 1,93 (2H), 2,23 (2H), 3,08 - 3,23 (4H), 3,28 - 3,38 (2H), 4,22 (2H), 7,05 (1H), 7,22 - 7,38 (4H), 7,66 (1H), 8,11 (1H), 10,30 (1H) ppm.

Ejemplo 728

(E o Z)-[2-ciano-N-ciclohexil-2-(3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-fenilamino-metilen-tiazolidin-2-iliden)-acetamida



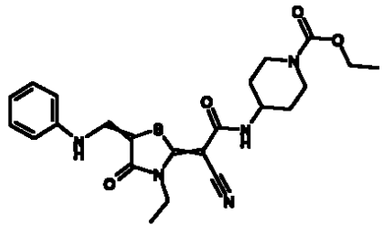
Análogamente al ejemplo 721 se obtienen a partir de 60 mg del ácido descripto en el ejemplo az) y 21,1 mg de ciclohexilamina, 24,4 mg de producto.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, colocado sobre K_2CO_3, isómero principal): δ= 1,24 (3H), 1,25 - 1,80 (10H), 3,56 - 3,72 (1H), 4,22 (2H), 6,87 (1H), 7,07 (1H), 7,18 - 7,40 (4H), 8,08 (1H), 10,27 (1H) ppm.

Ejemplo 729

Éster etílico del ácido (E o Z)-[4-[2-ciano-2-(3-etil-4-oxo-

5-(E/Z)-fenilaminometilen-tiazolidin-2-iliden)-acetilamino]-piperidin-1-carboxílico

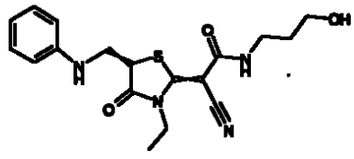


Análogamente al ejemplo 721 se obtienen a partir de 60 mg del ácido descripto en el ejemplo az) y 36,0 mg de éster etílico del ácido 4-aminopiperidin-1-carboxílico, 41,2 mg de producto.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, colocado sobre K_2CO_3, isómero principal): δ= 1,19 (3H), 1,24 (3H), 1,50 (2H), 1,65 - 1,80 (2H), 2,85 (2H), 3,84 (1H), 3,96 (2H), 4,04 (2H), 4,22 (2H), 7,05 (1H), 7,19 - 7,43 (5H), 8,11 (1H), 10,29 (1H) ppm.

Ejemplo 730

(E o Z)-[2-ciano-2-(3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-fenilaminometilen-tiazolidin-2-iliden)-N-(3-hidroxi-propil)-acetamida



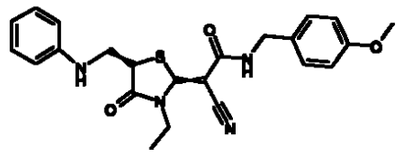
Análogamente al ejemplo 721 se obtienen a partir de 100 mg del ácido descripto en el ejemplo az) y 26,2 mg de 3-amino-1-propanol, 61,6 mg de producto.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, colocado sobre K_2CO_3, isómero principal): δ= 1,23 (3H), 1,63 (2H), 3,36 (2H), 3,46 (2H), 4,23 (2H), 4,53 (1H), 7,05 (1H), 7,20 - 7,38 (4H), 7,62 (1H),

8,10 (1H), 10,29 (1H) ppm.

Ejemplo 731

(E o Z)-[2-ciano-2-(3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-fenilaminometilen-tiazolidin-2-iliden)-N-(4-metoxi-bencil)-acetamida

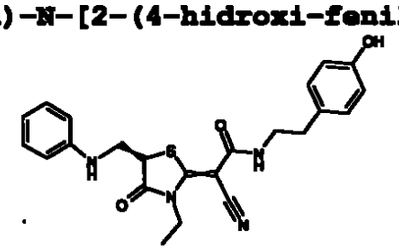


Análogamente al ejemplo 721 se obtienen a partir de 80,0 mg del ácido descripto en el ejemplo az) y 38,3 mg de 4-metoxibencilamina, 35,7 mg de producto.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, colocado sobre K_2CO_3, isómero principal): δ= 1,23 (3H), 3,73 (3H), 4,22 (2H), 4,27 (2H), 6,88 (2H), 7,04 (1H), 7,20 - 7,37 (6H), 8,06 - 8,23 (2H), 10,28 (1H) ppm.

Ejemplo 732

(E o Z)-[2-ciano-2-(3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-fenilaminometilen-tiazolidin-2-iliden)-N-[2-(4-hidroxi-fenil)-etil]-acetamida



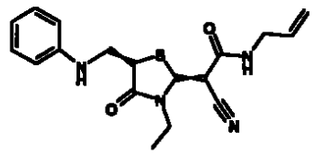
Análogamente al ejemplo 721 se obtienen a partir de 80,0 mg del ácido descripto en el ejemplo az) y 38,3 mg de 2-(4-hidroxifenil)-etilamina, 19,4 mg de producto.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, colocado sobre K_2CO_3, isómero principal): δ= 1,24 (3H), 2,67 (2H), 3,32 (2H), 4,21 (2H), 6,70

(2H), 6,88 (1H), 7,01 (2H), 7,13 - 7,38 (5H), 8,15 (1H), 9,18 (1H), 10,32 (1H) ppm.

Ejemplo 733

(E o Z)-[N-alil-2-ciano-2-(3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-fenilaminometilen-tiazolidin-2-iliden)-acetamida

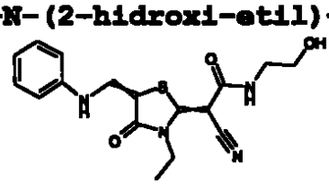


Análogamente al ejemplo 721 se obtienen a partir de 80,0 mg del ácido descripto en el ejemplo az) y 16,0 mg de alilamina, 65,3 mg de producto.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, colocado sobre K_2CO_3, isómero principal): δ= 1,24 (3H), 3,79 (2H), 4,22 (2H), 5,06 (1H), 5,12 (1H), 5,84 (1H), 7,03 (1H), 7,19 - 7,37 (4H), 7,65 - 7,76 (1H), 8,12 (1H), 10,29 (1H) ppm.

Ejemplo 734

(E o Z)-[2-ciano-2-(3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-fenilaminometilen-tiazolidin-2-iliden)-N-(2-hidroxi-etil)-acetamida



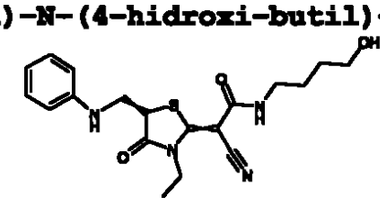
Análogamente al ejemplo 721 se obtienen a partir de 80,0 mg del ácido descripto en el ejemplo az) y 17,1 mg de etanolamina, 15,1 mg de producto.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, colocado sobre K_2CO_3, isómero principal): δ= 1,22 (3H), 3,25 (2H), 3,46 (2H), 4,21 (2H), 4,73

(1H), 7,00 (1H), 7,10-7,39 (5H), 8,16 (1H), 10,32 (1H) ppm.

Ejemplo 735

(E o Z)-[2-ciano-2-(3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-fenilaminometilen-tiazolidin-2-iliden)-N-(4-hidroxi-butil)-acetamida

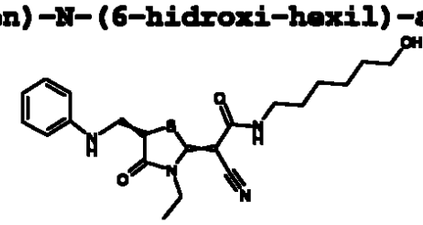


Análogamente al ejemplo 721 se obtienen a partir de 80,0 mg del ácido descripto en el ejemplo az) y 24,9 mg de 4-amino-1-butanol, 57,9 mg de producto.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, colocado sobre K_2CO_3, isómero principal): δ= 1,22 (3H), 1,37 - 1,56 (4H), 3,17 (2H), 3,40 (2H), 4,21 (2H), 4,39 (1H), 7,01 (1H), 7,12 - 7,39 (5H), 8,15 (1H), 10,27 (1H) ppm.

Ejemplo 736

(E o Z)-[2-ciano-2-(3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-fenilaminometilen-tiazolidin-2-iliden)-N-(6-hidroxi-hexil)-acetamida



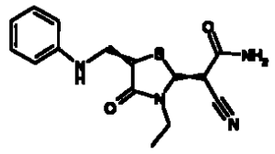
Análogamente al ejemplo 721 se obtienen a partir de 80,0 mg del ácido descripto en el ejemplo az) y 32,7 mg de 4-amino-1-hexanol, 10,7 mg de producto.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, colocado sobre K_2CO_3, isómero principal): δ= 1,16 - 1,53 (11H), 3,15 (2H), 3,38 (2H), 4,21 (2H),

4,34 (1H), 6,87 (1H), 7,01 (1H), 7,14 - 7,40 (4H), 8,13 (1H), 10,28 (1H) ppm.

Ejemplo 737

(E o Z)-[2-ciano-2-(3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-fenilaminometilen-tiazolidin-2-iliden)-acetamida

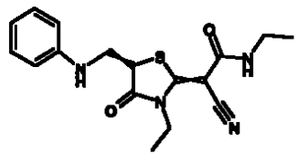


Análogamente al ejemplo 721 se obtienen a partir de 100 mg del ácido descripto en el ejemplo az) y 0,1 ml de una solución de amoníaco aproximadamente 7 M en metanol, 73,1 mg de producto.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, colocado sobre K_2CO_3, isómero principal): δ= 1,24 (3H), 4,22 (2H), 7,05 (1H), 7,09 - 7,40 (6H), 8,10 (1H), 10,34 (1H) ppm.

Ejemplo 738

(E o Z)-[N-etil-2-ciano-2-(3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-fenilaminometilen-tiazolidin-2-iliden)-acetamida



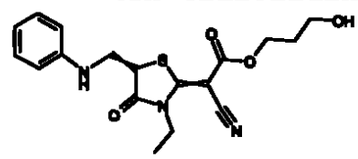
Análogamente al ejemplo 721 se obtienen a partir de 200 mg del ácido descripto en el ejemplo az) y 0,35 ml de una solución 2 M de etilamina en THF, 144 mg de producto.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, colocado sobre K_2CO_3, isómero principal): δ= 1,07 (3H), 1,23 (3H), 3,21 (2H), 4,22 (2H), 7,06

(1H), 7,22-7,40 (4H), 7,66 (1H), 8,10 (1H), 10,28 (1H) ppm.

Ejemplo 739

Éster 3-hidroxipropílico del ácido (E o Z)-[ciano-(3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-fenilaminometilen-tiazolidin-2-iliden)-acético

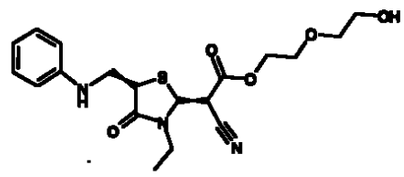


Se disuelven 100 mg del ácido preparado en el ejemplo az) en 1,25 ml de dimetilformamida, se mezclan con 112 mg de TBTU, 34,5 µl de trietilamina, 10 mg de 4-N,N-dimetilaminopiridina y 50,6 µl de 1,3-propanodiol y se agita durante 4 horas entre 60 y 90° C y durante 16 horas a 25° C. Se diluye con 70 ml de acetato de etilo, se lava una vez con 10 ml de solución saturada de carbonato ácido de sodio, una vez con 10 ml de ácido sulfúrico 1 N y una vez con 10 ml de agua. Tras secar sobre sulfato de sodio y filtrar, se concentra al vacío por evaporación. El producto crudo obtenido se purifica por cromatografía en columna en gel de sílice y hexano / 0-100% acetato de etilo / 0-20% etanol. Se obtienen de esta manera 29,8 mg del producto deseado.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, colocado sobre K_2CO_3, isómero principal): δ= 1,25 (3H), 1,79 (2H), 3,52 (2H), 4,19 - 4,31 (4H), 4,57 (1H), 7,10 (1H), 7,29 - 7,41 (4H), 8,21 (1H), 10,55 (1H) ppm.

Ejemplo 740

Éster 2-(2-hidroxi-etoxi)-etílico del ácido (E o Z)-[ciano-(3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-fenilaminometilen-tiazolidin-2-iliden)-acético

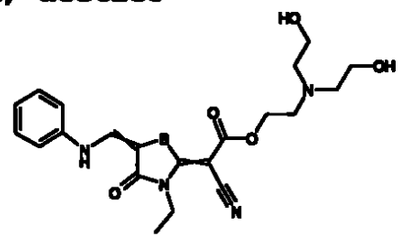


Análogamente al ejemplo 739 se obtienen a partir de 100 mg del ácido descripto en el ejemplo az) y 66,0 µl de dietilenglicol, 59,6 mg de producto.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, colocado sobre K_2CO_3, isómero principal): δ= 1,25 (3H), 3,46 - 3,54 (4H), 3,69 (2H), 4,20 - 4,35 (4H), 4,62 (1H), 7,10 (1H), 7,29 - 7,41 (4H), 8,22 (1H), 10,55 (1H) ppm.

Ejemplo 741

Éster 2-[bis-(2-hidroxi-etil)-amino]-etílico del ácido (E o Z)-[ciano-(3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-fenilaminometilen-tiazolidin-2-iliden)-acético



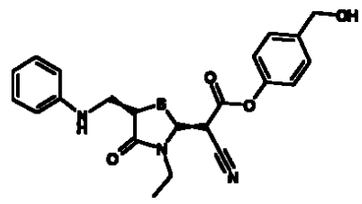
Análogamente al ejemplo 739 se obtienen a partir de 100 mg del ácido descripto en el ejemplo az) y 139 µl de trietanolamina, 17,9 mg de producto.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, colocado sobre K_2CO_3, isómero princi-

pal): δ= 1,25 (3H), 2,63 (4H), 2,83 (2H), 3,44 (4H), 4,17 - 4,41 (6H), 7,06 - 7,15 (1H), 7,25 - 7,42 (4H), 8,17 - 8,26 (1H), 10,48 - 10,62 (1H) ppm.

Ejemplo 742

Éster 4-hidroximetil-fenílico del ácido (E o Z)-[ciano-(3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-fenilaminometilen-tiazolidin-2-iliden)-acético

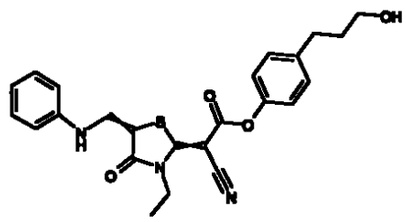


Análogamente al ejemplo 739 se obtienen a partir de 100 mg del ácido descripto en el ejemplo az) y 86,9 mg de alcohol 4-hidroxibencílico, 47,1 mg de producto.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, colocado sobre K_2CO_3, isómero principal): δ= 1,30 (3H), 4,32 (2H), 4,52 (2H), 5,25 (1H), 7,09 (1H), 7,16 (2H), 7,23-7,44 (6H), 8,27 (1H), 10,66 (1H) ppm.

Ejemplo 743

Éster 4-(3-hidroxi-propil)-fenílico del ácido (E o Z)-[ciano-(3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-fenilaminometilen-tiazolidin-2-iliden)-acético



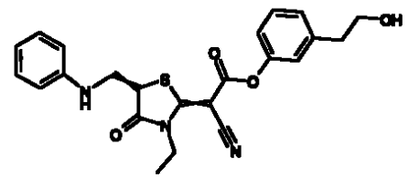
Análogamente al ejemplo 739 se obtienen a partir de 100

mg del ácido descripto en el ejemplo az) y 106,5 mg de 3-(4-hidroxifenil)propanol, 51,3 mg de producto.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, colocado sobre K_2CO_3, isómero principal): δ= 1,31 (3H), 1,73 (2H), 2,64 (2H), 3,43 (2H), 4,32 (2H), 4,49 (1H), 7,07 - 7,16 (3H), 7,26 (2H), 7,30 - 7,43 (4H), 8,21 - 8,30 (1H), 10,60 - 10,70 (1H) ppm.

Ejemplo 744

Éster 3-(2-hidroxi-etil)-fenílico del ácido (E o Z)-[ciano-(3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-fenilaminometilen-tiazolidin-2-iliden)-acético

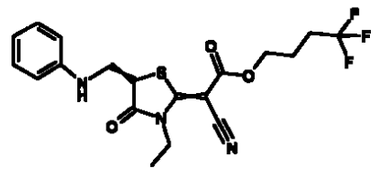


Análogamente al ejemplo 739 se obtienen a partir de 100 mg del ácido descripto en el ejemplo az) y 89,3 µl de 2-(3-hidroxifenil)etanol, 32,8 mg de producto.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, colocado sobre K_2CO_3, isómero principal): δ= 1,31 (3H), 2,76 (2H), 3,63 (2H), 4,32 (2H), 4,67 (1H), 7,01 - 7,18 (4H), 7,23 - 7,43 (5H), 8,22 - 8,31 (1H), 10,61 - 10,69 (1H) ppm.

Ejemplo 745

Éster 4,4,4-trifluorobutílico del ácido (E o Z)-[ciano-(3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-fenilaminometilen-tiazolidin-2-iliden)-acético

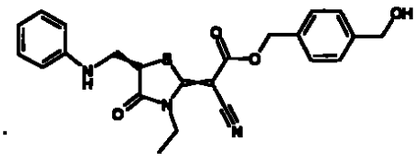


Análogamente al ejemplo 739 se obtienen a partir de 100 mg del ácido descripto en el ejemplo az) y 34,5 µl de 4,4,4,-trifluorobutanol, 28,0 mg de producto.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, colocado sobre K_2CO_3, isómero principal): δ= 1,25 (3H), 1,90 (2H), 2,38 (2H), 4,18 - 4,33 (4H), 7,11 (1H), 7,28 - 7,44 (5H), 8,21 (1H), 10,56 (1H) ppm.

Ejemplo 746

Éster 4-hidroximetilbencílico del ácido (E o Z)-ciano-(3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-fenilaminometilen-tiazolidin-2-iliden)-acético

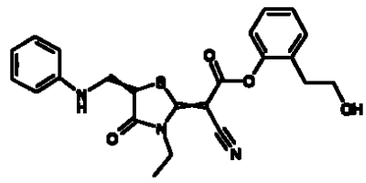


Análogamente al ejemplo 739 se obtienen a partir de 100 mg del ácido descripto en el ejemplo az) y 96,7 mg de 1,4-bencendimetanol, 39,4 mg de producto.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, colocado sobre K_2CO_3, isómero principal): δ= 1,24 (3H), 4,25 (2H), 4,49 (2H), 5,20 (1H), 5,25 (2H), 7,11 (1H), 7,26-7,44 (8H), 8,21 (1H), 10,55 (1H) ppm.

Ejemplo 747

Éster 2-(2-hidroxi-etil)-fenílico del ácido (E o Z)-ciano-(3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-fenilaminometilen-tiazolidin-2-iliden)-acético

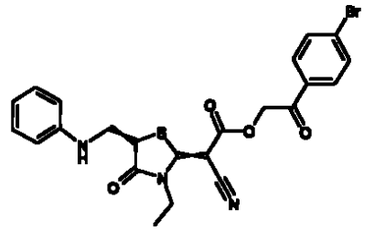


Análogamente al ejemplo 739 se obtienen a partir de 100 mg del ácido descripto en el ejemplo az) y 83,7 µl de 2-(hidroxifenil)-etanol, 32,0 mg de producto.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, colocado sobre K_2CO_3, isómero principal): δ= 1,32 (3H), 2,69 (2H), 3,61 (2H), 4,32 (2H), 4,68 (1H), 7,02 - 7,44 (9H), 8,26 (1H), 10,65 (1H) ppm.

Ejemplo 748

Éster 2-(4-brom-fenil)-2-oxo-etílico del ácido (E o Z)-[ciano-(3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-fenilaminometilen-tiazolidin-2-iliden)-acético



Se disuelven 300 mg del ácido preparado en el ejemplo az) en una mezcla de 3 ml de actona y 0,9 ml de DMSO y se mezcla con 73,8 mg de carbonato de litio y 277,6 mg de 2,4'-dibromoacetofenona. Luego de agitar durante 18 horas a 25° C, se diluye con 200 ml de acetato de etilo y se lava dos veces con 20 ml de una solución semiconcentrada de cloruro de sodio por vez. Tras secar sobre sulfato de sodio y filtrar, se concentra al vacío por evaporación. El producto

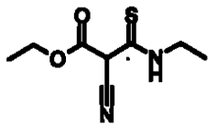
crudo obtenido se purifica por cromatografía en columna en gel de sílice y hexano / 0-40% acetato de etilo. Se obtienen de esta manera 278,4 mg del producto deseado.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, colocado sobre K_2CO_3, isómero principal): δ= 1,25 (3H), 4,26 (2H), 5,59 (2H), 7,08 (1H), 7,13 - 7,48 (4H), 7,63 - 8,05 (4H), 8,24 (1H), 10,56 (1H) ppm.

Preparación de los compuestos intermediarios, que pueden utilizarse preferentemente para obtener las tiazolidinonas de la invención:

Ejemplo a)

Éster etílico del ácido ciano-etiltiocarbamoil-acético



A una mezcla de 5 g de éster etílico del ácido cianoacético y 5 ml de trietilamina se agregan a 25° C 4,25 ml de isotiocianato de etilo. Posteriormente, se agita durante 6 horas a 50° C. A continuación, la mezcla de reacción se concentra por evaporación al vacío. El residuo se toma en etanol y se vierte en 150 ml de ácido clorhídrico helado 1 normal. Se agita durante 3 horas a 25° C y luego se filtra el residuo. La sustancia sólida obtenida se lava con agua. Se obtienen 7 g de producto.

Ejemplo b)

Éster etílico del ácido (E o Z)-cian-(3-etil-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-acético

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF RECEIPT OF RECORD COPY

(PCT Rule 24.2(a))

To:

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
Müllerstrasse 178
13353 Berlin
Germany

Patente
18 JUNI 2003
Frist:

Date of mailing (day/month/year)	IMPORTANT NOTIFICATION
05 June 2003 (05.06.03)	
Applicant's or agent's file reference	**International application No.**
52290AWOM1XX	PCT/EP03/04450

The applicant is hereby notified that the International Bureau has received the record copy of the international application as detailed below.

Name(s) of the applicant(s) and State(s) for which they are applicants:

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT (for all designated States except US)
SCHWEDE, Wolfgang et al (for US)

International filing date	:	29 April 2003 (29.04.03)
Priority date(s) claimed	:	03 May 2002 (03.05.02)
Date of receipt of the record copy by the International Bureau	:	19 May 2003 (19.05.03)
List of designated Offices	:	

AP :GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW
EA :AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM
EP :AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,RO,SE,SI,SK,TR
OA :BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG
National :AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NI,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

ATTENTION

The applicant should carefully check the data appearing in this Notification. In case of any discrepancy between these data and the indications in the international application, the applicant should immediately inform the International Bureau.

In addition, the applicant's attention is drawn to the information contained in the Annex, relating to:

- [X] time limits for entry into the national phase - see updated important information (as of April 2002)
- [X] confirmation of precautionary designations (if applicable)
- [X] requirements regarding priority documents (if applicable)

A copy of this Notification is being sent to the receiving Office and to the International Searching Authority.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer: Thomas ROCHAIX (Fax 338 8970)
Facsimile No. (41-22) 338.89.70	Telephone No. (41-22) 338 8398

ANNEX TO FORM PCT/IB/301

International application No.
PCT/EP03/04450

INFORMATION ON TIME LIMITS FOR ENTERING THE NATIONAL PHASE

The applicant is reminded that the "national phase" must be entered before each of the designated Offices indicated on the cover sheet of this Notification by paying national fees and furnishing translations, as prescribed by Articles 22 and 39 and the applicable national laws. In addition, the applicant may also have to comply with other special requirements applicable in certain Offices. It is the applicant's responsibility to ensure the necessary steps to enter the national phase are taken in a timely fashion. Most Offices do not issue reminders to applicants in connection with the entry into the national phase.

The applicable time limit for entering the national phase will, subject to what is said in the following paragraph, be 30 MONTHS from the priority date, not only in respect of any elected Office where a demand for international preliminary examination is filed before the expiration of 19 months from the priority date (see Article 39(1)), but also in respect of any designated Office, in the absence of filing of such demand, where Article22(1) as modified with effect from 1 April 2002 applies in respect of that designated Office. For further details, see PCT Gazette No. 44/2001 of 1 November 2001, pages 19928, 19932 and 19934, as well as the PCT Newsletter, October and November 2001 and February 2002 issues.

In practice, time limits other than the 30-month time limit will continue to apply, for various periods of time, in respect of certain designated or elected Offices. For regular updates on the applicable time limits (20, 21, 30 or 31 months, or other time limit), Office by Office, refer to the PCT Gazette("Section IV" part published on a weekly basis), to the PCT Newsletter (on a monthly basis) and to the relevant National Chapters in Volume II of the PCT Applicant's Guide (the paper version of which is updated usually twice a year and the Internet version of which is updated usually on a weekly basis). Finally, a cumulative table of all applicable time limits for entering the national phase is available from WIPO's Internet site, via links from various pages the site including those of the Gazette, Newsletter and Guide, at http://www.wipo.int/pct/en/index.html.

Information about the requirements for filing a demand for international preliminary examination is set out in the PCT Applicant's Guide, Volume I/A, Chapter IX. Note that only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination (at present, all PCT Contracting States are bound by Chapter II).

CONFIRMATION OF PRECAUTIONARY DESIGNATIONS

This notification lists only specific designations made under Rule 4.9(a) in the request. It is important to check that these designations are correct. Errors in designations can be corrected where precautionary designations have been made under Rule 4.9(b). The applicant is hereby reminded that any precautionary designations may be confirmed according to Rule 4.9(c) before the expiration of 15 months from the priority date (this time limit may not be extended). If it is not confirmed, it will automatically be regarded as withdrawn by the applicant. There will be no reminder and no invitation. Confirmation of a designation consists of the filing of a notice specifying the designated State concerned (with indication of the kind of protection or treatment desired) and the payment of the designation and confirmation fees. The Notice of confirmation and payment must reach the receiving Office within the 15-month time limit.

REQUIREMENTS REGARDING PRIORITY DOCUMENTS

For applicants who have not yet complied with the requirements regarding priority documents, the following is recalled.

Where the priority of an earlier national, regional or international application is claimed, the applicant must submit a copy of the said earlier application, certified by the authority with which it was filed ("the priority document") to the receiving Office (which will transmit it to the International Bureau) or directly to the International Bureau, before the expiration of 16 months from the priority date, provided that any such priority document may still be submitted to the International Bureau before that date of international publication of the international application, in which case that document will be considered to have been received by the International Bureau on the last day of the 16-month time limit (Rule 17.1(a)).

Where the priority document is issued by the receiving Office, the applicant may, instead of submitting the priority document, request the receiving Office to prepare and transmit the priority document to the International Bureau. Such request must be made before the expiration of the 16-month time limit and may be subjected by the receiving Office to the payment of a fee (Rule 17.1(b)).

If the priority document concerned is not submitted to the International Bureau or if the request to the receiving Office to prepare and transmit the priority document has not been made (and the corresponding fee, if any, paid) within the applicable time limit indicated under the preceding paragraphs, any designated State may disregard the priority claim, provided that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within the time limit which is reasonable under the circumstances.

Where several priorities are claimed, the priority date to be considered for the purposes of computing the 16-month time limit is the filing date of the earliest application whose priority is claimed.

524

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

To:

Page 53290

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
Müllerstrasse 178
13353 Berlin
ALLEMAGNE

15. NOV. 2003

Date of mailing *(day/month/year)*	
05 November 2003 (05.11.03)	
Applicant's or agent's file reference	**IMPORTANT NOTICE**
52290AWOM1XX	

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/EP03/04450	29 April 2003 (29.04.03)	03 May 2002 (03.05.02)

Applicant

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT et al

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application t following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this notice:

   AU, AZ, BY, CH, CN, CO, DZ, HU, JP, KG, KP, KR, MD, MK, MZ, RU, TM, US

   In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present notice as conclusive evidence that the communic of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international applicat required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:

   AE, AG, AL, AM, AP, AT, BA, BB, BG, BR, BZ, CA, CR, CU, CZ, DK, DM, EA, EC, EE, EP, ES, FI, GB, GD, GE, GH GM, HR, ID, IL, IN, IS, KE, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MG, MN, MW, MX, NI, NO, NZ, OA, OM, PH, PL, P RO, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

   The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applic furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-*bis*)).

3. Enclosed with this notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on 13 November 2003 (13.11.03) under No. WO 03/093249

4. **TIME LIMITS for filing a demand for international preliminary examination and for entry into the national phase**

   The applicable time limit for entering the national phase will, subject to what is said in the following paragraph, be 30 MONTHS the priority date, not only in respect of any elected Office if a demand for international preliminary examination is filed befo expiration of 19 months from the priority date, but also in respect of any designated Office, in the absence of filing of such demand, Article 22(1) as modified with effect from 1 April 2002 applies in respect of that designated Office. For further details, see *PCT G* No. 44/2001 of 1 November 2001, pages 19926, 19932 and 19934, as well as the *PCT Newsletter*, October and November 200 February 2002 issues.

   In practice, time limits other than the 30-month time limit will continue to apply, for various periods of time, in respect of c designated or elected Offices. For regular updates on the applicable time limits (20, 21, 30 or 31 months, or other time limit), Off Office, refer to the *PCT Gazette*, the *PCT Newsletter* and the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters, all available WIPO's Internet site, at http://www.wipo.int/pct/en/index.html.

   For filing a demand for international preliminary examination, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, Chapter IX. On applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a deman international preliminary examination (at present, all PCT Contracting States are bound by Chapter II).

   It is the applicant's sole responsibility to monitor all these time limits.

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.(41-22) 740.14.35

Authorized officer

Judith Zahra

Telephone No.(41-22) 338.91.11

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING SUBMISSION OR TRANSMITTAL OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
Müllerstrasse 178
13353 Berlin
Germany

Patente
04. Aug. 2003
Frist:

Date of mailing (day/month/year) 17 July 2003 (17.07.03)	
Applicant's or agent's file reference 52290AWOM1XX	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP03/04450 ✓	International filing date (day/month/year) 29 April 2003 (29.04.03) ✓
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 03 May 2002 (03.05.02)
Applicant SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT et al	

1. The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).

2. This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.

3. An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

4. The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
03 May 2002 (03.05.02) ✓	102 21 104.3 ✓	DE ✓	08 July 2003 (08.07.03)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer M-Chr. GUILLEMOT (Fax 338 8970)
Facsimile No. (41-22) 338.89.70	Telephone No. (41-22) 338 9838

J-6411 I

526

Su referencia	Su mensaje del	Nuestra Referencia (indicar en la respuesta)	Fecha
		Dr. Kostrucha/pm	06.06.2003

Referencia Internacional: **PCT/EP03/04450**
Nuestra Referencia: **52290AWOM1XX00-P**
Acerca del Informe del 14.05.2003, según artículo PCT 3(4)i) y 14(1), así como regla PCT 26

La solicitante notifica a la Oficina de Patentes Europea otro inventor para la solicitud mencionada arriba:

PARCZYK, Karsten, Ahlener Weg 9, 12207 Berlín, Alemania

La solicitante remite a la Oficina de Patentes Europea el poder general faltante del señor Dr. Karsten Parczyk y el Certificado de Prioridad faltante de la solicitud mencionada arriba.

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

Firmado.

Adjuntos

597

SCHERING

EUROPÄISCHES PATENTAMT

ERHARDTSTRASSE 27
D-80298 MÜNCHEN

Schering AG

E:

T: +49.30.468- 12065
+49.30.468- 11 11
F: +49.30.468- 12058

Ihre Zeichen	Ihre Nachricht vom	Unser Zeichen (bei Antwort angeben)	Datum
		Dr. Kostrucha/pm	06.06.2003

Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/04450
Unser Zeichen: 52290AWOM1XX00-P
Auf den Bescheid vom 14.05.2003 gemäß Artikel 3(4)I und 14(1) sowie Regel 26 PCT

Die Anmelderin zeigt dem Europäischen Patentamt einen weiteren Erfinder für die oben genannte Anmeldung an:

PARCZYK, Karsten, Ahlener Weg 9, 12207 Berlin, Germany.

Die Anmelderin übersendet dem Europäischen Patentamt die noch ausstehende Generalvollmacht von Herrn Dr. Karsten Parczyk und den noch ausstehenden Prioritätsbeleg der oben genannten Anmeldung.

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
i.V. i.A.

Dr. Kostrucha
Corporate Patents

Marten
Corporate Patents

Anlagen

Postanschrift:
Schering AG
13342 Berlin
Für Besucher:
Müllerstr. 178, Berlin-Mitte
www.schering.de

Vorstand:
Hubertus Erlen (Vorsitzender)
Ulrich Köstlin
Lutz Lingnau
Jörg Spieker-Kötter
Günter Stock

Vorsitzender des Aufsichtsrats:
Giuseppe Vita

Sitz der Gesellschaft: Berlin
Handelsregister:
AG Charlottenburg 93 HRB 283

Commerzbank AG, Berlin
Konto-Nr. 108 700 600, BLZ 100 400 00
ING BHF-Bank AG, Berlin
Konto-Nr. 70 045 224, BLZ 100 202 00
Deutsche Bank AG, Berlin
Konto-Nr. 2415 008, BLZ 100 700 00

528

Patente
11. Aug. 2003
Frist:

UF
BT
PCT

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
Müllerstrasse 178
13353 Berlin
Germany

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and Administrative Instructions, Section 422)

Date of mailing (day/month/year)	
23 July 2003 (23.07.03)	
Applicant's or agent's file reference 52290AWOM1XX	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP03/04450 ✓	International filing date (day/month/year) 29 April 2003 (29.04.03) ✓

1. The following indications appeared on record concerning:

☐ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
	DE	DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
PARCZYK, Karsten Ahlener Weg 9 12207 Berlin Germany	DE	DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:
Additional applicant/inventor for the United States only.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☒ the International Searching Authority
☐ the International Preliminary Examining Authority
☐ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer M-Chr. GUILLEMOT (Fax 338 8970)
Facsimile No. (41-22) 338.89.70	Telephone No. (41-22) 338 8838

529

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

Radicacion : 04116563 [illegible] Folios: 529
Fecha (MID): 2004-11-25 11:12:15
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 91,213
FECHA : NOVIEMBRE 24 DE 2004

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
GUSTAVO HOLLMAN	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	29812348	24/11/2004	6,661,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
		TOTAL : $	422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

Ref. 5-6411

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

530

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Rad cac on 04116563 00000000 Folios 529
Fecha (AMD) 2004-11-25 11 12 15
Tracita 011 PCT-PATENT 379 FASE RADI 411 PRESENTE
Dependencia 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCIÓN ✓ MODELO DE UTILIDAD	( )	(✓)
- Indicacion de que se solicita la concesión de una patente	( )	(✓)
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	( )	(✓)
- Descripcion de la invención	( )	(✓)
- Dibujos de ser estos pertinentes ✗	( )	(✗)
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas		
COMPLETA ( ) INCOMPLETA	( )	( )
DISEÑO INDUSTRIAL ( )		
Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	( )	( )
Datos de identificacio del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	( )	( )
- Representacion grafica o fotografica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño	( )	( )
Comprobante de pago de las tasas establecidas	( )	( )
COMPLETA ( ) INCOMPLETA	( )	( )
ESQUEMA DE TRAZADO ( )		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado	( )	( )
Datos de identificacion del solicitante o de la persona que presenta La solicitud	( )	( )
Representacion grafica del esquema de trazado	( )	( )
Comprobante de pago de las tasas establecidas	( )	( )
COMPLETA ( ) INCOMPLETA	( )	( )

Firma Responsable Claudia M Neva

Fecha

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

531

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO
Apoderado(a)
SCHERING AG

REFERENCIA:	Radicación N°	**04-118563**
	Solicitud internacional	**PCT/EP03/04450**
	Fecha inicio fase nacional	**2004-12-03**
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio N°	**1811**
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486, de la Comisión de la Comunidad Andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la oficina de comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la Decisión 486.

Cúmplase
Dado en Bogotá D C, 14 DIC 2004

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe División de Nuevas Creaciones.