Libertad y Orden

**REPÚBLICA DE COLOMBIA**

**DIVISIÓN DE PROPIEDAD INDUSTRIAL**

PCT

**PATENTE DE INVENCIÓN**

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

06-47838

**TITULO: TIAZOLIDINONAS, SU PREPARACIÓN Y SU USO COMO MEDICAMENTOS**

CIP: C07D 277/34, 417/12, 417/14, 417/06, A61K 31/426, 31/427, A61P 35/00

**SOLICITANTE: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT**

**DIRECCIÓN: Müllerstrasse 178, 13353, Berlín Alemania**

**APODERADO: J. IAN RAISBECK**

**BOGOTÁ, Mayo 19 de 2006**

P2006/000075

# OLARTE RAISBECK

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-047838- -00000-0000
Fec: 2006-06-19 10:58:43 Dep: 2020 NUECREACIONES
Tra: 11 PATENTE(VI)
Cve: 379 FASENACIONALII
Act 411 PRESENTACION Folio: 537

## FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
## PCT
## ENTRADA EN FASE NACIONAL

**SOLICITUD DE:**

(1) [X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[ ] Capítulo I. [X] Capítulo II.

**(2) SOLICITANTE (71)**

Nombre: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
Dirección: Müllerstrasse 178, 13353, Berlin Alemania
Nacionalidad o Domicilio: ALEMANA
Lugar de Constitución: ALEMANIA
Teléfono: _____ Fax: _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN
C.C. [ ] NIT [ ]
C.E. [ ] Otro [ ]
Cual _____
Número _____

**(3) REPRESENTANTE O APODERADO**

Nombre: J. IAN RAISBECK
Dirección: World Trade Center Torre A, Calle 100 No. 8A-37 Piso 10
Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799
E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN
C.C. [x] NIT [ ]
C.E. [ ] Otro [ ]
Cual _____
Número 79.376.996 Btá
TP 135.799

**(4) INVENTOR (ES) (72)**

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA
Dirección: VER PAGINA ADJUNTA
Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

**(5) PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/EP2004/012242 Fecha Octubre 26, 2004

Publicación Internacional No. WO 2005/042505 Fecha Mayo 12, 2005

**(6) Título (54): TIAZOLIDINONAS, SU PREPARACIÓN Y SU USO COMO MEDICAMENTOS.**

**(7) Clasificación Internacional (51)** C07D 277/34, 417/12, 417/14, 417/06, A61K 31/426, 31/427, A61P 35/00

**(8) Prioridad** SI [X] N [ ]

| (33) País de Origen | (32) Fecha | (31) Número de Solicitud |
|---|---|---|
| DE | Octubre 31, 2003 | 103 51 744.8 |
| | | |
| | | |
| | | |

**(9) Comprobante de pago No.** 06-37,528 **Fecha** Mayo 18, 2006

(10) **ANEXOS**

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [ ] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Poderes, si fuere el caso. Ver expediente No. 05.122785 (Adjunto copia simple)
- [ ] 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).
- [ ] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [ ] 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 depósito del material biológico.
- [ ] Arte final 12 x 12.
- [ ] 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.
- [x] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [x] Otros. Búsqueda Internacional

(11) **FIGURA CARACTERÍSTICA:**

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: J. IAN RAISBECK FIRMA: J. Ian Raisbeck

C.C. 79.376.996 Btá T.P. 135.799

LISTA DE INVENTORES PCT/EP2004/012242

**VOLKER SCHULZE**
Ernststrasse 97,
13509 Berlín,
Alemania
Nacionalidad: Alemana

**KNUT EIS**
Walldürner Weg 13
13587 Berlín,
Alemania
Nacionalidad: Alemana

**LARS WORTMANN**
Rockenhausener Strasse 11,
13593 Berlín,
Alemania
Nacionalidad: Alemana

**WOLFGANG SCHWEDE**
Magdeburger Strasse 41a,
16548 Glienicke,
Alemania
Nacionalidad: Alemana

**GERHARD SIEMEISTER**
Reimerswalder Steig 26,
13503 Berlín,
Alemania
Nacionalidad: Alemana

**HANS BRIEM**
Baumhauser Weg 41a,
28279 Bremen,
Alemania
Nacionalidad: Alemana

**HERBERT SCHNEIDER**
Salzachstrasse 26,
14129 Berlín,
Alemania
Nacionalidad. Alemana

**UWE EBERSPÄCHER**
Zerndorfer Weg 59,
13465 Berlín,
Nacionalidad. Alemana

**HOLGER HESS-STUMPP**
Wildgansstelg 97
13503 Berlín,
Alemania
Nacionalidad. Alemana

4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-047838- -00000-0000
Fec: 2006-05-19 10:39:45 Dep: 2020 NUEGREACIONES
Tra: 11 PATENTEIYII
Eva: 379 FASENACIONALII
Act 411 PRESENTACION FolBoc: 537

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 37,528
FECHA : MAYO 18 DE 2006

##### C O N S I G N A C I O N #####

| DEPOSITANTE | TIPO PAGO | BANCO | CUENTA | No. PAGO | FECHA PGO | Vr. PAGO |
|---|---|---|---|---|---|---|
| OLARTE RAISBEGR | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 45832375 | 18/05/2006 | 3,063,000.00 |

##### 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 | 463,000.00 |
| | | TOTAL : $ | 463,000.00 |

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

ACTUACIÓN NOTARIAL

N 004947041

**FOLIO 189.- PRIMERA COPIA.- ESCRITURA NÚMERO: CUARENTA Y CINCO.- SUSTITUCIÓN PARCIAL DE PODER: MESSERER, Gerardo a favor de OLARTE, Carlos Reinaldo y otro.-** En la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Capital de la República Argentina, el día **VEINTITRES** de **JUNIO** del año **DOS MIL CINCO**, ante mi María Silvina Lasarte, Escribana Autorizante, titular del Registro Notarial número 1788, **COMPARECE: Gerardo MESSERER**, argentino, mayor de edad, casado en primeras nupcias con Karina Ana Reynolds, titular del Documento Nacional de Identidad número 13.782.654, con domicilio especial en la Avenida Leandro N. Alem 1.134, Piso 10º, de esta Ciudad, persona capaz y de mi conocimiento personal, doy fe.- **INTERVIENE:** por su propio derecho.- **Y EXPRESA: PRIMERO:** Que la Sociedad **"SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT"**, con domicilio en Müllerstraße 178, 13353 Berlín, Alemania, le confirió el día 7 de Abril de 2.005 en dicho país, un Poder, el cual mediante escritura número 44, de fecha 22 de Junio de 2.005, otorgada ante mí, al folio 186, protocolo corriente, de este Registro Notarial a mi cargo, fue incorporado y trascripto al mismo, cuya primera copia tengo para este acto a la vista, doy fe y en lo pertinente transcribiré en la presente.- **SEGUNDO:** Manifiesta bajo juramento que el referido poder invocado se encuentra plenamente vigente en virtud de no haberle sido revocado, suspendido ni limitado en ninguna de sus partes.- **TERCERO**: En consecuencia **DICE:** Que en uso de la facultad conferida **SUSTITUYE PARCIALMENTE** el poder mencionado a favor de **CARLOS REINALDO OLARTE y/o JAMES IAN RAISBECK**, al solo y único objeto de que en nombre y representación de la Sociedad **"SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT"** y actuando en forma individual, indistinta y/o alternadamente, se presenten **exclusivamente** ante las autoridades de **COLOMBIA** que correspondan y realicen los

actos enumerados en el citado poder y con las facultades que surgen del mismo, el que transcripto en lo pertinente dice: "FOLIO 186.- PRIMERA COPIA.- ESCRITURA NÚMERO: CUARENTA Y CUATRO.- ....- En la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Capital de la República Argentina, el día VEINTIDÓS de JUNIO del año DOS MIL CINCO, ante mí ..., Escribana Autorizante, ..., COMPARECE: Gerardo MESSERER, argentino, mayor de edad, casado en primeras nupcias con Karina Ana Reynolds, titular del Documento Nacional de Identidad número 13.782.654, con domicilio especial en la Avenida Leandro N. Alem 1.134, Piso 10°, de esta Ciudad, persona capaz y de mi conocimiento personal, doy fe.- INTERVIENE: por su propio derecho. Y EXPRESA: Que a los efectos que hubiere lugar, solicita de mí, la Autorizante, LA INCORPORACIÓN y TRANSCRIPCIÓN en este protocolo, del PODER que le fuera conferido a su favor el día 7 de abril de 2.005, en Berlín, Alemania, por la Sociedad "SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT", con domicilio en Müllerstraße 178, 13353 Berlín, Alemania, sobre cuya plena vigencia responde el requirente bajo juramento.- Yo, la Autorizante, hago constar: a) Que el instrumento de poder cuya incorporación y transcripción a este protocolo solicita el compareciente, se encuentra extendido en idioma castellano, certificadas las firmas por notario en idioma alemán, legalizado en idioma alemán (Sello de Apostilla de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961) y traducido en lo pertinente al idioma nacional por la Traductora Pública Laura Thieberger.- b) Que el requirente tiene interés legítimo en su solicitud.- En consecuencia, me hace entrega en este acto del original del instrumento de poder relacionado con su respectiva traducción al idioma nacional, el que agrego a la presente y transcripto dice: "MOELLER & CO (sigue texto en idioma extranjero).- Poder Los abajo firmante/s Schering Aktiengesellschaft Müllerstraße 178 13353 Berlin, Germany domiciliados en declaran por el presente otorgar a

GERARDO MESSERER poder general amplio y suficiente para recabar de las autoridades ..., sud y centroamericanas ... que correspondan, la obtención de patentes de invención, el registro y la renovación de marcas y modelos y/o derechos de propiedad intelectual y/o nombres de dominio, a cuyo efecto lo faculta para llevar a cabo ante dichas autoridades todas las gestiones necesarias al objeto indicado, presentar solicitudes, formular descripciones, oposiciones, protestos, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, justificar explotaciones, solicitar testimonios, aceptar transferencias, recibir documentos y valores, percibir y hacer cuanto fuere necesario ante las autoridades administrativas de cualquier orden. Por otra parte, le confiere mandato para que en su nombre y representación puedan iniciar y proseguir cualquier juicio que actualmente los que suscriben tengan o en el futuro tuvieran en ...., en Sudamerica, Centroamérica ...., con motivo de su nombre, marcas de fábrica o de comercio, patentes de invención y modelos y/o de sus derechos de propiedad intelectual que actualmente posean o adquieran en lo sucesivo, promover juicios de cualquier jurisdicción, criminales, correccionales, civiles o comerciales, contra los falsificadores, usurpadores o imitadores y contra los tenedores de artículos que infrinjan su nombre, marcas o patentes de invención, seguir los juicios por oposición u otros en que fueran parte como actores o demandados, defender el nombre, las marcas, patentes y modelos y/o de derechos de propiedad intelectual y/o nombres de dominio, haciendo las protestas del caso o diciendo de nulidad. Al efecto, podrá presentarse con escritos, querellas, pedidos, y lo que fuere necesario ante cualquier autoridad judicial, presentar testigos, documentos y demás justificativos, rendir pruebas de cualquier especie, pedir nombramientos de peritos, pedir y absolver posiciones, asistir a juicios verbales, declinar y prorrogar de jurisdicción, tachar, recusar, apelar, transar, someter a arbitraje o mediación, hacer renuncias, exigir y dar

cauciones, pedir embargos preventivos, definitivos o inhibiciones y su levantamiento, pedir la venta de los bienes de los deudores, solicitar y obtener el cumplimiento de sentencias, prestar juramentos, decir de nulidad, desistir, percibir, otorgar recibos y en general practicar todos los actos y diligencias que sean precisos al desempeño de este mandato. Podrá asimismo substituir el presente poder en todo o en parte. Dado y firmado en Berlin, 2005-04-07 Schering Aktiengesellschaft Corporate Patents ppa. ppa. Hay dos firmas ilegibles Dr. Thomas Seuß Dr. Walter Klose".- ES COPIA FIEL, doy fe.- En hoja adjunta consta la certificación notarial de las firmas obrantes en el poder, en idioma alemán, efectuada por el Notario de Alemania, Dimitri Rempen y en hoja siguiente consta la legalización de la firma y sello del mencionado notario, en idioma alemán (Sello de Apostilla de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961) doy fe.- A continuación sigue la referida traducción de lo pertinente al idioma nacional la que transcripta textualmente dice: "TRADUCCION PUBLICA (A continuación de un PODER otorgado en idioma nacional por la Sociedad "Schering Aktiengesellschaft", de Berlín, Alemania, redactado en idioma nacional, aparecen los siguientes textos que traducidos dicen:).- La versión en inglés es para su información únicamente.- Registro de Actas N° R 142/2005 - He advertido sobre la prohibición de colaboración según el Artículo 3, Párrafo 1, N° 7, de la Ley de Certificaciones. Mi pregunta de que si existe alguna disposición previa en el sentido de dicha Norma, fue contestada negativamente.- Certifico la autenticidad de las firmas trazadas ante mí por los siguientes:- Dr. Walter Klose, que nació el 26 de diciembre de 1952, y del Dr. Thomas Seuss, que nació el 17 de setiembre de 1963, ambos de mi personal conocimiento- ambos con domicilio comercial en 13353 Berlín, Müllerstrasse 178.- Al mismo tiempo doy fe, en base a que tuve a la vista en el día de hoy las Actas del Registro de Comercio del Tribunal de Primera Instancia de Charlottenburg, N° de

Acta HR B 283, que el Dr. Klose y el Dr. Seuss están autorizados en su carácter de Mandatarios a representar a la Sociedad "Schering Aktiengesellschaft" de Berlín.- Berlín, 7 de abril de 2005.- (Firma ilegible del Escribano, liquidación de derechos y sello en oblea aplicado sobre precinto:) TRIBUNAL DE PRIMERA INSTANCIA DE CHARLOTTENBURG - BERLÍN.- APOSTILLA- (Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)- País: República Federal de Alemania.- Este Instrumento público fue firmado por Dimitri Rempen, actuando en carácter de Escribano y lleva el sello del Escribano.-Certificado en Berlín, el 28 de abril de 2005 por el Presidente del Tribunal Regional de Berlín con el Nº 9101 a E- F 1927/2005 – Sello ( Hay un sello en oblea sobre precinto:) PRESIDENTE DEL TRIBUNAL REGIONAL DE BERLIN– El Funcionario autorizado (Firmado y aclarado:) Bünning – Juez Principal del Tribunal Regional.- ES TRADUCCION FIEL de las partes pertinentes del documento de referencia, que en los idiomas alemán e inglés, he tenido y he vertido al idioma nacional, en Buenos Aires, el 19 de mayo de 2005.- Hay una firma ilegible y un sello que dice: "Laura Thieberger Matrícula de Traductores. Alemán- Francés. Tomo II Folio 254 (Cap.) Tomo III - 98- (La Plata). Inglés. Tomo III - Folio 14 (Cap.) Tomo III - Folio 329 (La Plata) Colegio Traductores Públicos Nº 173.".- ES COPIA FIEL, doy fe.- A continuación hay un sello que dice: "COLEGIO DE TRADUCTORES PUBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES Corresponde a la Legalización Nº T5-3258/05. Hay una firma ilegible y aclarada: Gustavo Adrián SIGALOFF".- En el margen superior derecho hay un sello timbrador que dice: "COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS 24.5.05. LEGALIZACIONES $20.00. CTPBA. UNIDAD Nº 2." A continuación sigue la legalización de la firma de la nombrada traductora, ..., que dice: "Nº 00824188. COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES. República Argentina. Ley 20.305.

N 004947043

LEGALIZACIÓN. Por la presente el COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES, en virtud de la facultad que le confiere el artículo 10, inc. d) de la Ley 20.305, certifica únicamente que la firma y sello que aparecen en la traducción adjunta, concuerdan con los correspondientes al Traductor Publico: THIEBERGER, LAURA que obran en los registros de esta institución en el folio tomo ALEMAN 254 2 INGLES 14 3 Buenos Aires, Legalización Número: 3258/2005/T5 Fecha: 24/05/05.- Hay una firma ilegible. Hay un sello que dice Marcelo F. Sigaloff Encargado Dto. de Legalizaciones Colegio de Traductores Públicos de la Ciudad de Buenos Aires.....- ES COPIA FIEL, doy fe.- En este estado el compareciente expresa que en la forma expresada deja INCORPORADO y TRANSCRIPTO en este Protocolo el Poder que agrego a la presente, solicitando de mí, la Escribana Autorizante, expida primera copia de la presente para el nombrado apoderado.-....- LEO esta escritura al compareciente, quien así la otorga y en prueba de conformidad, la firma ante mí, doy fe.- GERARDO MESSERER. Ante mí: MARIA SILVINA LASARTE. Escribana. Está mi sello. CONCUERDA con su escritura matriz que pasó ante mí, al folio 186 del Registro Notarial número 1788, a mi cargo. PARA EL APODERADO expido la presente PRIMERA COPIA en tres (3) sellos de actuación notarial numerados correlativamente desde el número N004823958 al presente inclusive, que sello y firmo en la fecha y lugar de su otorgamiento, doy fe.". Sigue una firma y un sello: María Silvina Lasarte. Escribana Mat. 4413.".- **ES COPIA FIEL**, de las partes pertinentes de la escritura de referencia, doy fe.- **CUARTO**: Finalmente el compareciente expresa: a) Que el presente otorgamiento no significa renunciar al ejercicio de las facultades sustituidas; y b) Que los nombrados apoderados sustitutos NO podrán sustituir el presente poder en ninguna de sus partes.- Yo, la Autorizante advierto al compareciente, a tenor de lo dispuesto en

el artículo 77 inciso h) de la Ley Orgánica Notarial Número 404, respecto de los alcances de las cláusulas contenidas en la presente escritura y del derecho de leer por sí este instrumento.- **LEO** esta escritura al compareciente, quien así la otorga y en prueba de conformidad la firma ante mí, doy fe.- GERARDO MESSERER. Ante mi: MARIA SILVINA LASARTE. Escribana. Está mi sello. **CONCUERDA** con su escritura matriz que pasó ante mí, al folio 189 del Registro Notarial número 1788, a mi cargo. PARA EL PODERDANTE. expido la presente **PRIMERA COPIA** en cuatro (4) sellos de actuación notarial numerados correlativamente desde el número N004947041 al presente inclusive, que sello y firmo en la fecha y lugar de su otorgamiento, doy fe.-

CECBA - LEY484 CCBA
LEGALIZACION
050623226358
$25.00
23/06/2005 14:48:41

CECBA - LEY484 CCBA
050623035431
$30.00
23/06/2005 14:48:48

COLEGIO DE ESCRIBANOS

N 004947044

20
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50

# APOSTILLE

REPUBLICA ARGENTINA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

A 00037959

1. PAÍS: REPUBLICA ARGENTINA

El presente documento público

2. Ha sido firmado por NESTOR ESTEBAN AZLOR

3. Quien actúa en calidad de LEGALIZADOR

4. Lleva el sello / timbre de COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

5. En LA CIUDAD DE BUENOS AIRES 6. El día 23/06/2005

7. Por EL COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, COMERCIO INTERNACIONAL Y CULTO

(Convenio 02/09/2003)

8. Bajo el número: 050623035431

9. Sello / Timbre

10. Firma

ESC. AUGUSTO M. A. ROSSI (h.)
COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERO

L 006549485

**EL COLEGIO DE ESCRIBANOS de la Ciudad de Buenos Aires, Capital Federal de la República Argentina, en virtud de las facultades que le confiere la ley vigente, LEGALIZA la firma y sello del escribano** MARIA SILVINA LASARTE

**obrantes en el documento anexo, presentado en el día de la fecha bajo el N°** 050623226358/6 **La presente legalización no juzga sobre el contenido y forma del documento.**

**Buenos Aires,** Jueves 23 de Junio de 2005

ESC. NESTOR ESTEBAN AZLOR
COLEGIO DE ESCRIBANOS
LEGALIZADOR

(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
12. Mai 2005 (12.05.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/042505 A1

(51) Internationale Patentklassifikation[7]: C07D 277/34, 417/12, 417/14, 417/06, A61K 31/426, 31/427, A61P 35/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/012242

(22) Internationales Anmeldedatum:
26. Oktober 2004 (26.10.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
103 51 744.8 31. Oktober 2003 (31.10.2003) 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)*: SCHULZE, Volker [DE/DE]; Ernststrasse 97, 13509 Berlin (DE). EIS, Knut [DE/DE]; Walddrieser Weg 13, 13587 Berlin (DE). WORTMANN, Lars [DE/DE]; Rockenhausener Strasse 11, 13593 Berlin (DE). SCHWEDE, Wolfgang [DE/DE]; Magdeburger Strasse 41a, 16548 Glienicke (DE). SIEMEISTER, Gerhard [DE/DE]; Reinerswalder Steig 26, 13503 Berlin (DE). BRIEM, Hans [DE/DE]; Baumhauser Weg 41a, 28279 Bremen (DE). SCHNEIDER, Herbert [DE/DE]; Salzachstrasse 26, 14129 Berlin (DE). EBERSPÄCHER, Uwe [DE/DE]; Zamdorfer Weg 59, 13465 Berlin (DE). HESS-STUMPP, Holger [DE/DE]; Wildgansteig 97, 13503 Berlin (DE).

(81) Bestimmungsstaaten *(soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, 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, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

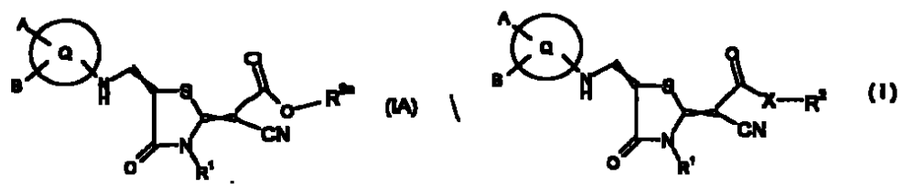
(84) Bestimmungsstaaten *(soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (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: THIOZOLIDINONES, PRODUCTION AND USE THEREOF AS MEDICAMENTS

(54) Bezeichnung: THIOZOLIDINONE, DEREN HERSTELLUNG UND VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL




(57) Abstract: The invention relates to thiazolidinones of general formula ( I ), wherein Q, A, B, X, $R^1$ and $R^2$ have the meaning cited in the description, and the general formula (IA) wherein Q, A, B, X, $R^1$ and $R^{2a}$ have the meaning cited in the description, to the production and use thereof as inhibitors of the Polo Like Kinase (PLK) for the treatment of different diseases. The invention also relates to intermediate products for the production of thiazolidinones.

(57) Zusammenfassung: Es werden Thiazolidinone der allgemeinen Formel ( I ), in der Q, A, B, X, $R^1$ und $R^2$ die in der Beschreibung angegebenen Bedeutungen haben, sowie der allgemeinen Formel (IA) in der Q, A, B, X, $R^1$ und $R^{2a}$ die in der Beschreibung angegebenen Bedeutungen haben, deren Herstellung und Verwendung als Inhibitoren der Polo Like Kinase (PLK) zur Behandlung verschiedener Erkrankungen sowie Zwischenprodukte zur Herstellung der Thiazolidinone beschrieben.

WO 2005/042505 A1

# Thiazolidinone, deren Herstellung und Verwendung als Arzneimittel

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, 887ff, 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, 887ff, 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 He68-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 mesanglalen 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.

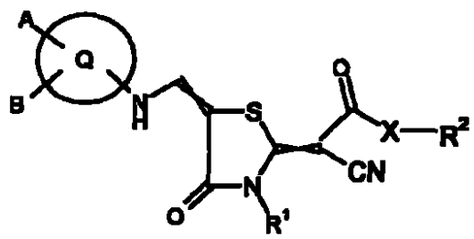
Die Sequenzidentität innerhalb der Plk-Domänen der Polo-Familie liegt zwischen 40 und 60 %, sodaß zum Teil Wechselwirkung von Inhibitoren einer Kinase mit einer oder mehrerer anderen Kinasen dieser Familie auftreten. Je nach der Struktur des

Inhibitors kann die Wirkung aber auch selektiv oder bevorzugt an nur einer Kinase der Polo-Familie erfolgen.

In der internationalen Anmeldung WO03/093249 werden Thiazolidinonverbindungen offenbart, die Kinasen der Polo-Familie inhibieren.

Die Aufgabe der vorliegenden Verbindung besteht darin, weitere Substanzen, die Kinasen der Polo-Familie im nanomolaren Bereich inhibieren zur Verfügung zu stellen.

Es wurde nun gefunden, dass Verbindungen der allgemeinen Formel I



(I),

in der

| | |
|---|---|
| Q | für Aryl oder Heteroaryl steht, |
| A und B | unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Amino oder Nitro stehen oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, $C_3$-$C_8$-Heterocycloalkyl oder mit der Gruppe $-NR^3R^4$ oder $-CO(NR^3)$-M substituiertes $C_1$-$C_8$-Alkyl oder $C_1$-$C_8$-Alkoxy stehen, wobei das Heterocycloalkyl selbst gegebenenfalls durch ein oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere $-(CO)$- oder $-SO_2$- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können |

und/oder der Ring selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit $C_1$-$C_6$-Alkyl, $C_3$–$C_6$-Cycloalkyl, $C_1$-$C_6$-Hydroxyalkyl oder mit der Gruppe -$NR^3R^4$ substituiert sein kann, oder

für -$NR^3$(CO)-L, -$NR^3$(CO)-$NR^3$-L, -$COR^6$, –CO($NR^3$)-M, -$NR^3$(CS)$NR^3R^4$, -$NR^3SO_2$-M, -$SO_2$-$NR^3R^4$ oder – $SO_2$($NR^3$)-M stehen,

L für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit $C_1$-$C_6$-Hydroxyalkoxy, $C_1$-$C_6$-Alkoxyalkoxy, $C_3$-$C_6$-Heterocycloalkyl oder mit der Gruppe -$NR^3R^4$, substituiertes $C_1$-$C_6$-Alkyl oder Heteroaryl, wobei das Heterocycloalkyl selbst gegebenenfalls durch ein oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder –$SO_2$-Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und/oder der Ring selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit $C_1$-$C_6$-Alkyl, $C_3$–$C_6$-Cycloalkyl, $C_1$-$C_6$-Hydroxyalkyl oder mit der Gruppe -$NR^3R^4$ substituiert sein kann, steht,

M für gegebenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit der Gruppe -$NR^3R^4$ oder $C_3$-$C_6$-Heterocycloalkyl substituiertes $C_1$-$C_6$-Alkyl steht,

X für -NH- oder –$NR^6$- steht,

$R^1$ für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen substituiertes $C_1$-$C_4$-Alkyl, $C_3$-Cycloalkyl, Allyl oder Propargyl steht,

$R^2$ für Wasserstoff steht oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, Cyano, $C_1$-$C_6$-Alkyl, $C_1$-$C_6$-Alkoxy, $C_1$-$C_6$-Hydroxyalkyl, $C_3$-$C_6$-Cycloalkyl, $C_3$-$C_6$-Heterocycloalkyl, $C_1$-$C_6$-Alkinyl, Aryl, Aryloxy, Heteroaryl oder mit der Gruppe –S-$C_1$-$C_6$-Alkyl, -$COR^6$, -$NR^3R^4$, -$NR^3$(CO)-L oder -$NR^3COOR^7$ substituiertes $C_1$-$C_6$-Alkyl, $C_1$-$C_6$-Alkoxy, $C_1$-$C_6$-

Alkenyl, $C_1$-$C_6$-Alkinyl, $C_3$-$C_8$-Cycloalkyl, $C_3$-$C_8$-Heterocycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl steht,
wobei das Heterocycloalkyl selbst gegebenenfalls durch ein oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder –$SO_2$- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können
und wobei Aryl, Heteroaryl, $C_3$-$C_8$-Cycloalkyl- und/oder der $C_3$-$C_8$-Heterocycloalkylring jeweils selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Halogen, Hydroxy, $C_1$-$C_6$-Alkyl, $C_1$-$C_6$-Hydroxyalkyl, gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen substituiertem $C_1$-$C_6$-Alkoxy, $C_3$-$C_8$-Cycloalkyl, $C_3$-$C_8$-Heterocycloalkyl, Aryl, Benzyl oder Heteroaryl substituiert sein können,
oder
für die Gruppe $-NR^3R^4$, $-NR^3(CO)$-L, $-NR^3(CS)NR^3R^4$ steht,
oder

$R^2$ und $R^5$ gemeinsam einen $C_3$-$C_8$-Heterocycloalkylring bilden, der mindestens einmal durch Stickstoff unterbrochen ist und gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Sauerstoff oder Schwefel unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder –$SO_2$- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können
und/oder der Ring selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Halogen, Hydroxy, $C_1$-$C_6$-Alkyl, $C_3$-$C_8$-Cycloalkyl, $C_1$-$C_6$-Hydroxyalkyl, $C_1$-$C_6$-Alkoxyalkyl oder mit der Gruppe $-NR^3R^4$ oder $-COR^6$ substituiert sein kann und/oder mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, $C_1$-$C_6$-Alkoxy oder mit der Gruppe –$COR^6$ substituiertem Aryl oder Heteroaryl substituiert sein kann,

$R^3$ und $R^4$ unabhängig voneinander für Wasserstoff stehen oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit

Halogen, Hydroxy, $C_3$–$C_8$-Heterocycloalkyl, $C_1$-$C_8$-Hydroxyalkoxy oder mit der Gruppe $-NR^3R^4$ substituiertes $C_1$-$C_8$-Alkyl, $C_1$-$C_8$-Alkoxy, –CO-$C_1$-$C_8$-Alkyl oder Aryl stehen, wobei das Heterocycloalkyl selbst gegebenenfalls durch ein oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder $–SO_2$- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und wobei der $C_3$-$C_8$-Heterocycloalkylring selbst jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Halogen, $C_1$-$C_8$-Alkyl, $C_1$-$C_8$-Hydroxyalkyl, $C_1$-$C_8$-Alkoxy, $C_3$–$C_8$-Cycloalkyl, oder mit der Gruppe $-NR^3R^4$ oder $–CO-NR^3R^4$ substituiert sein kann,

oder

$R^3$ und $R^4$ gemeinsam einen $C_3$–$C_8$-Heterocycloalkylring bilden, der mindestens einmal durch Stickstoff unterbrochen ist und gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Sauerstoff oder Schwefel unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder $–SO_2$- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und/oder der Heterocycloalkylring selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit $C_1$-$C_8$-Alkyl, $C_3$–$C_8$-Cycloalkyl, $C_1$-$C_8$-Hydroxyalkyl, $C_1$-$C_8$-Alkoxyalkyl, Cyano, Hydroxy oder mit der Gruppe $-NR^3R^4$ substituiert sein kann,

$R^6$ für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, Cyano, $C_1$-$C_8$-Alkoxy, $C_3$-$C_8$-Cycloalkyl, $C_3$-$C_8$-Heterocycloalkyl, oder mit der Gruppe $-NR^3R^4$ substituiertes $C_1$-$C_8$-Alkyl, $C_1$-$C_8$-Alkenyl, $C_1$-$C_8$-Alkinyl steht, wobei das Heterocycloalkyl selbst gegebenenfalls durch ein oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder $–SO_2$- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder

gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und

wobei der $C_3$-$C_8$-Heterocycloalkylring selbst jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Halogen, $C_1$-$C_6$-Alkyl, $C_1$-$C_6$-Hydroxyalkyl, $C_1$-$C_6$-Alkoxy, $C_3$-$C_8$-Cycloalkyl, oder mit der Gruppe $-NR^3R^4$ oder $-CO-NR^3R^4$ substituiert sein kann,

$R^6$ für Hydroxy, $C_1$-$C_6$-Alkyl, $C_1$-$C_6$-Alkoxy oder die Gruppe $-NR^3R^4$ steht,

$R^7$ für $-(CH_2)_n$-Aryl oder $-(CH_2)_n$-Heteroaryl und

n für 1 - 6 steht,

bedeuten, sowie deren Solvate, Hydrate, Stereoisomere, Diastereomere, Enantiomere und Salze,

mit der Vorgabe, dass folgende Verbindungen nicht unter die allgemeine Formel (I) fallen:

{2-Cyano-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-phenylamino-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetylamino}-acetic acid methyl ester,

2-Cyano-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-phenylamino-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-pyridin-3-ylmethyl-acetamide,

2-Cyano-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-phenylamino-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-(3-imidazol-1-yl-propyl)-acetamide,

2-Cyano-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-phenylamino-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-(4-fluoro-benzyl)-acetamide,

2-Cyano-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-phenylamino-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-(3-morpholin-4-yl-propyl)-acetamide,

2-Cyano-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-phenylamino-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-acetamide,

2-Cyano-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-phenylamino-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-[3-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-propyl]-acetamide,

2-Cyano-N-cyclohexyl-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-phenylamino-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide,

4-{2-Cyano-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-phenylamino-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetylamino}-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester,

2-Cyano-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-phenylamino-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-(3-hydroxy-propyl)-acetamide,
2-Cyano-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-phenylamino-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-(4-methoxy-benzyl)-acetamide,
2-Cyano-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-phenylamino-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-[2-(4-hydroxy-phenyl)-ethyl]-acetamide,
N-Allyl-2-cyano-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-phenylamino-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide,
2-Cyano-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-phenylamino-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-(2-hydroxy-ethyl)-acetamide,
2-Cyano-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-phenylamino-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-(4-hydroxy-butyl)-acetamide,
2-Cyano-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-phenylamino-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-(6-hydroxy-hexyl)-acetamide,
2-Cyano-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-phenylamino-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide,
2-Cyano-N-ethyl-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-phenylamino-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide,
2-Cyano-2-[3-ethyl-5-[1-(4-methoxy-phenylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N,N-dimethyl-acetamide,
2-Cyano-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-phenylamino-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N,N-dimethyl-acetamide,
6-[[2-[1-Cyano-1-dimethylcarbamoyl-meth-(E oder Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5-(E/Z))-ylidenemethyl]-amino}-naphthalene-2-carboxylic acid,
4-[[2-[1-Cyano-1-dimethylcarbamoyl-meth-(E oder Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5-(E/Z))-ylidenemethyl]-amino}-benzoic acid,
2-Cyano-2-[3-ethyl-5-[1-(4-hydroxy-phenylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N,N-dimethyl-acetamide,
4-[[2-[1-Cyano-1-dimethylcarbamoyl-meth-(E oder Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5-(E/Z))-ylidenemethyl]-amino}-benzamide,
2-Cyano-2-[3-ethyl-5-[1-(4-hydroxymethyl-phenylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N,N-dimethyl-acetamide,
geeignete Inhibitoren der Kinasen der Polo-Familie sind.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I 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.

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.

Heterocycloalkyl steht für einen 3 – 6 Kohlenstoffatome umfassenden Alkylring, der anstelle des Kohlenstoffes ein oder mehrere, gleich oder verschiedene Heteroatome, wie z. B. Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff enthält und/oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder –$SO_2$- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können
und an einem oder mehreren Kohlenstoff-, Stickstoff- oder Schwefelatomen gegebenenfalls unabhängig voneinander einen weiteren Substituenten enthalten kann. Substituenten am Heterocycloalkylring können sein:
Cyano, Halogen, Hydroxy, $C_1$-$C_6$-Alkyl, $C_1$-$C_6$-Alkoxy, $C_1$-$C_6$-Alkoxyalkyl, $C_1$-$C_6$-Hydroxyalkyl, $C_3$–$C_6$-Cycloalkyl, Aryl oder die Gruppe -$NR^3R^4$, –CO-$NR^3R^4$, -$SO_2R^3$ oder -$SO_2NR^3R^4$.

Als Heterocycloalkyl seien z. B. genannt: Oxiranyl, Oxethanyl, Aziridinyl, Azetidinyl, Tetrahydrofuranyl, Pyrrolidinyl, Dioxolanyl, Imidazolidinyl, Pyrazolidinyl, Dioxanyl, Piperidinyl, Morpholinyl, Dithianyl, Thiomorpholinyl, Piperazinyl, Trithianyl, Chinuclidinyl, Pyrrolidonyl, N-Methylpyrrolidinyl, 2-Hydroxymethylpyrrolidinyl, 3-Hydroxypyrrolidinyl, N-Methylpiperazinyl, N-Acetylpiperazinyl, N-Methylsulfonylpiperazinyl, 4-Hydroxypiperidinyl, 4-Aminocarbonylpiperidinyl, 2-Hydroxyethylpiperidinyl, 4-Hydroxymethylpiperidinyl, Nortropinyl, 1,1-Dioxo-thiomorpholinyl, etc.

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. Das Cycloalkyl kann gegebenenfalls auch benzokondensiert sein, wie z.B. (Tetralin)yl etc.

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, Pyrrolidinylyl, 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, Indolinyl, Isoindolyl, Indazolyl, Benzimidazolyl, Purinyl, etc. und Benzoderivate davon; oder Chinolinyl, Isochinolinyl, Cinnolinyl, Phthalazinyl, Chinazolinyl, Chinoxalinyl, Naphthyridinyl, Pteridinyl, Carbazolyl, Acridinyl, Phenazinyl, Phenothiazinyl, Phenoxazinyl, Xanthenyl, Tetralinyl etc.

Bevorzugte Heteroarylreste sind zum Beispiel 5-Ringheteroaromaten, wie Thiophen, Furanyl, Oxazolyl, Thiazol, Imidazolyl und Benzoderivate davon und 6-Ring-Heteroaromaten, wie Pyridinyl, Pyrimidinyl, Triazinyl, Chinolinyl, Isochinolinyl 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, Tetralinyl etc.

Unter Isomeren sind chemische Verbindungen der gleichen Summenformel aber unterschiedlicher chemischer Struktur zu verstehen. Man unterscheidet im allgemeinen Konstitutionsisomere und Stereoisomere.

14

Konstitutionsisomere besitzen die gleiche Summenformel, unterscheiden sich jedoch durch die Verknüpfungsweise ihrer Atome oder Atomgruppen. Hierzu zählen Funktionelle Isomere, Stellungsisomere, Tautomere oder Valenzisomere.

Stereoisomere haben grundsätzlich die gleiche Struktur (Konstitution) – und damit auch die gleiche Summenformel – unterscheiden sich aber durch die räumliche Anordnung der Atome.
Man unterscheidet im allgemeinen Konfigurationsisomere und Konformationsisomere. Konfigurationsisomere sind Stereoisomere, die sich nur durch Bindungsbruch ineinander überführen lassen. Hierzu zählen Enantiomere, Diastereomere und E / Z (cis / trans) Isomere.
Enantiomere sind Stereoisomere, die sich wie Bild und Spiegelbild zueinander verhalten und keine Symmetrieebene aufweisen. Alle Stereoisomere, die keine Enantiomere sind, bezeichnet man als Diastereomere. Ein Spezialfall sind E / Z (cis / trans) Isomere an Doppelbindungen.
Konformationsisomere sind Stereoisomere, die sich durch die Drehung von Einfachbindungen ineinander überführen lassen.

Zur Abgrenzung der Isomerie-Arten voneinander siehe auch die IUPAC Regeln Sektion E (Pure Appl. Chem. 45, 11-30, 1976).

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.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Form von Solvaten, insbesondere von Hydraten vorliegen, wobei die erfindungsgemäßen Verbindungen demgemäß polare Lösungsmittel, insbesondere von Wasser, als Strukturelement des Kristallgitters der erfindungsgemäßen Verbindungen enthalten. Der Anteil an polarem Lösungsmittel, insbesondere Wasser kann in einem stöchiometrischen oder auch unstöchiometrischen Verhältnis vorliegen. Bei stöchiometrischen Solvaten, Hydraten spricht man auch von Hemi-, (Semi-), Mono-, Sesqui-, Di-, Tri-, Tetra-, Penta-, usw. Solvaten oder Hydraten.

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.

Bevorzugt sind insbesondere solche Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der

Q für Phenyl, Naphthyl, Chinolinyl, Benzimidazolyl, Indolyl, Indazolyl, Thiazolyl, Imidazolyl oder Pyridyl steht,

A und B unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Amino oder Nitro stehen
oder
für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, $C_3$-$C_6$-Heterocycloalkyl oder mit der Gruppe $-NR^3R^4$ oder $-CO(NR^3)$-M substituiertes $C_1$-$C_3$-Alkyl oder $C_1$-$C_6$-Alkoxy stehen, wobei das Heterocycloalkyl selbst gegebenenfalls durch ein oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere $-(CO)-$ oder $-SO_2-$ Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und/oder der Ring selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit $C_1$-$C_6$-Alkyl, $C_3$-$C_6$-Cycloalkyl, $C_1$-$C_6$-Hydroxyalkyl oder mit der Gruppe $-NR^3R^4$ substituiert sein kann,
oder
für $-NR^3(CO)$-L, $-NR^3(CO)-NR^3$-L, $-COR^6$, $-CO(NR^3)$-M, -

$NR^3(CS)NR^3R^4$, $-NR^3SO_2-M$, $-SO_2-NR^3R^4$ oder $-SO_2(NR^3)-M$ stehen,

L für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit $C_1$-$C_6$-Hydroxyalkoxy, $C_1$-$C_6$-Alkoxyalkoxy, $C_3$-$C_6$-Heterocycloalkyl oder mit der Gruppe $-NR^3R^4$, substituiertes $C_1$-$C_6$-Alkyl oder Heteroaryl, wobei das Heterocycloalkyl selbst gegebenenfalls durch ein oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder $–SO_2$-Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und/oder der Ring selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit $C_1$-$C_6$-Alkyl, $C_3$-$C_6$-Cycloalkyl, $C_1$-$C_6$-Hydroxyalkyl oder mit der Gruppe $-NR^3R^4$ substituiert sein kann, steht,

M für gegebenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit der Gruppe $-NR^3R^4$ oder $C_3$-$C_6$-Heterocycloalkyl substituiertes $C_1$-$C_6$-Alkyl steht,

X für -NH- oder $–NR^5$- steht,

$R^1$ für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen substituiertes $C_1$-$C_4$-Alkyl, $C_3$-Cycloalkyl, Allyl oder Propargyl steht,

$R^2$ für Wasserstoff steht oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, Cyano, $C_1$-$C_6$-Alkyl, $C_1$-$C_6$-Alkoxy, $C_1$-$C_6$-Hydroxyalkyl, $C_3$-$C_6$-Cycloalkyl, $C_3$-$C_6$-Heterocycloalkyl, $C_1$-$C_6$-Alkinyl, Aryl, Aryloxy, Heteroaryl oder mit der Gruppe $–S-C_1$-$C_6$-Alkyl, $-COR^6$, $-NR^3R^4$, $-NR^3(CO)$-L oder $-NR^3COOR^7$ substituiertes $C_1$-$C_6$-Alkyl, $C_1$-$C_6$-Alkoxy, $C_1$-$C_6$-Alkenyl, $C_1$-$C_6$-Alkinyl, $C_3$-$C_6$-Cycloalkyl, $C_3$-$C_6$-Heterocycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl steht,
wobei das Heterocycloalkyl selbst gegebenenfalls durch ein oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder $–SO_2$- Gruppen im Ring unterbrochen sein

kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können
und wobei Aryl, Heteroaryl, $C_3$-$C_8$-Cycloalkyl- und/oder der $C_3$-$C_8$-Heterocycloalkylring jeweils selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Halogen, Hydroxy, $C_1$-$C_6$-Alkyl, $C_1$-$C_6$-Hydroxyalkyl, gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen substituiertem $C_1$-$C_6$-Alkoxy, $C_3$-$C_6$-Cycloalkyl, $C_3$-$C_6$-Heterocycloalkyl, Aryl, Benzyl oder Heteroaryl substituiert sein können,
oder
für die Gruppe $-NR^3R^4$, $-NR^3(CO)-L$, $-NR^3(CS)NR^3R^4$ steht,
oder

$R^2$ und $R^5$ gemeinsam einen $C_3$-$C_8$-Heterocycloalkylring bilden, der mindestens einmal durch Stickstoff unterbrochen ist und gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Sauerstoff oder Schwefel unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder $–SO_2$- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können
und/oder der Ring selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Halogen, Hydroxy, $C_1$-$C_6$-Alkyl, $C_3$-$C_8$-Cycloalkyl, $C_1$-$C_6$-Hydroxyalkyl, $C_1$-$C_6$-Alkoxyalkyl oder mit der Gruppe $-NR^3R^4$ oder $–COR^6$ substituiert sein kann und/oder mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, $C_1$-$C_6$-Alkoxy oder mit der Gruppe $–COR^6$ substituiertem Aryl oder Heteroaryl substituiert sein kann,

$R^3$ und $R^4$ unabhängig voneinander für Wasserstoff stehen oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, $C_3$-$C_6$-Heterocycloalkyl, $C_1$-$C_6$-Hydroxyalkoxy oder mit der Gruppe $-NR^3R^4$ substituiertes $C_1$-$C_6$-Alkyl, $C_1$-$C_6$-Alkoxy, $–CO-C_1$-$C_6$-Alkyl oder Aryl stehen, wobei das Heterocycloalkyl selbst gegebenenfalls durch ein oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)-

oder $-SO_2-$ Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und wobei der $C_3$-$C_8$-Heterocycloalkylring selbst jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Halogen, $C_1$-$C_6$-Alkyl, $C_1$-$C_6$-Hydroxyalkyl, $C_1$-$C_6$-Alkoxy, $C_3$-$C_6$-Cycloalkyl, oder mit der Gruppe $-NR^3R^4$ oder $-CO-NR^3R^4$ substituiert sein kann,

oder

$R^3$ und $R^4$ gemeinsam einen $C_3$-$C_8$-Heterocycloalkylring bilden, der mindestens einmal durch Stickstoff unterbrochen ist und gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Sauerstoff oder Schwefel unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere $-(CO)-$ oder $-SO_2-$ Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und/oder der Heterocycloalkylring selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit $C_1$-$C_6$-Alkyl, $C_3$-$C_6$-Cycloalkyl, $C_1$-$C_6$-Hydroxyalkyl, $C_1$-$C_6$-Alkoxyalkyl, Cyano, Hydroxy oder mit der Gruppe $-NR^3R^4$ substituiert sein kann,

$R^5$ für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, Cyano, $C_1$-$C_6$-Alkoxy, $C_3$-$C_6$-Cycloalkyl, $C_3$-$C_6$-Heterocycloalkyl, oder mit der Gruppe $-NR^3R^4$ substituiertes $C_1$-$C_6$-Alkyl, $C_1$-$C_6$-Alkenyl, $C_1$-$C_6$-Alkinyl steht, wobei das Heterocycloalkyl selbst gegebenenfalls durch ein oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere $-(CO)-$ oder $-SO_2-$ Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und

wobei der $C_3$-$C_8$-Heterocycloalkylring selbst jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Halogen, $C_1$-$C_6$-Alkyl, $C_1$-$C_6$-Hydroxyalkyl, $C_1$-$C_6$-Alkoxy, $C_3$-$C_6$-Cycloalkyl, oder mit der Gruppe $-NR^3R^4$ oder $-CO-NR^3R^4$ substituiert sein kann,

$R^6$ für Hydroxy, $C_1$-$C_6$-Alkyl, $C_1$-$C_6$-Alkoxy oder die Gruppe $-NR^3R^4$ steht,

$R^7$ für $-(CH_2)_n$-Aryl oder $-(CH_2)_n$-Heteroaryl und

n für 1 - 6 steht,

bedeuten, sowie deren Solvate, Hydrate, Stereoisomere, Diastereomere, Enantiomere und Salze.

Besonders bevorzugt sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der

Q für Phenyl, Naphthyl oder Indolyl steht,

A und B unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Amino oder Nitro stehen
oder
für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, $C_3$-$C_6$-Heterocycloalkyl oder mit der Gruppe $-NR^3R^4$ oder $-CO(NR^3)$-M substituiertes $C_1$-$C_3$-Alkyl oder $C_1$-$C_6$-Alkoxy stehen, wobei das Heterocycloalkyl selbst gegebenenfalls durch ein oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere $-(CO)-$ oder $-SO_2-$ Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und/oder der Ring selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit $C_1$-$C_6$-Alkyl, $C_3$-$C_6$-Cycloalkyl, $C_1$-$C_6$-Hydroxyalkyl oder mit der Gruppe $-NR^3R^4$ substituiert sein kann,
oder
für $-NR^3(CO)$-L, $-NR^3(CO)-NR^3$-L, $-COR^6$, $-CO(NR^3)$-M, $-NR^3(CS)NR^3R^4$, $-NR^3SO_2$-M, $-SO_2-NR^3R^4$ oder $-SO_2(NR^3)$-M stehen,

L für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit $C_1$-$C_6$-Hydroxyalkoxy, $C_1$-$C_6$-Alkoxyalkoxy, $C_3$-$C_6$-Heterocycloalkyl oder mit der Gruppe $-NR^3R^4$, substituiertes $C_1$-$C_6$-Alkyl oder Heteroaryl, wobei das Heterocycloalkyl selbst gegebenenfalls durch ein oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/

oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder –$SO_2$- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und/oder der Ring selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit $C_1$-$C_6$-Alkyl, $C_3$-$C_6$-Cycloalkyl, $C_1$-$C_6$-Hydroxyalkyl oder mit der Gruppe -$NR^3R^4$ substituiert sein kann, steht,

M für gegebenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit der Gruppe -$NR^3R^4$ oder $C_3$-$C_6$-Heterocycloalkyl substituiertes $C_1$-$C_6$-Alkyl steht,

X für -NH- oder –$NR^5$- steht,

$R^1$ für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen substituiertes $C_1$-$C_4$-Alkyl, $C_3$-Cycloalkyl, Allyl oder Propargyl steht,

$R^2$ für Wasserstoff steht oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, Cyano, $C_1$-$C_6$-Alkyl, $C_1$-$C_6$-Alkoxy, $C_1$-$C_6$-Hydroxyalkyl, $C_3$-$C_6$-Cycloalkyl, $C_3$-$C_6$-Heterocycloalkyl, $C_1$-$C_6$-Alkinyl, Aryl, Aryloxy, Heteroaryl oder mit der Gruppe –S-$C_1$-$C_6$-Alkyl, -$COR^6$, -$NR^3R^4$, -$NR^3$(CO)-L oder -$NR^3COOR^7$ substituiertes $C_1$-$C_6$-Alkyl, $C_1$-$C_6$-Alkoxy, $C_1$-$C_6$-Alkenyl, $C_1$-$C_6$-Alkinyl, $C_3$-$C_6$-Cycloalkyl, $C_3$-$C_6$-Heterocycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl steht,
wobei das Heterocycloalkyl selbst gegebenenfalls durch ein oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder –$SO_2$- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können
und wobei Aryl, Heteroaryl, $C_3$-$C_6$-Cycloalkyl- und/oder der $C_3$-$C_6$-Heterocycloalkylring jeweils selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Halogen, Hydroxy, $C_1$-$C_6$-Alkyl, $C_1$-$C_6$-Hydroxyalkyl, gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen substituiertem $C_1$-

$C_6$-Alkoxy, $C_3$–$C_6$-Cycloalkyl, $C_3$-$C_6$-Heterocycloalkyl, Aryl, Benzyl oder Heteroaryl substituiert sein können,
oder
für die Gruppe $-NR^3R^4$, $-NR^3(CO)$-L, $-NR^3(CS)NR^3R^4$ steht,
oder

$R^2$ und $R^5$ gemeinsam einen $C_3$–$C_6$-Heterocycloalkylring bilden, der mindestens einmal durch Stickstoff unterbrochen ist und gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Sauerstoff oder Schwefel unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)– oder $–SO_2–$ Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und/oder der Ring selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Halogen, Hydroxy, $C_1$-$C_6$-Alkyl, $C_3$–$C_6$-Cycloalkyl, $C_1$-$C_6$-Hydroxyalkyl, $C_1$-$C_6$-Alkoxyalkyl oder mit der Gruppe $-NR^3R^4$ oder $–COR^5$ substituiert sein kann und/oder mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, $C_1$-$C_6$-Alkoxy oder mit der Gruppe $–COR^5$ substituiertem Aryl oder Heteroaryl substituiert sein kann,

$R^3$ und $R^4$ unabhängig voneinander für Wasserstoff stehen oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, $C_3$–$C_6$-Heterocycloalkyl, $C_1$-$C_6$-Hydroxyalkoxy oder mit der Gruppe $-NR^3R^4$ substituiertes $C_1$-$C_6$-Alkyl, $C_1$-$C_6$-Alkoxy, $–CO$-$C_1$-$C_6$-Alkyl oder Aryl stehen, wobei das Heterocycloalkyl selbst gegebenenfalls durch ein oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder $–SO_2–$ Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und wobei der $C_3$-$C_6$-Heterocycloalkylring selbst jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Halogen, $C_1$-$C_6$-Alkyl, $C_1$-$C_6$-Hydroxyalkyl, $C_1$-$C_6$-Alkoxy, $C_3$–$C_6$-Cycloalkyl, oder mit der Gruppe $-NR^3R^4$ oder $–CO$-$NR^3R^4$ substituiert sein kann,

oder

$R^3$ und $R^4$ gemeinsam einen $C_3$–$C_8$-Heterocycloalkylring bilden, der mindestens einmal durch Stickstoff unterbrochen ist und gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Sauerstoff oder Schwefel unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder $–SO_2$- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und/oder der Heterocycloalkylring selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit $C_1$-$C_6$-Alkyl, $C_3$–$C_8$-Cycloalkyl, $C_1$-$C_6$-Hydroxyalkyl, $C_1$-$C_6$-Alkoxyalkyl, Cyano, Hydroxy oder mit der Gruppe $-NR^3R^4$ substituiert sein kann,

$R^5$ für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, Cyano, $C_1$-$C_6$-Alkoxy, $C_3$-$C_8$-Cycloalkyl, $C_3$-$C_8$-Heterocycloalkyl, oder mit der Gruppe $-NR^3R^4$ substituiertes $C_1$-$C_6$-Alkyl, $C_1$-$C_6$-Alkenyl, $C_1$-$C_6$-Alkinyl steht, wobei das Heterocycloalkyl selbst gegebenenfalls durch ein oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder $–SO_2$- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und
wobei der $C_3$-$C_8$-Heterocycloalkylring selbst jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Halogen, $C_1$-$C_6$-Alkyl, $C_1$-$C_6$-Hydroxyalkyl, $C_1$-$C_6$-Alkoxy, $C_3$–$C_8$-Cycloalkyl, oder mit der Gruppe $-NR^3R^4$ oder $–CO-NR^3R^4$ substituiert sein kann,

$R^6$ für Hydroxy, $C_1$-$C_6$-Alkyl, $C_1$-$C_6$-Alkoxy oder die Gruppe $-NR^3R^4$ steht,

$R^7$ für $–(CH_2)_n$-Aryl oder $–(CH_2)_n$-Heteroaryl und

n für 1 - 6 steht,

bedeuten, sowie deren Solvate, Hydrate, Stereoisomere, Diastereomere, Enantiomere und Salze.

Insbesondere bevorzugt sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der

Q für Phenyl, Naphthyl oder Indolyl steht,

A und B unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Amino oder Nitro stehen
oder
für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl oder mit der Gruppe –$N(C_1-C_6\text{-Alkyl})_2$ substituiertes $C_1-C_3$-Alkyl oder $C_1-C_6$-Alkoxy stehen, wobei Pyrrolidinyl, Piperidinyl oder Piperazinyl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit $C_1-C_6$-Alkyl oder $C_1-C_6$-Hydroxyalkyl substituiert sein kann,
oder
für –CO(NH)-M, –$CO(NCH_3)$-M, -NH(CO)-L, -NH(CO)-NH-L,– $SO_2$(NH)-M oder – $SO_2(NCH_3)$-M stehen,

L für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit $C_1-C_6$-Hydroxyalkoxy, $C_1-C_6$-Alkoxyalkoxy, Pyrrolidinyl, Piperazinyl oder mit der Gruppe -$N(C_1-C_6\text{-Alkyl})_2$ substituiertes $C_1-C_6$-Alkyl oder Pyridyl, wobei das Pyrrolidinyl oder Piperazinyl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit $C_1-C_6$-Alkyl substituiert sein kann, steht,

M für gegebenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit der Gruppe -$N(C_1-C_6\text{-Alkyl})_2$ oder Pyrrolidinyl substituiertes $C_1-C_6$-Alkyl steht,

X für -NH- oder –$NR^6$- steht,

$R^1$ für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen substituiertes $C_1-C_4$-Alkyl steht,

$R^2$ für Wasserstoff steht oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, Cyano, $C_1-C_6$-Alkyl, $C_1-C_6$-Alkoxy, $C_1-C_6$-Hydroxyalkyl, $C_3-C_6$-Cycloalkyl, Tetrahydrofuranyl, Pyrrolidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Phenyl, Phenoxy, Biphenyl, Naphthyl, Thienyl, Furanyl, Tetrazolyl, Pyridyl oder mit der Gruppe –S-$C_1-C_6$-Alkyl, –$CONH_2$, -COO-$C_1-C_6$-Alkyl, -$N(C_1-C_6\text{-Alkyl})_2$, -N($C_1-C_6$-Alkyl)Phenyl, -NH(CO)-L substituiertes

$C_1$-$C_6$-Alkyl, $C_1$-$C_6$-Alkenyl, $C_1$-$C_6$-Alkinyl, $C_3$-$C_6$-Cycloalkyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Phenyl, Tetralinyl oder Indolyl steht,
wobei Phenyl, Furanyl, $C_3$-$C_6$-Cycloalkyl, Piperidinyl oder Piperazinyl jeweils selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit $C_1$-$C_6$-Alkyl, $C_1$-$C_6$-Alkoxy, Cyano, Halogen, Hydroxy, Phenyl, Benzyl, Morpholinyl substituiert sein können und das $C_1$-$C_6$-Alkyl oder $C_1$-$C_6$-Alkoxy selbst gegebenenfalls ein oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen substituiert sein kann,
oder
für die Gruppe $-N(C_1$-$C_6$-Alkyl$)_2$, $-NH(CO)$-L, $-NCH_3(CS)NHCH_3$ steht,
oder

$R^2$ und $R^5$ gemeinsam Aziridinyl, Azetidinyl, Morpholinyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl oder Piperazinyl bilden, wobei Aziridinyl, Azetidinyl, Morpholinyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl oder Piperazinyl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, $C_1$-$C_6$-Alkyl, $C_1$-$C_6$-Hydroxyalkyl, $C_1$-$C_6$-Alkoxyalkyl oder mit der Gruppe $-CONH_2$, $-CO$-$C_1$-$C_6$-Alkyl oder $-COO$-$C_1$-$C_6$-Alkyl substituiert sein kann
und/oder mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen oder $C_1$-$C_6$-Alkoxy substituiertem Phenyl, Benzyl oder Pyridyl substituiert sein kann, und

$R^6$ für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit $C_1$-$C_6$-Alkoxy substituiertes $C_1$-$C_6$-Alkyl oder $C_1$-$C_6$-Alkenyl steht,

bedeuten, sowie deren Solvate, Hydrate, Stereoisomere, Diastereomere, Enantiomere und Salze.

Vorallem sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel (I) bevorzugt, in der

Q für Phenyl, Naphthyl oder Indolyl steht,

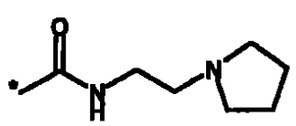
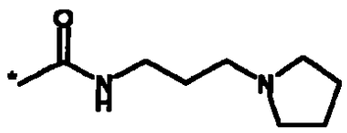
A und B unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Amino oder Nitro stehen

oder

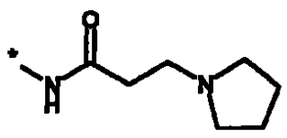
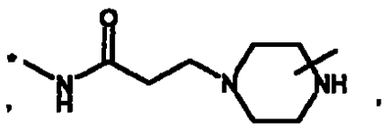
für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl oder mit der Gruppe $-N(CH_3)_2$ substituiertes $C_1$-$C_3$-Alkyl oder $C_1$-$C_3$-Alkoxy stehen, wobei Pyrrolidinyl, Piperidinyl oder Piperazinyl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit $C_1$-$C_3$-Alkyl oder $C_1$-$C_3$-Hydroxyalkyl substituiert sein kann,

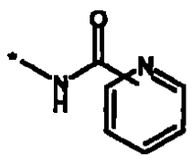
oder

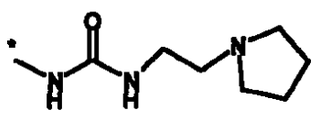
für die Gruppe $-CO-NH-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$, $-CO-NH-(CH_2)_2-N(C_2H_5)_2$, $-CO-N(CH_3)-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$,


,

,

$-NH(CO)-C(CH_3)_3$, $-NH(CO)-(CH_2)-O(CH_2)_2-OCH_3$, $-NH(CO)-(CH_2)_2-N(C_2H_5)_2$,


,

,


,


,

oder $-SO2-NH-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$ oder $-SO_2-N(CH_3)-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$ stehen,

X für -NH- oder $-NR^6$- steht,

$R^1$ für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen substituiertes $C_1$-$C_3$-Alkyl steht,

$R^2$ für Wasserstoff oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, Cyano, $C_1$-$C_6$-Alkyl, $C_1$-

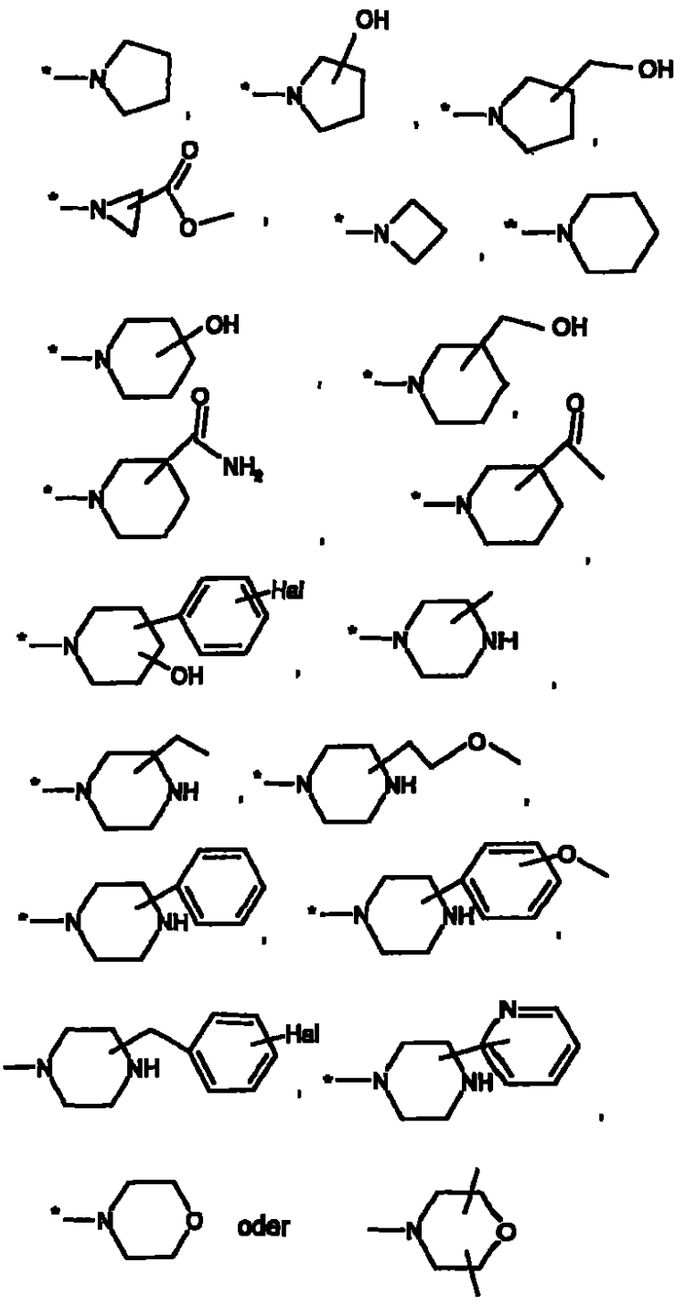
$C_3$-Hydroxyalkyl, Methoxy, $C_3$-$C_6$-Cycloalkyl, Tetrahydrofuranyl, Pyrrolidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Phenyl, Phenyoxy, Biphenyl, Naphtyl, Thienyl, Furanyl, Tetrazolyl oder Pyridyl oder mit der Gruppe –S-$CH_3$, -$COOCH_3$, -$COOC_2H_5$, —CO-$NH_2$, –$OCF_3$, -$N(CH_3)$-Phenyl, -$N(C_1$-$C_4$-Alkyl$)_2$, -NH(CO)-$CH_3$ substitu-iertes $C_1$-$C_6$-Alkyl, $C_1$-$C_4$-Alkenyl, $C_1$-$C_4$-Alkinyl, $C_3$-$C_6$-Cycloalkyl, Piperidinyl, Phenyl, Pyrrolidinyl, Indolyl oder Tetralinyl steht, wobei Phenyl, Furanyl, $C_3$-$C_6$-Cycloalkyl, Piperidinyl oder Piperazinyl gegebenenfalls jeweils selbst ein oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Halogen, Hydroxy, $C_1$-$C_3$-Alkyl, $C_1$-$C_3$-Hydroxyalkyl, Methoxy, Morpholinyl Phenyl oder Benzyl substituiert sein können,

oder

für die Gruppe –$N(CH_3)_2$, -$N(CH_3)$(CS)$NHCH_3$, -NH(CO)-$CH_3$, -NH(CO)-Pyridyl, -NH(CO)-Pyridinyl steht,

oder

$R^2$ und $R^6$ gemeinsam einen der folgenden Ringe bilden




und

$R^6$ für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit $C_1$-$C_6$-Alkoxy substituiertes $C_1$-$C_3$-Alkyl oder $C_1$-$C_3$-Alkenyl steht,

bedeuten, sowie deren Solvate, Hydrate, Stereoisomere, Diastereomere, Enantiomere und Salze.

Die in den Formlen mit * gekennzeichneten Stelle, zeigt den Verknüpfungspunkt zu dem Rest der Formel an.

Ebenfalls Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der

Q für Phenyl, Naphthyl, Chinolinyl, Benzimidazolyl, Indolyl, Indazolyl, Thiazolyl, Imidazolyl oder Pyridyl steht,

A und B unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Amino oder Nitro stehen

Oder

für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, $C_3$-$C_8$-Heterocycloalkyl oder mit der Gruppe $-NR^3R^4$ oder $-CO(NR^3)(CH_2)_nNR^3R^4$ substituiertes $C_1$-$C_3$-Alkyl oder $C_1$-$C_6$-Alkoxy stehen, wobei das Heterocycloalkyl selbst gegebenenfalls durch ein oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder $-SO_2$- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und/oder der Ring selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit $C_1$-$C_6$-Alkyl, $C_3$-$C_8$-Cycloalkyl, $C_1$-$C_6$-Hydroxyalkyl oder mit der Gruppe $-NR^3R^4$ substituiert sein kann,

oder

für $COR^6$, $-CO(NR^3)(CH_2)_nNR^3R^4$, $-NR^3(CO)$-$C_1$-$C_6$-Alkyl, $-NR^3(CO)(CH_2)_nC_1$-$C_6$-Alkoxy, $-NR^3(CO)(CH_2)_nC_1$-$C_6$-Alkoxyalkoxy, $-NR^3(CO)(CH_2)_nNR^3R^4$, $-NR^3(CO)NR^3R^4$, $-NR^3(CS)NR^3R^4$, $-NR^3SO_2$-$C_1$-$C_6$-Alkyl, $-NR^3SO_2(CH_2)_nNR^3R^4$, $-SO_2NR^3R^4$ oder $-SO_2(NR^3)(CH_2)_nNR^3R^4$ stehen,

X für Sauerstoff, -NH- oder $-NR^6$- steht,

$R^1$ für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen substituiertes $C_1$-$C_3$-Alkyl, $C_3$-Cycloalkyl, Allyl oder Propargyl steht,

$R^2$ für Wasserstoff steht oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, Cyano, $C_1$-$C_6$-Alkyl, $C_1$-$C_6$-Alkoxy, $C_1$-$C_6$-Hydroxyalkyl, $C_3$-$C_8$-Cycloalkyl, $C_3$-$C_8$-Heterocycloalkyl, Aryl, Heteroaryl oder mit der Gruppe -S-$C_1$-$C_6$-Alkyl, -$COR^6$, -$NR^3R^4$, -$NR^3$(CO)-$C_1$-$C_6$-Alkyl, -$NR^3$(CO)-Aryl, -$NR^3$(CO)-Heteroaryl, -$NR^3COOR^7$, -$NR^3$(CS)$NR^3R^4$ substituiertes $C_1$-$C_6$-Alkyl, $C_1$-$C_6$-Alkoxy, $C_1$-$C_6$-Alkenyl, $C_1$-$C_6$-Alkinyl, $C_3$-$C_8$-Cycloalkyl, $C_3$-$C_8$-Heterocycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl steht, wobei das Heterocycloalkyl selbst gegebenenfalls durch ein oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder –$SO_2$- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können

und wobei der $C_3$-$C_8$-Cycloalkyl- und/oder $C_3$-$C_8$-Heterocycloalkylring selbst jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Halogen, $C_1$-$C_6$-Alkyl, $C_1$-$C_6$-Hydroxyalkyl, $C_1$-$C_6$-Alkoxy, $C_3$-$C_8$-Cycloalkyl, oder mit der Gruppe -$NR^3R^4$ oder –CO-$NR^3R^4$ substituiert sein können,

oder

für die Gruppe -$NR^3R^4$, -$NR^3$(CO)-Aryl, -$NR^3$(CO)-Heteroaryl, -$NR^3$(CS)$NR^3R^4$ steht,

oder

$R^2$ und $R^6$ gemeinsam einen $C_3$-$C_8$-Heterocycloalkylring bilden, der mindestens einmal durch Stickstoff unterbrochen ist und gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Sauerstoff oder Schwefel unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder –$SO_2$- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können

und/oder der Ring selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Halogen, Hydroxy, $C_1$-$C_6$-Alkyl, $C_3$-$C_8$-Cycloalkyl, $C_1$-$C_6$-Hydroxyalkyl, $C_1$-$C_6$-Alkoxyalkyl, Aryl oder mit der Gruppe -$NR^3R^4$ substituiert sein kann,

$R^3$ und $R^4$ unabhängig voneinander für Wasserstoff stehen oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, $C_3$-$C_8$-Heterocycloalkyl, $C_1$-$C_8$-Hydroxyalkoxy oder mit der Gruppe $-NR^3R^4$ substituiertes $C_1$-$C_8$-Alkyl, $C_1$-$C_8$-Alkoxy oder $-CO-C_1$-$C_8$-Alkyl stehen, wobei das Heterocycloalkyl selbst gegebenenfalls durch ein oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder $-SO_2$-Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und wobei der $C_3$-$C_8$-Heterocycloalkyring selbst jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Halogen, $C_1$-$C_8$-Alkyl, $C_1$-$C_8$-Hydroxyalkyl, $C_1$-$C_8$-Alkoxy, $C_3$-$C_8$-Cycloalkyl, oder mit der Gruppe $-NR^3R^4$ oder $-CO-NR^3R^4$ substituiert sein kann,

oder

$R^3$ und $R^4$ gemeinsam einen $C_3$-$C_8$-Heterocycloalkyring bilden, der mindestens einmal durch Stickstoff unterbrochen ist und gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Sauerstoff oder Schwefel unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder $-SO_2$- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können

und/oder der Heterocycloalkyring selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit $C_1$-$C_8$-Alkyl, $C_3$-$C_8$-Cycloalkyl, $C_1$-$C_8$-Hydroxyalkyl, $C_1$-$C_8$-Alkoxyalkyl, Cyano, Hydroxy oder mit der Gruppe $-NR^3R^4$ substituiert sein kann,

$R^5$ für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, Cyano, $C_1$-$C_8$-Alkoxy, $C_3$-$C_8$-Cycloalkyl, $C_3$-$C_8$-Heterocycloalkyl, oder mit der Gruppe $-NR^3R^4$ substituiertes $C_1$-$C_8$-Alkyl, $C_1$-$C_8$-Alkenyl, $C_1$-$C_8$-Alkinyl steht, wobei das Heterocycloalkyl selbst gegebenenfalls durch ein oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder $-SO_2$-

Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und

wobei der $C_3$-$C_8$-Heterocycloalkylring selbst jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Halogen, $C_1$-$C_6$-Alkyl, $C_1$-$C_6$-Hydroxyalkyl, $C_1$-$C_6$-Alkoxy, $C_3$-$C_6$-Cycloalkyl, oder mit der Gruppe $-NR^3R^4$ oder $-CO-NR^3R^4$ substituiert sein kann,

$R^6$ für Hydroxy, $C_1$-$C_6$-Alkyl, $C_1$-$C_6$-Alkoxy oder die Gruppe $-NR^3R^4$ steht,

$R^7$ für $-(CH_2)_n$-Aryl oder $-(CH_2)_n$-Heteroaryl und

n für 1 - 6 steht,

bedeuten, sowie deren Stereoisomere, Diastereomere, Enantiomere und Salze.

Besonders bevorzugt hiervon sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der

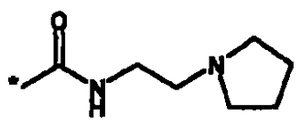
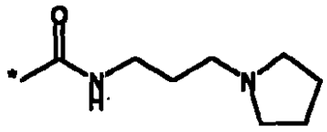
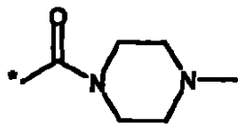
Q für Phenyl, Naphthyl, Chinolinyl, Benzimidazolyl oder Indolyl steht,

A und B unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Amino oder Nitro stehen

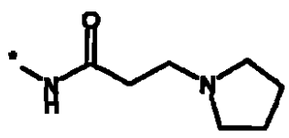
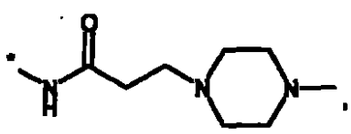
oder

für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl oder mit der Gruppe $-N(CH_3)_2$, $-N(C_2H_5)_2$ oder $-CO(NH)(CH_2)_2N(C_2H_5)_2$ substituiertes $C_1$-$C_3$-Alkyl oder $C_1$-$C_3$-Alkoxy stehen, wobei Pyrrolidinyl, Piperidinyl oder Piperazinyl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit $C_1$-$C_3$-Alkyl, $C_3$-$C_6$-Cycloalkyl, $C_1$-$C_3$-Hydroxyalkyl oder mit der Gruppe $-N(C_2H_5)_2$ substituiert sein kann, oder

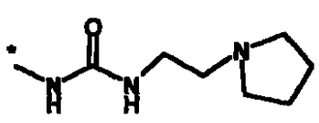
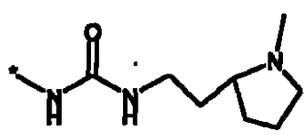
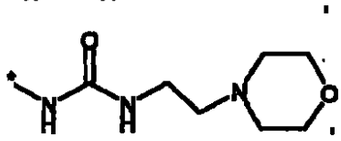
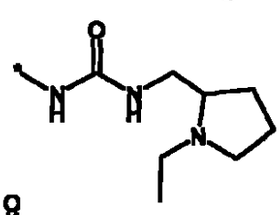
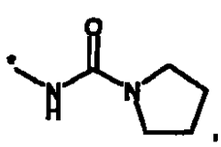
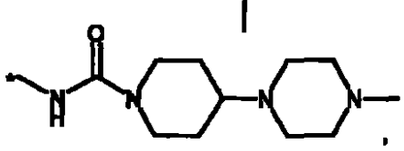
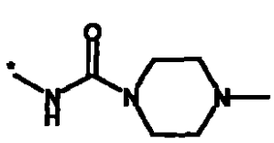
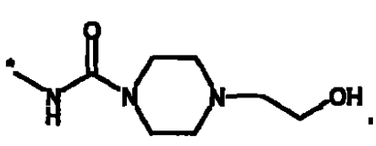
für die Gruppe COOH, $-COOCH_3$, $-COOC_2H_5$, $-CONH_2$,

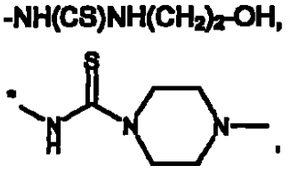
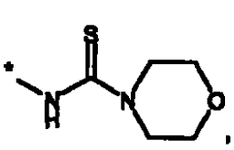
$-NH(CO)-C(CH_3)_3$, $-NH(CO)-(CH_2)-OCH_3$, $-NH(CO)-(CH_2)_2-OCH_3$, $-NH(CO)-(CH_2)-O(CH_2)_2-OCH_3$, $-NH(CO)-(CH_2)_2-N(C_2H_5)_2$,

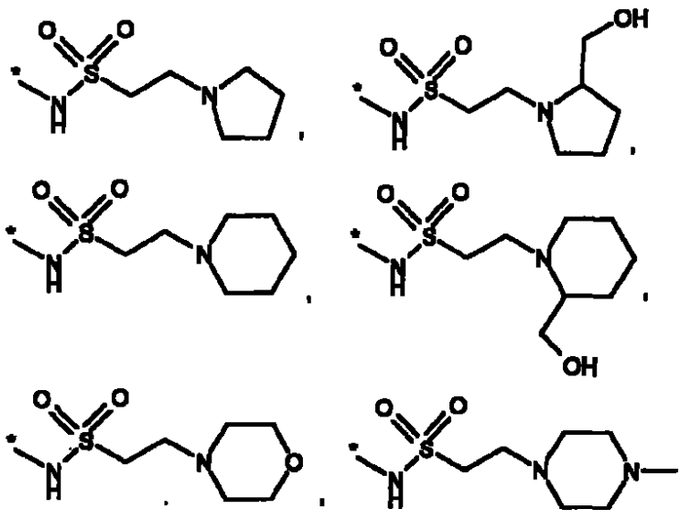
$-NH(CO)-NH(CH_2)_2-N(CH_3)_2$, $-NH(CO)-NH(CH_2)_2-OH$, $-NH(CO)-NH(CH_2)_2-O(CH_2)_2-OH$,

$-NH(CS)NH(CH_2)_2-OH$, $-NH(CS)NH(CH_2)_2-O(CH_2)_2-OH$,

-$NHSO_2$-$C_1$-$C_6$-Alkyl, -$NHSO_2$-$CH_3$,



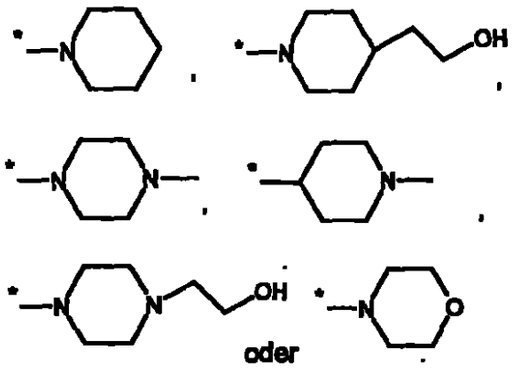
oder -$SO_2$-NH-(CO)-$CH_3$ stehen,

X für Sauerstoff, -NH- oder –$NR^5$- steht,

$R^1$ für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Fluor, Chlor, Brom oder Iod substituiertes $C_1$-$C_3$-Alkyl oder $C_3$-Cycloalkyl steht,

$R^2$ für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Fluor, Chlor, Brom, Iod, Hydroxy, Cyano, $C_1$-$C_6$-Alkyl, $C_1$-$C_6$-Hydroxyalkyl, Methoxy oder
mit der Gruppe –S-$CH_3$, -$COOCH_3$, $COOC_2H_5$, -$NH(CH_3)$, -$N(CH_3)_2$, -$NHC(CH_3)_3$, -NH(CO)-$CH_3$, -NH(CO)-Phenyl, -NH(CO)-O-$(CH_2)$-Phenyl, -$N(CH_3)$-(CS)-$NH(CH_3)$, -$N(CH_3)$-(CS)-$N(CH_3)_2$ oder
mit den folgenden Ringsystemen $C_3$-$C_6$-Cycloalkyl, Tetrahydrofuranyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Phenyl, Biphenyl, Furanyl, Thienyl, Pyrrolyl, Pyridyl, wobei diese Ringsysteme gegebenenfalls jeweils selbst ein oder mehrfach, gleich oder verschieden mit $C_1$-$C_3$-Alkyl, Cyano, Fluor, Chlor, Brom, Iod, Methoxy oder –CO-$NH_2$ substituiert sein können,
substituiertes $C_1$-$C_3$-Alkyl, $C_1$-$C_3$-Alkoxy, $C_1$-$C_3$-Alkenyl, $C_1$-$C_3$-Alkinyl, $C_3$-$C_6$-Cycloalkyl, Isoxazolyl, Piperidinyl, Phenyl, Pyrazolyl, Pyrrolyl, (Tetralin)yl oder Thiazolyl steht,
oder

für die Gruppe –$N(CH_3)_2$, -$N(CH_3)(CS)NHCH_3$, -$NH(CS)N(CH_3)_2$, -NH(CO)-Phenyl, -NH-$(CH_2)$-$CF_3$, -NH-$(CH_2)_2$-$CF_3$, -NH-$(CH_2)_2$-OH, -NH(CO)-Pyridinyl,

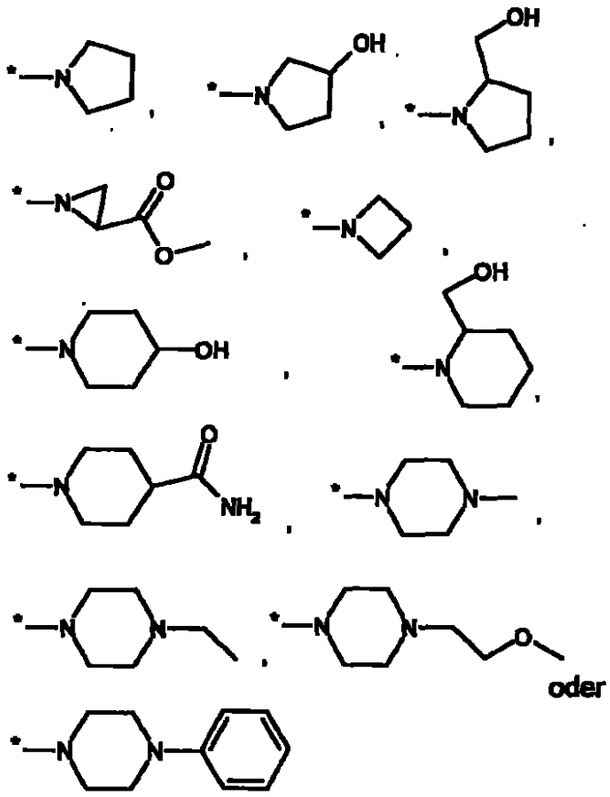


oder

steht,

oder

$R^2$ und $R^6$ gemeinsam einen der folgenden Ringe bilden

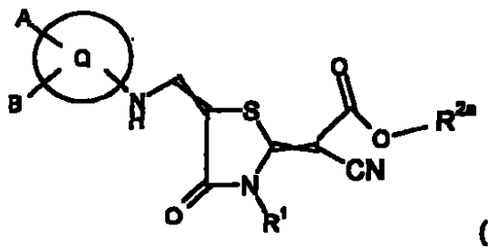


und

$R^6$ für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, Cyano, $C_1$-$C_6$-Alkoxy, $C_3$-$C_6$-Cycloalkyl, $C_3$-$C_6$-Heterocycloalkyl, oder mit der Gruppe $-N(CH_3)_2$ substituiertes $C_1$-$C_3$-Alkyl, $C_1$-$C_3$-Alkenyl, $C_1$-$C_3$-Alkinyl steht,

bedeuten, sowie deren Stereoisomere, Diastereomere, Enantiomere und Salze.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel IA



(IA)

In der

Q für Aryl oder Heteroaryl steht,

A und B unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Amino oder Nitro stehen

oder

für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, $C_3$-$C_8$-Heterocycloalkyl oder mit der Gruppe $-NR^3R^4$ oder $-CO(NR^3)$-M substituiertes $C_1$-$C_3$-Alkyl oder $C_1$-$C_6$-Alkoxy stehen, wobei das Heterocycloalkyl selbst gegebenenfalls durch ein oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder $-SO_2$- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und/oder der Ring selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit $C_1$-$C_6$-Alkyl, $C_3$-$C_6$-Cycloalkyl, $C_1$-$C_6$-Hydroxyalkyl oder mit der Gruppe $-NR^3R^4$ substituiert sein kann,

oder

für $-NR^3(CO)$-L, $-NR^3(CO)-NR^3$-L, $-COR^6$, $-CO(NR^3)$-M, $-NR^3(CS)NR^3R^4$, $-NR^3SO_2$-M, $-SO_2-NR^3R^4$ oder $-SO_2(NR^3)$-M stehen,

L für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit $C_1$-$C_6$-Hydroxyalkoxy, $C_1$-$C_6$-Alkoxyalkoxy, $C_3$-$C_6$-Heterocycloalkyl oder mit der Gruppe $-NR^3R^4$, substituiertes $C_1$-$C_6$-Alkyl oder Heteroaryl, wobei das Heterocycloalkyl selbst gegebenenfalls durch ein oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder $–SO_2$- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und/oder der Ring selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit $C_1$-$C_6$-Alkyl, $C_3$-$C_6$-Cycloalkyl, $C_1$-$C_6$-Hydroxyalkyl oder mit der Gruppe $-NR^3R^4$ substituiert sein kann, steht,

M für gegebenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit der Gruppe $-NR^3R^4$ oder $C_3$-$C_6$-Heterocycloalkyl substituiertes $C_1$-$C_6$-Alkyl steht,

$R^1$ für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen substituiertes $C_1$-$C_4$-Alkyl, $C_3$-Cycloalkyl, Allyl oder Propargyl steht,

$R^{2a}$ für Allyl oder Propargyl steht,

$R^3$ und $R^4$ unabhängig voneinander für Wasserstoff stehen oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, $C_3$-$C_6$-Heterocycloalkyl, $C_1$-$C_6$-Hydroxyalkoxy oder mit der Gruppe $-NR^3R^4$ substituiertes $C_1$-$C_6$-Alkyl, $C_1$-$C_6$-Alkoxy, $–CO-C_1$-$C_6$-Alkyl oder Aryl stehen, wobei das Heterocycloalkyl selbst gegebenenfalls durch ein oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder $–SO_2$- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und wobei der $C_3$-$C_6$-Heterocycloalkylring selbst jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Halogen, $C_1$-$C_6$-Alkyl, $C_1$-$C_6$-Hydroxyalkyl, $C_1$-$C_6$-Alkoxy, $C_3$-$C_6$-Cycloalkyl, oder mit der Gruppe $-NR^3R^4$ oder $–CO-NR^3R^4$ substituiert sein kann,

oder

$R^3$ und $R^4$ gemeinsam einen $C_3$–$C_8$-Heterocycloalkylring bilden, der mindestens einmal durch Stickstoff unterbrochen ist und gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Sauerstoff oder Schwefel unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder –$SO_2$- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und/oder der Heterocycloalkylring selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit $C_1$-$C_6$-Alkyl, $C_3$–$C_8$-Cycloalkyl, $C_1$-$C_6$-Hydroxyalkyl, $C_1$-$C_6$-Alkoxyalkyl, Cyano, Hydroxy oder mit der Gruppe $-NR^3R^4$ substituiert sein kann, und

$R^6$ für Hydroxy, $C_1$-$C_6$-Alkyl, $C_1$-$C_6$-Alkoxy oder die Gruppe $-NR^3R^4$ steht,

bedeuten, sowie deren Solvate, Hydrate, Stereoisomere, Diastereomere, Enantiomere und Salze.

Diese Verbindungen weisen einen Allylester oder Propargylester auf im Gegensatz zu den Verbindungen aus allgemeiner Formel I. Auch diese Verbindungen inhibieren Kinasen der Polo-Familie und sind insbesondere durch das Vorhanden sein des Allylesters besser geeignet zur Spaltung in die freie Säure und damit zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I.

Bevorzugt sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel IA, in der

Q für Phenyl, Chinolinyl, Indolyl oder Naphthyl steht,

A und B unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Halogen stehen oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy oder mit der Gruppe –$NC_1$-$C_6$-Alkyl)$_2$ oder –CO(NH)-M substituiertes $C_1$-$C_3$-Alkyl oder $C_1$-$C_6$-Alkoxy stehen oder für -NH(CO)-L, -NH(CO)-NH-L, $-COR^6$, –CO(NH)-M, –$CO(NCH_3)$-M, – $SO_2$(NH)-M oder – $SO_2(NCH_3)$-M stehen,

L für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Pyrrolidinyl substituiertes $C_1$-$C_6$-Alkyl steht,

M für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit der Gruppe –N($C_1$-$C_6$-Alkyl)$_2$ oder Pyrrolidinyl substituiertes $C_1$-$C_6$-Alkyl steht,

$R^1$ für $C_1$-$C_3$-Alkyl steht,

$R^{2a}$ für Allyl oder Propargyl steht und

$R^6$ für Hydroxy, $C_1$-$C_8$-Alkyl oder $C_1$-$C_8$-Alkoxy steht,

bedeuten, sowie deren Solvate, Hydrate, Stereoisomere, Diastereomere, Enantiomere und Salze.

Insbesondere sind bevorzugt Verbindungen der Verbindungen der Herstellungsbeispiele 77, 104, 105, 106, 107, 117, 119, 121, 123 - 131, 133, 135, 137, 140.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung stellen die Herstellungsbeispiele 1 bis 75 dar, sowie deren Solvate, Hydrate, Stereoisomere, Diastereomere, Enantiomere und Salze. Diese Verbindungen unterscheiden sich von denen aus der allgemeinen Formel I durch das Vorhandensein eines Esterrestes, anstelle einer Amidbindung. Diese Verbindungen sind geeignet Kinasen der Polo-Familie zu inhibieren. Diese Verbindungen sind außerdem als Zwischenprodukte zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I geeignet.

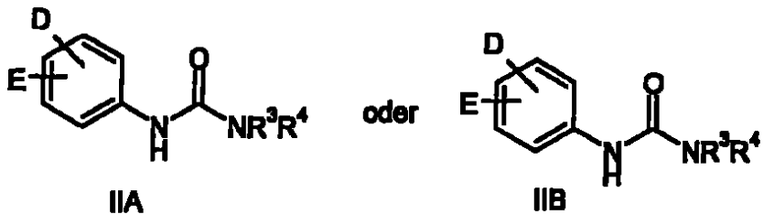
Wesentliche Merkmale der erfindungsgemäßen Verbindungen stellen insbesondere $R^1$ als gegebenenfalls mit Halogen substituiertes $C_1$-$C_4$-Alkyl oder $C_3$-Cycloalkyl, sowie das sekundäre Amin am Q




dar.

Weitere Gegenstände der Erfindung stellen insbesondere auch solche Verwendungen der Verbindungen der allgemeinen Formeln IIA, IIB, IIIA, IIIB, IVA, IVB sowie Verbindungen der allgemeine V dar, als Zwischenprodukte zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I.

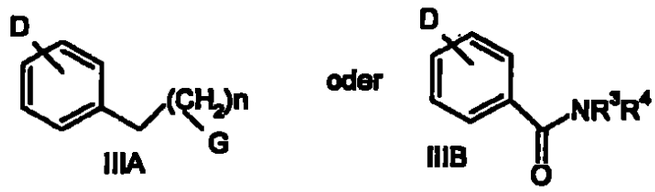
Verwendungen der Verbindungen der allgemeinen Formeln IIA oder IIB



IIA IIB

in denen D für die Gruppe $-NO_2$, $-NH_2$ oder $-NH(CO)OC(CH_3)_3$ und E für $C_1$-$C_6$-Alkoxy oder Halogen steht und $R^3$ und $R^4$ die in der allgemeinen Formel I beschriebene Bedeutung besitzen, als Zwischenprodukte zur Herstellung der erfindungsgemäßen Substanzen der allgemeinen Formel I.

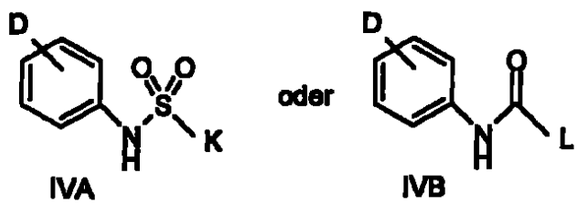
Verwendungen der Verbindungen der allgemeinen Formeln IIIA oder IIIB



IIIA IIIB

in denen D für die Gruppe $-NO_2$, $-NH_2$ oder $-NH(CO)OC(CH_3)_3$ und G für die Gruppe $-NR^3R^4$ steht und $R^3$, $R^4$ und n die in der allgemeinen Formel I beschriebene Bedeutung besitzen, als Zwischenprodukte zur Herstellung der erfindungsgemäßen Substanzen der allgemeinen Formel I.

Verwendungen der Verbindungen der allgemeinen Formeln IVA oder IVB

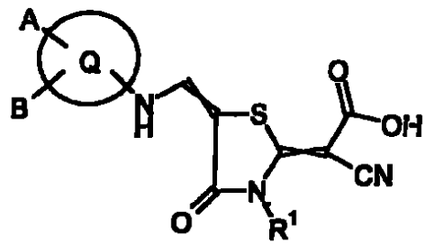


IVA IVB

in denen D für die Gruppe $-NO_2$, $-NH_2$ oder $-NH(CO)OC(CH_3)_3$ und K für gegebenenfalls mit der Gruppe $-NR^3R^4$ substituiertes $C_1$-$C_6$-Alkyl oder $C_1$-$C_6$-Alkenyl und L für gegebenenfalls mit $C_1$-$C_6$-Alkoxy, $C_1$-$C_6$-Alkoxy-$C_1$-$C_6$-Alkoxy oder der Gruppe $-NR^3R^4$ substituiertes $C_1$-$C_6$-Alkyl oder $C_1$-$C_6$-Alkenyl steht und $R^3$ und $R^4$ die in der allgemeinen Formel I beschriebene Bedeutung

besitzen, als Zwischenprodukte zur Herstellung der erfindungsgemäßen Substanzen der allgemeinen Formel I.

Verbindungen der allgemeinen Formel V




V

in der Q, A, B und $R^1$ die in der allgemeinen Formel I beschriebene Bedeutung besitzen, als Zwischenprodukte zur Herstellung der erfindungsgemäßen Substanzen der allgemeinen Formel I unter der Voraussetzung, dass Cyano-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-phenylamino-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid nicht unter die allgemeine Formel V fallen:

Zur Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I 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.

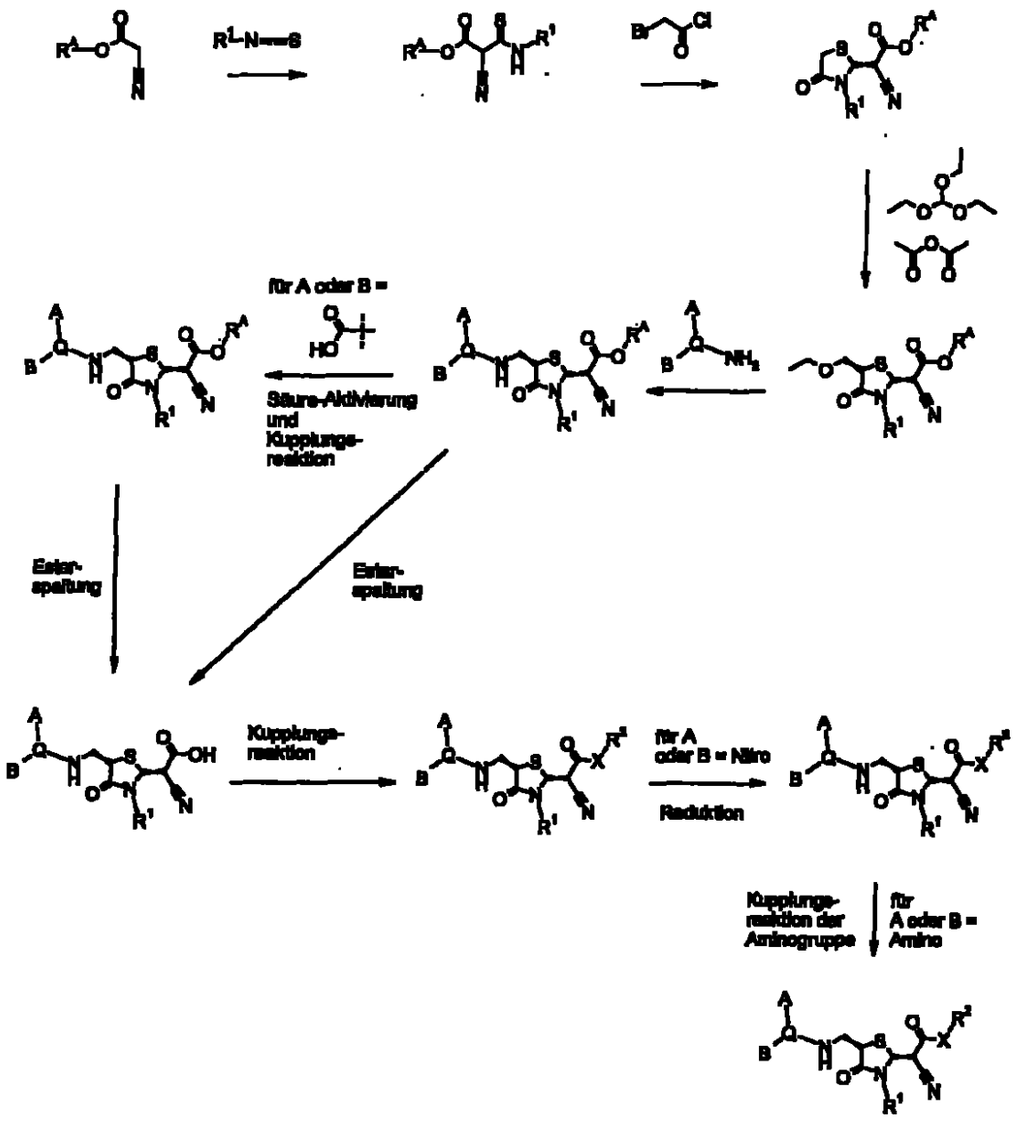
Die Herstellung der Salze erfolgt in üblicher Weise, indem man eine Lösung der Verbindung der Formel I mit der äquivalenten Menge oder einem Überschuß einer Base oder Säure, die gegebenenfalls in Lösung ist, versetzt und den Niederschlag abtrennt oder in üblicher Weise die Lösung aufarbeitet.

***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 oder IA lassen sich nach folgenden allgemeinen Verfahrenschema herstellen:

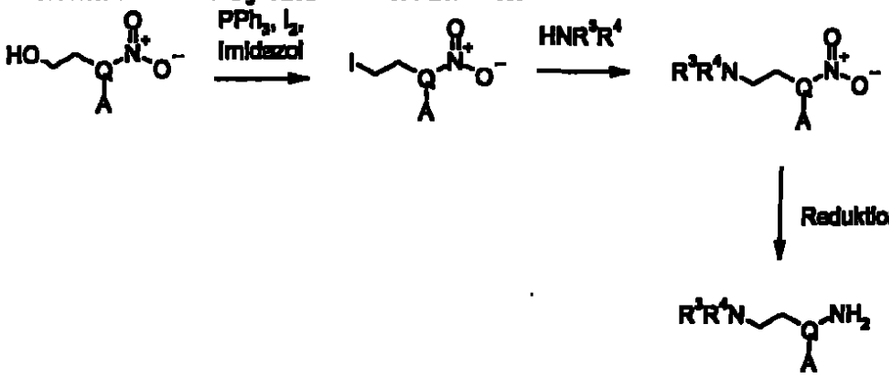
**Syntheseschema:**




$R^A$ = Ethyl, Propyl, Allyl, Benzyl

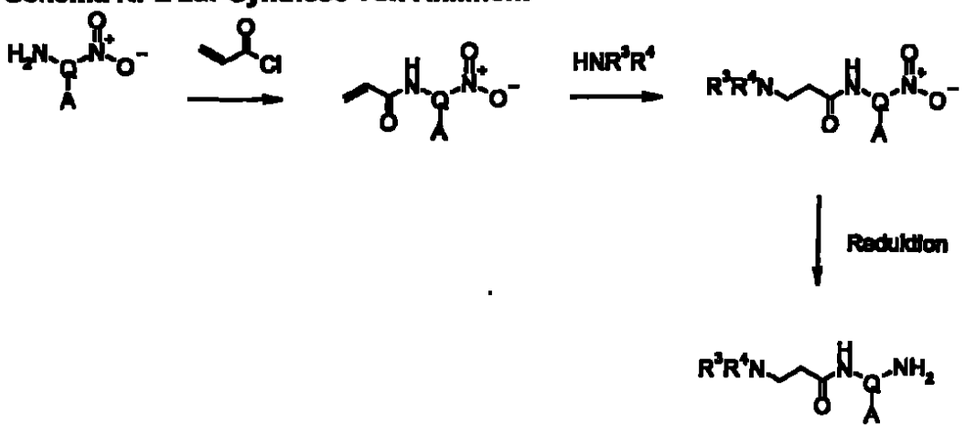
$R^1$, $R^2$, A, B und Q die in der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung haben

**Schema Nr 1 zur Synthese von Anilinen:**



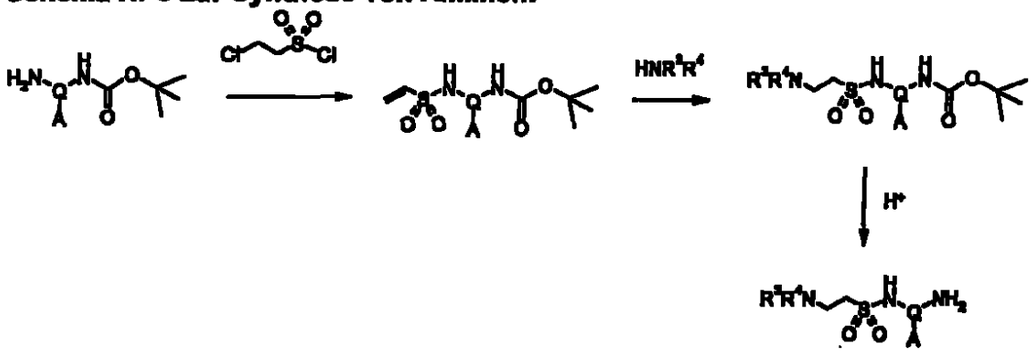

Wobei A, Q, $R^3$ und $R^4$ die in der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung haben.

**Schema Nr 2 zur Synthese von Anilinen:**



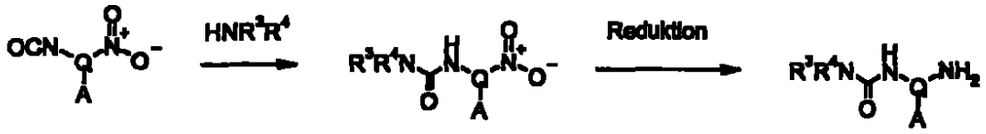

Wobei A, Q, $R^3$ und $R^4$ die in der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung haben.

**Schema Nr 3 zur Synthese von Anilinen:**



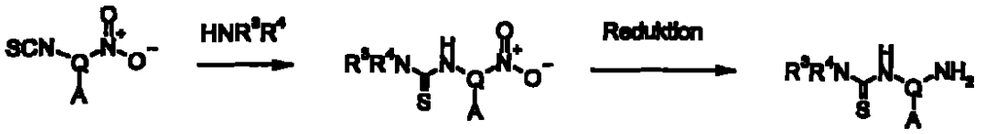
Wobei A, Q, $R^3$ und $R^4$ die in der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung haben.

**Schema Nr 4 zur Synthese von Anilinen:**



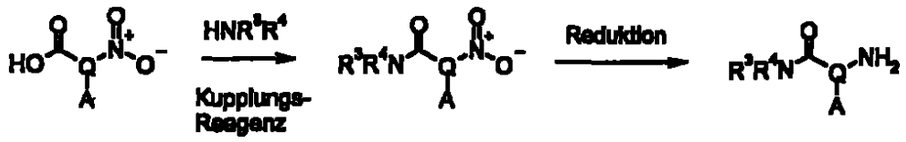
Wobei A, Q, $R^3$ und $R^4$ die in der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung haben.

**Schema Nr 5 zur Synthese von Anilinen:**



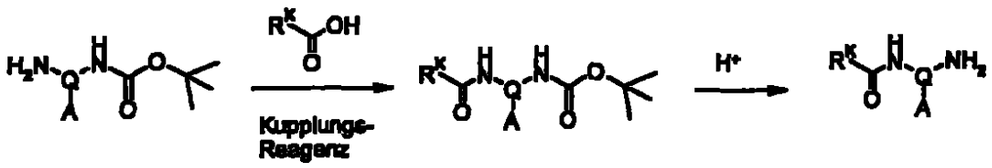
Wobei A, Q, $R^3$ und $R^4$ die in der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung haben.

**Schema Nr 6 zur Synthese von Anilinen:**




Wobei A, Q, $R^3$ und $R^4$ die in der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung haben.

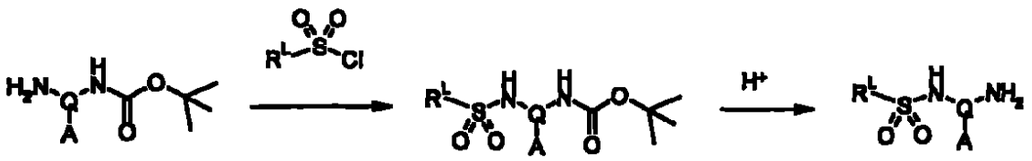
**Schema Nr 7 zur Synthese von Anilinen:**




$R^K$ = $C^1$ – $C^6$ Alkyl oder - $(CH_2)_n$ $C_1$ – $C_6$ – Alkoxy oder - $(CH_2)_n$ $C_1$ – $C_6$ – Alkoxyalkoxy

Wobei A, Q, $R^3$ und $R^4$ die in der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung haben.

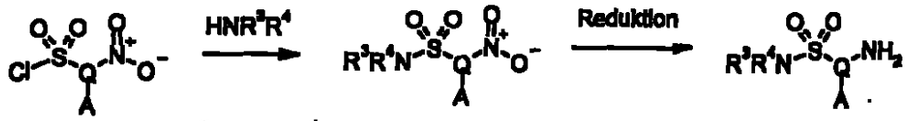
**Schema Nr 8 zur Synthese von Anilinen:**




$R^L$ = $C^1$ – $C^6$ Alkyl

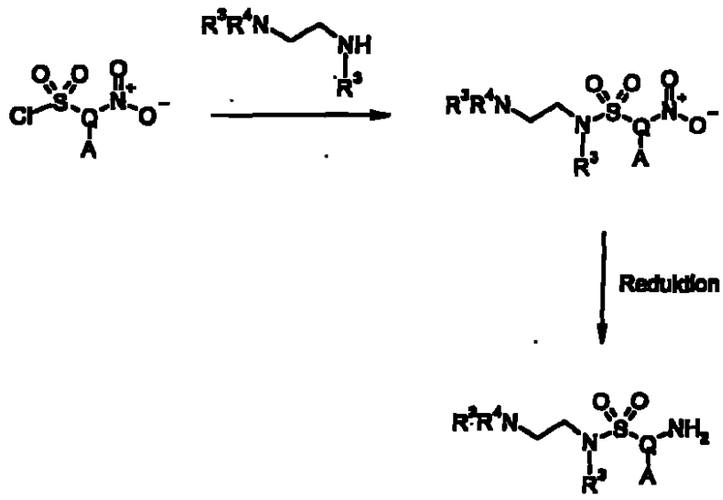
Wobei A und Q die in der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung haben.

**Schema Nr 9 zur Synthese von Anilinen:**



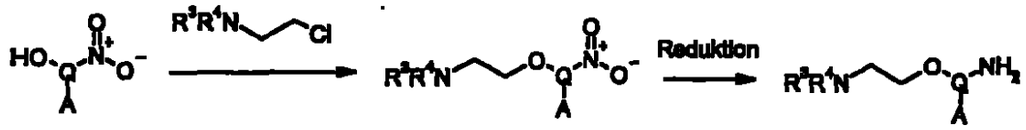

Wobei A, Q, $R^3$ und $R^4$ die in der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung haben.

**Schema Nr 10 zur Synthese von Anilinen:**



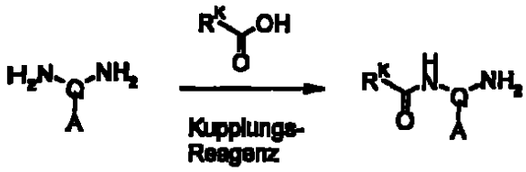

Wobei A, Q, $R^3$ und $R^4$ die in der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung haben.

**Schema Nr 11 zur Synthese von Anilinen:**




Wobei A, Q, $R^3$ und $R^4$ die in der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung haben.

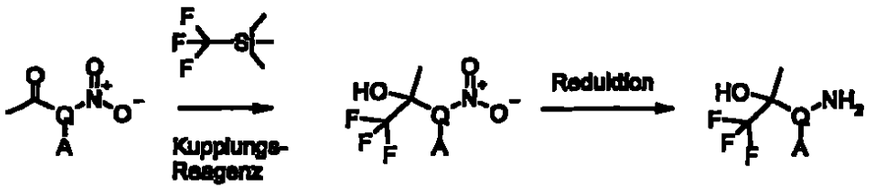
**Schema Nr 12 zur Synthese von Anilinen:**




$R^K = C^1 - C^6$ Alkyl oder - $(CH_2)_n$ $C_1 - C_6$ – Alkoxy oder - $(CH_2)_n$ $C_1 - C_6$ – Alkoxyalkoxy

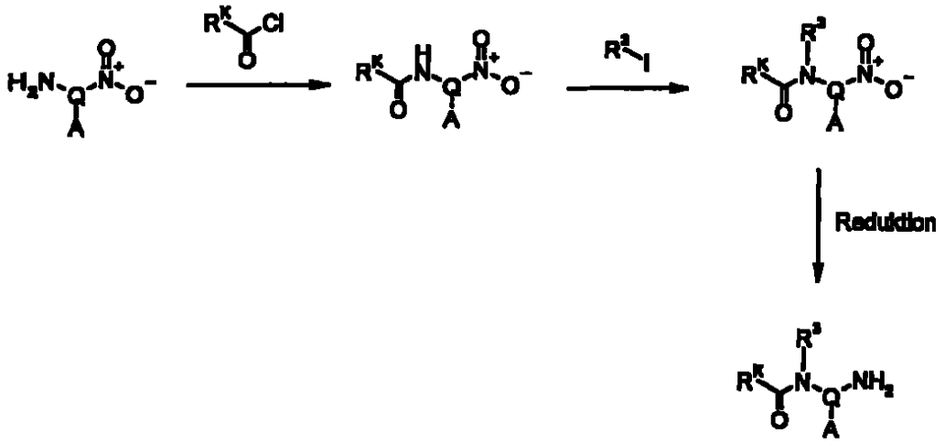
Wobei A und Q die in der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung haben.

**Schema Nr 13 zur Synthese von Anilinen:**




Wobei A und Q die in der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung haben.

**Schema Nr 14 zur Synthese von Anilinen:**



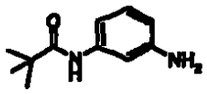

$R^K = C^1 - C^6$ Alkyl oder - $(CH_2)_n$ $C_1 - C_6$ – Alkoxy oder - $(CH_2)_n$ $C_1 - C_6$ – Alkoxyalkoxy

Wobei A, Q und $R^3$ die in der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung haben.

**Synthese der Intermediate**

Herstellung der Intermediate (INT) die vorzugsweise zur Herstellung der erfindungsgemäßen Thiazolidinonverbindungen verwendet werden können.

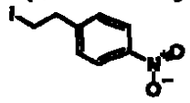
**Beispiel INT1**
**N-(3-Amino-phenyl)-2,2-dimethyl-propionamide**



5,0 g der 1,3-Diaminobenzol werden in 50 mL Dichlormethan gelöst und bei 0 °C mit 24 mL Diisopropylethylamin und 10,4 mL Pivalinsäureanhydrid versetzt. Es wird 2 Stunden bei 0 °C und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit halb-gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Lösung wird mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, eingeengt und nach Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel werden 5,7 g der Titelverbindung erhalten.

1H-NMR (DMSO-d6): δ = 1,20 (s, 9H); 4,98 (s, 2H); 6,24 (d, 1H); 6,70 (d, 1H); 6,83-6,96 (m, 2H) ppm.

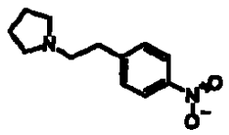
**Beispiel INT2**
**1-(2-Iodo-ethyl)-4-nitro-benzene**



15 g 4-Nitrophenylethanol, 28,1 g Triphenylphosphin und 9,2 g Imidazol werden in 500 ml THF gelöst, portionsweise mit 27,77 g Iod versetzt und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Ammoniumchloridlösung versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird nacheinander mit Natriumthiosulfatlösung und Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel werden 23,22 g der Titelverbindung erhalten.

1H-NMR (DMSO-d6): δ = 3,30 (t, 2H); 3,54 (t, 2H); 7,57 (d, 2H); 8,18 (d, 2H) ppm.

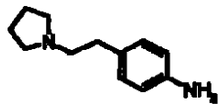
**Beispiel INT3**
**1-[2-(4-Nitro-phenyl)-ethyl]-pyrrolidine**



8 g der unter Beispiel INT2) beschriebenen Verbindung, 26,4 g Kaliumcarbonat und 3,6 ml Pyrolidin werden in 20 ml DMF gelöst und 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird im Hochvakuum abkondensiert, der Rückstand wird in Essigsäureethylester aufgenommen und dreimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet. Nach Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel werden 5,6 g der Titelverbindung erhalten.

1H-NMR (DMSO-d6): δ = 1,68 (m, 4H); 2,48 (m, 4H); 2,67 (t, 2H); 2,89 (t, 2H); 7,52 (d, 2H); 8,13 (d, 2H) ppm.

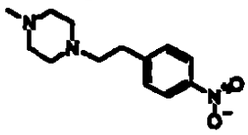
**Beispiel INT4**
**4-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethyl)-phenylamine**



5,67 g der unter Beispiel INT3) beschriebenen Verbindung werden in 500 ml Ethanol gelöst und mit 1 g Palladium auf Kohle (10 %ig) versetzt. Es wird 2 Stunden unter Wasserstoffatmosphäre bei Raumtemperatur gerührt. Nach Filtration über Kieselgur und Abkondensieren des Lösungsmittels am Rotationverdampfer werden 4,8 g der Titelverbindung erhalten.

1H-NMR (DMSO-d6): δ = 1,67 (m, 4H); 2,31-2,60 (m, 8H); 4,81 (s, 2H); 6,48 (d, 2H); 6,84 (d, 2H) ppm.

**Beispiel INT5**
**1-Methyl-4-[2-(4-nitro-phenyl)-ethyl]-piperazine**



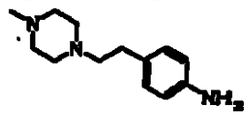
5 g der unter Beispiel INT2) beschriebenen Verbindung, 6,2 mL Triethylamin und 2,4 ml N-Methylpiperazin werden in 20 ml Tetrahydrofuran gelöst und 3 Stunden unter Rückfluß gerührt. Es werden weitere 0,6 mL N-Methylpiperazin zugegeben und weitere 3 Stunden unter Rückfluß gerührt. Das Lösungsmittel wird am

Rotationsverdampfer abkondensiert, der Rückstand wird in Essigsäureethylester aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet. Nach Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel werden 1,6 g der Titelverbindung erhalten.

1H-NMR (DMSO-d6): δ = 2,13 (s, 3H); 2,20-2,48 (m, 8H); 2,54 (t, 2H); 2,87 (t, 2H); 7,51 (d, 2H); 8,13 (d, 2H) ppm.

**Beispiel INT6**

**4-[2-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-ethyl]-phenylamine**

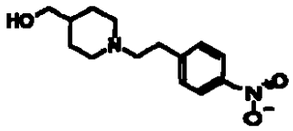


6,37 g der unter Beispiel INT5) beschriebenen Verbindung werden in 500 ml Ethanol gelöst und mit 1,1 g Palladium auf Kohle (10 %ig) versetzt. Es wird 2 Stunden unter Wasserstoffatmosphäre bei Raumtemperatur gerührt. Nach Filtration über Kieselgur und abkondensieren des Lösungsmittels am Rotationverdampfer werden 5,6 g der Titelverbindung erhalten.

1H-NMR (DMSO-d6): δ = 2,15 (s, 3H); 2,20-2,59 (m, 12H); 4,80 (s, 2H); 6,48 (d, 2H); 6,83 (d, 2H) ppm.

**Beispiel INT7**

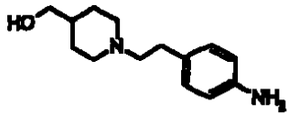
**{1-[2-(4-Nitro-phenyl)-ethyl]-piperidin-4-yl}-methanol**



8 g der unter Beispiel INT2) beschriebenen Verbindung, 26,4 g Kaliumcarbonat und 5,0 g 4-Hydroxymethylpiperidin werden in 20 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. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet. Nach Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel werden 5,58 g der Titelverbindung erhalten.

1H-NMR (DMSO-d6): δ = 0,99-1,16 (m, 2H); 1,21-1,41 (m, 1H); 1,61 (d, 2H); 1,90 (t, 2H); 2,54 (t, 2H); 2,81-2,98 (m, 4H); 3,23 (d, 2H); 4,40 (s, 1H); 7,50 (d, 2H); 8,13 (d, 2H) ppm.

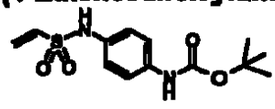
**Beispiel INT8**
**{1-[2-(4-Amino-phenyl)-ethyl]-piperidin-4-yl}-methanol**



6,56 g der unter Beispiel INT7) beschriebenen Verbindung werden in 500 ml Ethanol gelöst und mit 1,1 g Palladium auf Kohle (10 %ig) versetzt. Es wird 4 Stunden unter Wasserstoffatmosphäre bei Raumtemperatur gerührt. Nach Filtration über Kieselgur und abkondensieren des Lösungsmittels am Rotationverdampfer werden 4,67 g der Titelverbindung erhalten.

1H-NMR (DMSO-d6): δ = 0,99-1,20 (m, 2H); 1,20-1,41 (m, 1H); 1,61 (d, 2H); 1,87 (t, 2H); 2,36 (t, 2H); 2,50-2,60 (m, 2H); 2,88 (d, 2H); 3,23 (t, 2H); 4,40 (s, 1H); 4,80 (s, 2H); 6,47 (d, 2H); 6,84 (d, 2H) ppm.

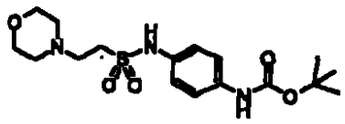
**Beispiel INT9**
**(4-Ethenesulfonylamino-phenyl)-carbamic acid tert-butyl ester**



2.0 g (4-Aminophenyl)-carbamic acid (tert)butyl ester werden in 80 mL Tetrahydrofuran gelöst, mit 6,74 mL Triethylamin und mit 1.0 ml 2-Chlorethansulfonsäurechlorid versetzt und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Wasser versetzt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Lösung wird nacheinander mit 4 normaler Salzsäure, mit halb-gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, eingeengt und nach Umkristallisieren aus Ethanol / Dichlormethan (1:3) werden 1,45 g der Titelverbindung erhalten.

1H-NMR (DMSO-d6): δ= 1,47 (s, 9H); 5,97 (d, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,70 (dd, 1H); 7,03 (d, 2H); 7,35 (d, 2H); 9,28 (s, 1H); 9,70 (s, 1H) ppm.

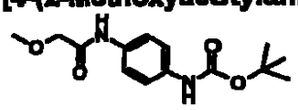
**Beispiel INT10**
**[4-(2-Morpholin-4-yl-ethanesulfonylamino)-phenyl]-carbamic acid tert-butyl ester**



107 mg der unter Beispiel INT9) beschriebenen Verbindung werden in 5 mL Tetrahydrofuran gelöst, mit 0,25 mL Triethylamin und 71 µl Morpholin versetzt und 24 Stunden unter Rückfluß gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Wasser versetzt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Lösung wird mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, eingeengt und nach Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel werden 62 mg der Titelverbindung erhalten.

1H-NMR (DMSO-d6, über K2CO3 gelagert): δ= 1,47 (s, 9H); 2,30 (m, 4H); 2,63 (t, 2H); 3,14 (t, 2H); 3,50 (m, 4H); 7,08 (d, 2H); 7,37 (d, 2H); 9,25 (s, 1H); 9,52 (s, 1H) ppm.

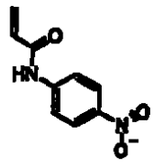
**Beispiel INT11**
**[4-(2-Methoxyacetylamino)-phenyl]-carbamic acid tert-butyl ester**



200 mg (4-Aminophenyl)-carbamic acid (tert)butyl ester werden in 5 mL Tetrahydrofuran gelöst, mit 0.63 mL Triethylamin und 0.16 ml Methoxyacetylchlorid versetzt und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit halb-gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Lösung wird mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, eingeengt und nach Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel werden 211 mg der Titelverbindung erhalten.

1H-NMR (DMSO-d6, über K2CO3 gelagert): δ= 1,48 (s, 9H); 3,38 (s, 3H); 3,97 (s, 2H); 7,37 (d, 2H); 7,52 (d, 2H); 9,25 (s, 1H); 9,61 (s, 1H) ppm.

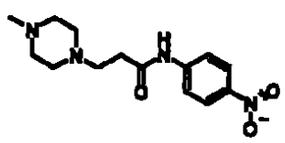
**Beispiel INT12)**
**N-(4-Nitrophenyl)-acrylamid**



Zu einer Lösung von 20 g 4-Nitroanilin in 200 mL THF werden zunächst 61 mL Triethylamin und anschliessend 14,6 mL Acrylsäurechlorid gegeben. Das Gemisch wird 4 h bei Raumtemperatur gerührt, mit Natriumchloridlösung versetzt und mit Essigester extrahiert. Das nach Verdampfen des Lösungsmittels erhaltene Rohprodukt wird umkristallisiert (Dichlormethan). Es werden 18,5 g der Titelverbindung erhalten.

$^1$H-NMR ($CDCl_3$): $\delta$ = 5,87 (1H); 6,34 (1H); 6,47 (1H); 7,92 (2H); 8,23 (2H) ppm.

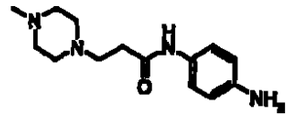
**Beispiel INT13)**
**3-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-N-(4-nitro-phenyl)-propionamid**



Zu einer Lösung von 8,6 g N-(4-Nitrophenyl)-acrylamid in 225 mL THF werden zunächst 31,2 mL Triethylamin und anschliessend 11,7 mL 1-Methylpiperazin gegeben. Das Gemisch wird 15 h unter Rückfluss gerührt und am Rotationsverdampfer zur Trockene eingeengt. Nach Zugabe von Dichlormethan wird mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Natriumchloridlösung extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel verdampft. Das erhaltene Rohprodukt wird umkristallisiert (Essigsäureethylester). Es werden 8,0 g der Titelverbindung erhalten.

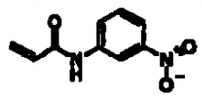
Molmasse = 292.341; MS (ESI): [M+1]+ = 293.

**Beispiel INT14)**
**N-(4-Amino-phenyl)-3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propionamid**



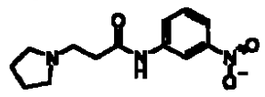
Ein Gemisch von 8,6 g N-(4-Nitrophenyl)-acrylamid und 0,8 g Palladium auf Kohle (10%) in 150 mL Ethanol wurden in einer Wasserstoffatmosphäre für 5 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschliessend wurd das Gemisch über Celite filtriert und das Lösungsmittel verdampft. Es wurden 7,0 g der Titelverbindung erhalten.
$^1$H-NMR ($CDCl_3$): δ = 2,14 (3H); 2,19-2,52 (10 H) 2,58 (2H); 4,92 (2H); 6,71 (2H); 7,05 (2H); 7,83 (1H); ppm.

**Beispiel INT15**
**N-(3-Nitro-phenyl)-acrylamide**



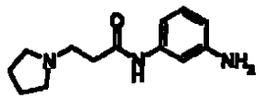
Analog zu **Beispiel INT12)** werden aus 20 g 3-Nitroanilin, 61 mL Triethylamin und 14,6 mL Acrylsäurechlorid, nach Reinigung durch Umkristallisieren aus Dichlormethan 18,5 g der Titelverbindung erhalten.
1H-NMR (DMSO-d6): δ = 5,84 (dd, 1H); 6,32 (dd, 1H); 6,45 (dd, 1H); 7,62 (t, 1H); 7,89-8,02 (m, 2H); 8,70 (s, 1H); 9,6-11,0 (b, 1H) ppm.

**Beispiel INT16**
**N-(3-Nitro-phenyl)-3-pyrrolidin-1-yl-propionamide**



Analog zu **Beispiel INT13)** werden aus 5,0 g der unter Beispiel INT15) hergestellten Verbindung, 18,2 mL Triethylamin und 2,56 mL Pyrrolidin nach Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel 5,52 g der Titelverbindung erhalten.
1H-NMR (DMSO-d6): δ = 1,60-1,76 (m, 4H); 2,38-2,58 (m, 6H); 2,72 (t, 2H); 7,60 (t, 1H); 7,85-7,93 (m, 2H); 8,64 (s, 1H); 10,56 (s, 1H) ppm.

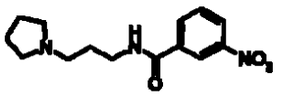
**Beispiel INT17**
**N-(3-Amino-phenyl)-3-pyrrolidin-1-yl-propionamide**



5,5 g der unter Beispiel INT16) beschriebenen Verbindung werden in 200 ml Ethanol gelöst und mit 450 mg Palladium auf Kohle (10 %ig) versetzt. Es wird 4 Stunden unter Wasserstoffatmosphäre bei Raumtemperatur gerührt. Nach Filtration über Kieselgur und abkondensieren des Lösungsmittels am Rotationverdampfer werden 4,8 g der Titelverbindung erhalten.

1H-NMR (DMSO-d6): δ = 1,61-1,75 (m, 4H); 2,34-2,53 (m, 6H); 2,68 (t, 2H); 5,02 (s, 2H); 6,21 (d, 1H); 6,55 (d, 1H); 6,82-6,94 (m, 2H); 9,78 (s, 1H) ppm.

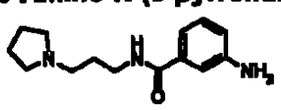
**Beispiel INT18**
**3-Nitro-N-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-benzamide**



500 mg 4-Nitrobenzoesäure werden in 20 ml Dimethylformamid gelöst, mit 370 µl Triethylamin, 342 mg N-(3-Aminopropyl)-pyrrolidin und 866 mg TBTU versetzt und 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit halb-gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Lösung wird mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, eingeengt und nach Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel werden 502 mg der Titelverbindung erhalten.

1H-NMR (DMSO): δ= 1.84 (m, 6H), 2.63 (m, 4H), 2.78 (m, 2H), 7.61 (m, 1H), 8.22 (dd, 1H), 8.32 (dd, 1H)8.53 (m, 1H), 9.41 (s, 1H) ppm.

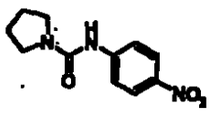
**Beispiel INT19**
**3-Amino-N-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-benzamide**



1 g der unter Beispiel INT18) beschriebenen Verbindung werden in 50 ml THF gelöst und mit 1g Raney Nickel versetzt. Es wird 3 Stunden unter Wasserstoffatmosphäre

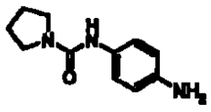
bei Raumtemperatur gerührt. Nach Filtration über Kieselgur und abkondensieren des Lösungsmittels am Rotationverdampfer werden 810 mg der Titelverbindung erhalten.
1H-NMR (DMSO d6): δ = 1.79 (m, 6H), 2.57 (m, 4H), 2.69 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.73 (s, 2H), 6.76 (dd, 1H), 7.02 (m, 1H), 7.17 (m, 2H), 8.52 (s, 1H) ppm.

**Beispiel INT20**
**Pyrrolidine-1-carboxylic acid (4-nitro-phenyl)-amide**



1g para-Nitrophenylisocyanat werden in 10 ml Acetonitril gelöst und bei Raumtemperatur langsam mit Pyrrolidin (1.51 ml) versetzt. Es wird über Nacht bei Raumtempertur gerührt, das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert. Man erhält 1.1g Produkt.
1H-NMR (DMSO d6): δ = 1.82 (m, 4H), 3.48 (m, 4H), 7.79 (d, 2H), 8.12 (d, 2H), 8.80 (s, 1H) ppm.

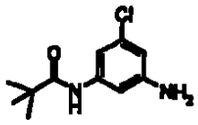
**Beispiel INT21**
**Pyrrolidine-1-carboxylic acid (4-amino-phenyl)-amide**



1 g der unter Beispiel INT20) beschriebenen Verbindung werden in 50 ml THF gelöst und mit 1g Raney Nickel versetzt. Es wird 3 Stunden unter Wasserstoffatmosphäre bei Raumtemperatur gerührt. Nach Filtration über Kieselgur und abkondensieren des Lösungsmittels am Rotationverdampfer werden 790 mg der Titelverbindung erhalten.
1H-NMR (DMSO d6): δ = 1.80 (m, 4H), 3.28 (m, 4H), 4.68 (s, 2H), 6.42 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 7.61 (s, 1H) ppm.

**Beispiel INT22**

**N-(3-Amino-5-chlor-phenyl)-2,2-dimethyl-propionamide (2056-1)**

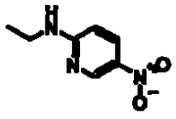


5,0 g 5-Chlor-1,3-diaminobenzol werden in 50 mL Dichlormethan und 5 mL Dimethylformamid gelöst und bei 0 °C mit 18,5 mL Diisopropylethylamin und 8,5 mL Pivalinsäureanhydrid versetzt. Es wird eine Stunde bei 0 °C und 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit halb-gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und mit einer Mischung aus Essigsäureethylester und Hexan (1:3) extrahiert. Die organische Lösung wird mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, eingeengt und nach Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel werden 2,5 g der Titelverbindung erhalten.

1H-NMR (DMSO-d6): (DMSO-d6): δ = 5,37 (s,b, 2H); 6,28 (s,b, 1H); 6,88 (s,b, 1H); 7,48 (s, 1H); 9,00 (s, 1H) ppm.

**Beispiel INT23**

**Ethyl-(5-nitro-pyridin-2-yl)-amine**

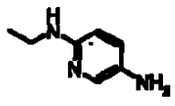


395 mg 2-Chloro-5-nitro-pyridine und 2,5 mL einer 1 M Lösung von Ethylamin in Tetrahydrofuran werden in 10 ml DMSO gelöst und 4 Stunden bei 50°C gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Essigsäureethylester versetzt und dreimal mit halb-gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet. Nach Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel werden 430 mg der Titelverbindung erhalten.

1H-NMR (DMSO-d6): δ = 1,17 (t, 3H); 3,40 (m, 2H); 6,53 (d, 1H); 8,00-8,23 (m, 2H); 8,91 (d, 1H) ppm.

**Beispiel INT24**

**N*2*-Ethyl-pyridine-2,5-diamine**

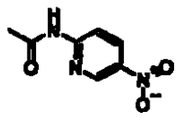


420 mg der unter Beispiel (INT23) beschriebenen Verbindung werden in 20 ml Ethanol gelöst und mit 120 mg Palladium auf Kohle (10 %ig) versetzt. Es wird 4 Stunden unter Wasserstoffatmosphäre bei Raumtemperatur gerührt. Nach Filtration über Kieselgur und Abkondensieren des Lösungsmittels am Rotationverdampfer werden 340 mg der Titelverbindung erhalten.

1H-NMR (DMSO-d6): δ = 1,09 (t, 3H); 3,11 (m, 2H); 4,25 (s, 2H); 5,43 (t, 1H); 6,25 (d, 1H); 6,81 (dd, 1H); 7,45 (d, 1H) ppm.

**Beispiel INT25**

**N-(5-Nitro-pyridin-2-yl)-acetamide**

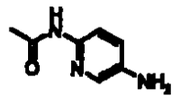


1,12 g 2-Amino-5-nitro-pyridine, 5,1 mL Triethylamin, und eine Spatelspitze DMAP werden in 20 mL Tetrahydrofuran gelöst. Es werden 0,86 mL Acetylchlorid zugegeben und es wird 24 Stunden unter Rückfluß gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Essigsäureethylester versetzt und dreimal mit halb-gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet. Nach Reinigung durch Chromatographie an Kieselge und ristallisation aus Ethanol werden 340 mg der Titelverbindung erhalten.

1H-NMR (DMSO-d6): δ = 2,17 (s, 3H); 8,28 (d, 1H); 8,59 (dd, 1H); 9,16 (d, 1H); 11,25 (s, 1H) ppm.

**Beispiel INT26**

**N*2*-Ethyl-pyridine-2,5-diamine**

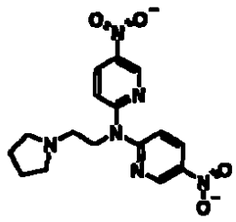


340 mg der unter Beispiel INT25) beschriebenen Verbindung werden in 50 ml Ethanol und 10 ml Dichlormethan gelöst und mit 120 mg Palladium auf Kohle (10 %ig) versetzt. Es wird 4 Stunden unter Wasserstoffatmosphäre bei Raumtemperatur gerührt. Nach Filtration über Kieselgur und Abkondensieren des Lösungsmittels am Rotationverdampfer werden 275 mg der Titelverbindung erhalten.

1H-NMR (DMSO-d6): δ = 2,00 (s, 3H); 5,14 (s, 2H); 6,95 (dd, 1H); 7,66 (d, 1H); 7,73 (d, 1H); 9,99 (s, 1H) ppm.

**Beispiel INT27**

**Bis-(5-nitro-pyridin-2-yl)-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amine**

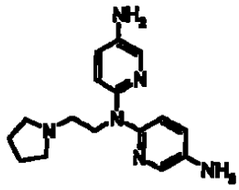


395 mg 2-Chloro-5-nitro-pyridine und 2,70 mg 2-Pyrrolidin-1-yl-ethylamine werden in 5 ml DMSO gelöst und 6 Stunden bei 100°C gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Dichlormethan versetzt und dreimal mit halb-gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet. Nach Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel werden 51 mg der Titelverbindung erhalten.

1H-NMR (DMSO-d6): δ = 1,59 (m, 4H); 2,43 (m, 4H); 2,75 (t, 2H); 4,42 (t, 2H); 7,56 (d, 2H); 8,48 (dd, 2H); 9,19 (d, 2H) ppm.

**Beispiel INT28**

**Bis-(5-amino-pyridin-2-yl)-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amine**

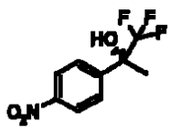


50 mg der unter Beispiel INT27) beschriebenen Verbindung werden in 10 ml Ethanol gelöst und mit 20 mg Palladium auf Kohle (10 %ig) versetzt. Es wird 4 Stunden unter Wasserstoffatmosphäre bei Raumtemperatur gerührt. Nach Filtration über Kieselgur und Abkondensieren des Lösungsmittels am Rotationverdampfer werden 41 mg der Titelverbindung erhalten.

1H-NMR (DMSO-d6): δ = 1,97 (m, 4H); 3,00-3,47 (m,b, 6H); 4,20 (t, 2H); 5,03 (s, 4H); 6,76 (d, 2H); 7,00 (dd, 2H); 7,77 (d, 2H) ppm.

**Beispiel INT29**

**rac-1,1,1-Trifluor-2-[4'-nitrophenyl]-propan-2-ol**

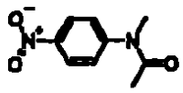


0,7 g 4-Nitroacetophenon werden in 9 mL THF gelöst und mit 3,2 mL (Trifluormethyl)-trimethylsilan und 9 mg Tetra-n-butylammoniumfluorid-trihydrat versetzt. Die Lösung wird 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird mit 16 mL verdünnter Salzsäure (9+1) versetzt. Nach Zusatz von 200 ml Wasser wird mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit konzentrierter Natriumbicarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Das erhaltene Öl wird in 40 mL Aceton aufgenommen, mit 6,1 mL Salzsäure versetzt und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man versetzt mit Natriumbicarbonatlösung und extrahiert mit Ethylacetat. Das nach Trocknung über Magnesiumsulfat und Verdampfen des Lösungsmittels erhaltene Produkt wird an Kieselgel gereinigt. Er werden 0,82 g der Titelverbindung als nahezu farblose Kristalle erhalten.

1H-NMR (DMSO-d6): δ=1.74 (s, 3H); 6.99 (s, 1H); 7.88 (d, 2H); 8.26 (d, 2H) ppm.

**Beispiel INT30**

**4'-Nitro-N-methyacetanilid**

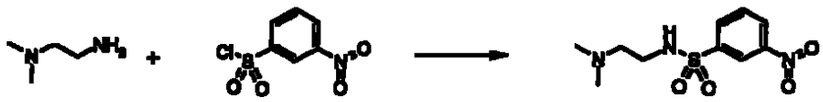


2,5 g N-(4-Nitro-phenyl)-acetamide werden in 50 mL warmen Aceton gelöst und mit 3 g Kaliumhydroxid und 3 g Methyliodid versetzt. Es wird 10 min am Rückfluß erhitzt. Der nach dem Verdampfen des Acetons verbleibende Rückstand wird in Wasser aufgenommen. Es wird mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Man erhält 2,4 g der Titelverbindung als gelbe Kristalle.

1H-NMR (CDCl3): δ=2.02 (s, 3H); 3.34 (s, 3H); 7.39 (d, 2H); 8.28 (d, 2H) ppm.

**Intermediat INT31**

**N-(2-Dimethylamino-ethyl)-3-nitro-benzenesulfonamide**

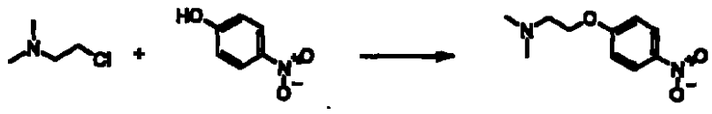


Eine Lösung von 3-Nitro-benzenesulfonyl chloride (1 Äquivalent) in Acetonitril wird bei 0°C zu einer Lösung von N*1*,N*1*-Dimethyl-ethane-1,2-diamine (2.2 Äquivalente) in Acetonitril getropft und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Man beendet die Reaktion durch Zugabe von Natronlauge (1N) und extrahiert dreimal mit 2-Methoxy-2-methyl-propane. Die vereinigten organischen Phasen werden am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit und säulenchromatographisch aufgereinigt. Man erhält die Titelverbindung in 43% Ausbeute.

1H-NMR (CDCl3, 300 MHz), (selected peaks) δ = 2.11 (s, 6H); 2.39 (m, 2H); 3.03 (m, 2H); 7.75 (t, 1H); 8.21 (dd, 1H); 8.42 (dd, 1H); 8.72 (m, 1H).

**Intermediat INT32**

**Dimethyl-[2-(4-nitro-phenoxy)-ethyl]-amine**



Eine Suspension von 10g 4-Nitrophenol, 11g (2-Chloro-ethyl)-dimethyl-amine und 27.1g Kaliumcarbonat in 200 ml Aceton wird 15 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Der Ansatz wird am Vakuum vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen. Man extrahiert dreimal mit je 200 mL Natronlauge (1N) und trocknet die vereinigten organischen Phasen über Natriumcarbonat, destilliert das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer ab und erhält die Titelverbindung in 50 % Ausbeute.

1H-NMR (CDCl3, 300 MHz), (selected peaks) δ = 2.35 (s, 6H); 2.78 (m, 2H); 4.16 (m, 2H); 6.97 (d, 2H); 8.19 (d, 2H).

**Intermediat INT33**

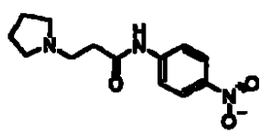
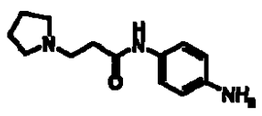
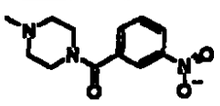
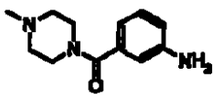
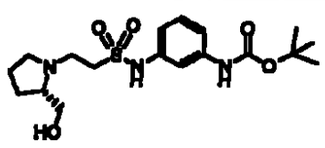
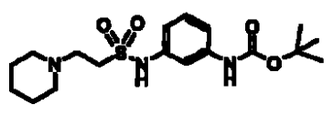
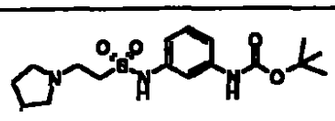
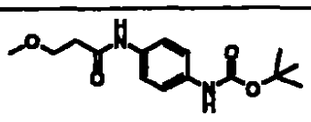
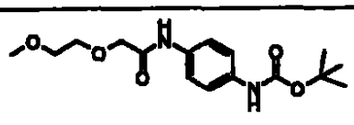
**4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-phenylamine**



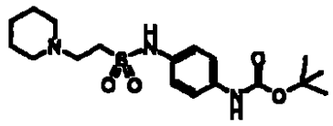
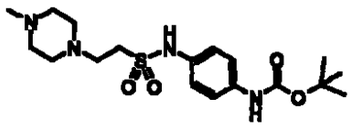
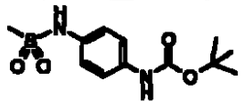
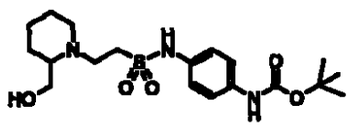
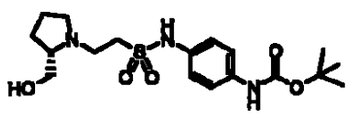
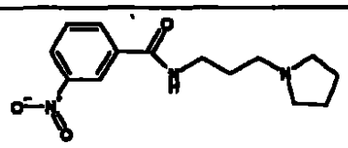
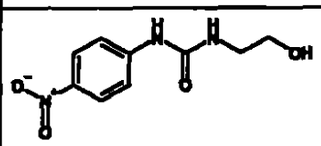
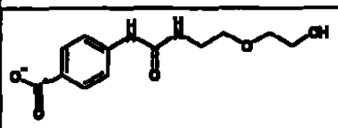
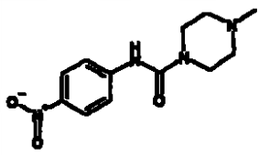
14.9g der unter Beispiel INT LW32) hergestellten Verbindung werden in 300 ml Methanol gelöst und mit 2g Palladium auf Kohle (10 %ig) versetzt und es wird unter Wasserstoffatmosphäre bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Wasserstoffaufnahme wird vom Katalysator abfiltriert und das Rohprodukt am Rotationsverdampfer vom Lösunsmittel befreit. Man erhält die Titelverbindung in quantitativer Ausbeute. Das Rohprodukt wird ohne weitere Aufreinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

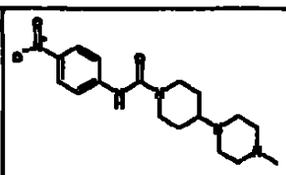
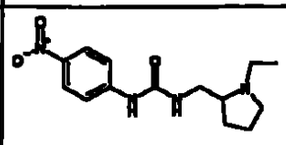
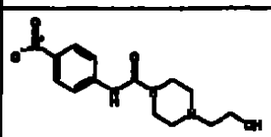
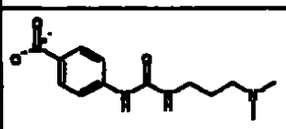
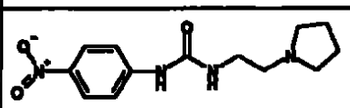
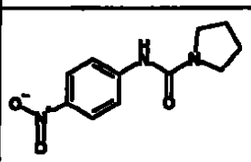
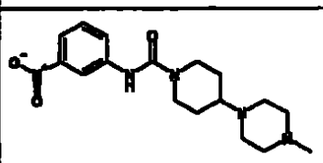
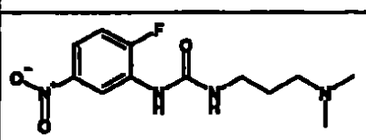
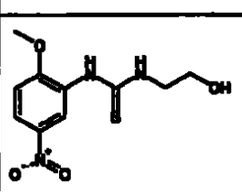
1H-NMR (CDCl3, 300 MHz), (selected peaks) δ = 2.35 (s, 6H); 2.70 (m, 2H); 4.00 (m, 2H); 6.63 (d, 2H); 6.79 (d, 2H).

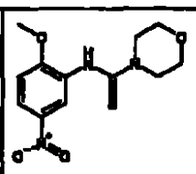
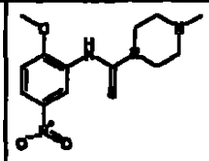
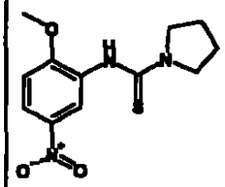
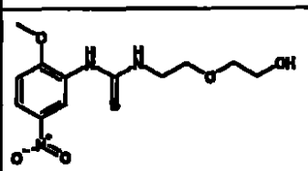
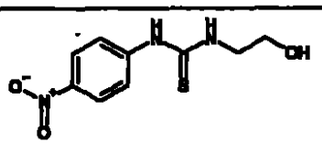
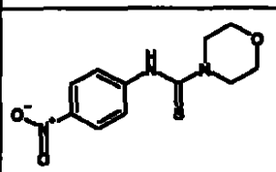
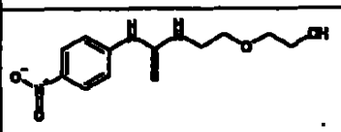
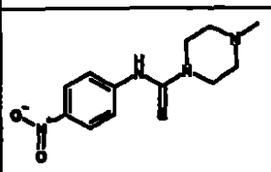
Die nachfolgenden Intermediate werden analog der oben beschriebenen Verfahren hergestellt.

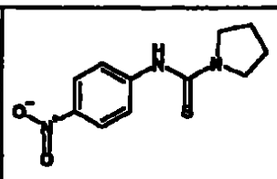
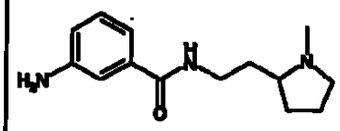
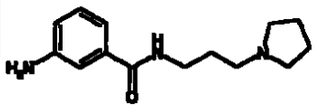
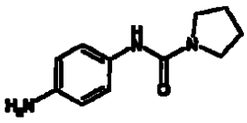
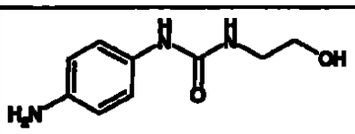
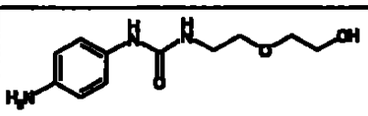
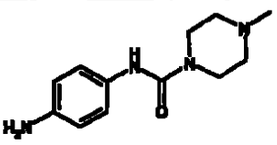
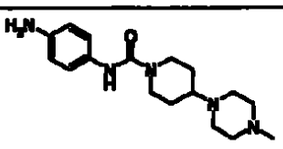
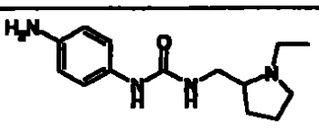
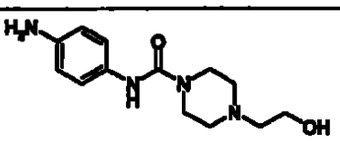
| Beispiel Nr. | Struktur | Molekular-gewicht | MS (ESI) $[M+1]^+$ | Synthese analog |
|---|---|---|---|---|
| INT34 |  | 263.299 | 264 | INT13 |
| INT35 |  | 233,32 | 234 | INT14 |
| INT36 |  | 249.272 | 250 | INT18 |
| INT37 |  | 219.289 | 220 | INT19 |
| INT38 |  | 399.513 | 400 | INT10 |
| INT39 |  | 383.514 | 384 | INT10 |
| INT40 |  | 369.486 | 370 | INT10 |
| INT41 |  | 294.354 | 295 | INT11 |
| INT42 |  | 324.38 | 325 | INT11 |

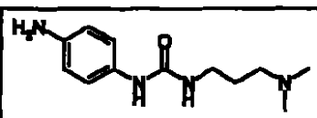
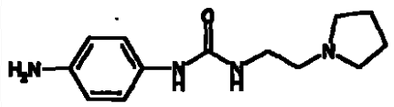
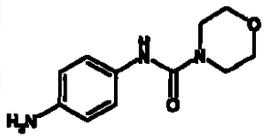
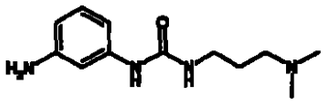
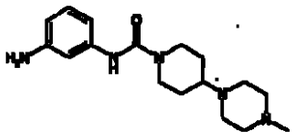
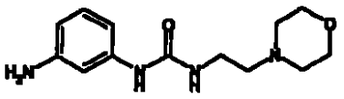
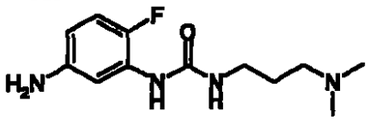
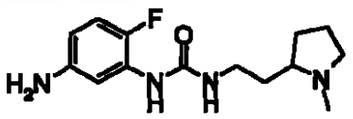
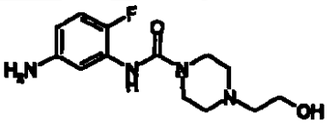
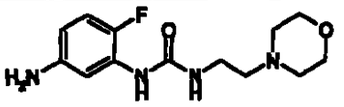
43

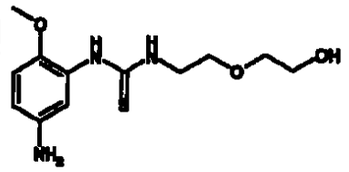
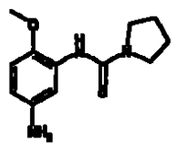
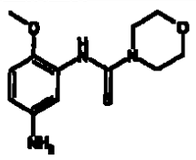
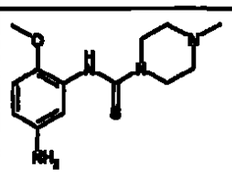
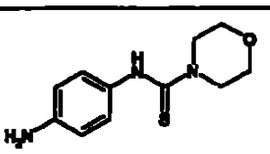
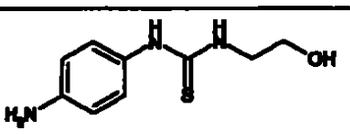
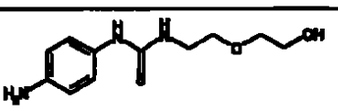
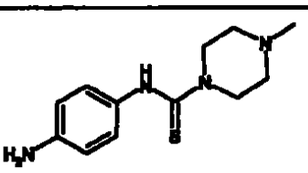
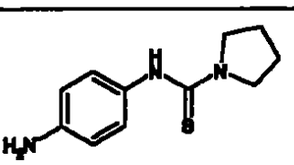
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| INT43 |  | 383.514 | 384 | INT10 |
| INT44 |  | 398.528 | 399 | INT10 |
| INT45 |  | 286.352 | 287 | INT9 |
| INT46 |  | 413.54 | 414 | INT10 |
| INT47 |  | 399.513 | 400 | INT10 |
| INT48 |  | 277.33 | 278 | INT20 |
| INT49 |  | 225.203 | 226 | INT20 |
| INT50 |  | 269.255 | 270 | INT20 |
| INT51 |  | 264.283 | 265 | INT20 |

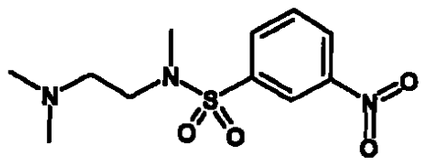
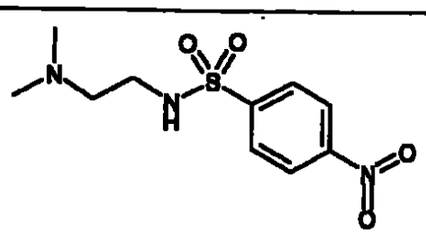
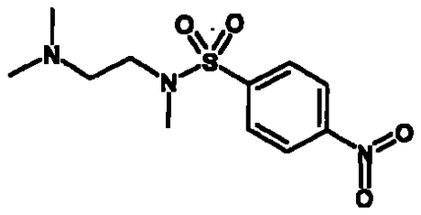
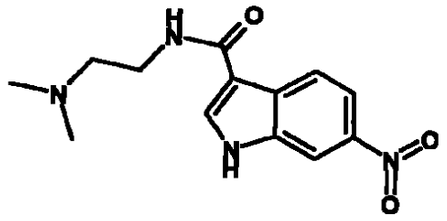
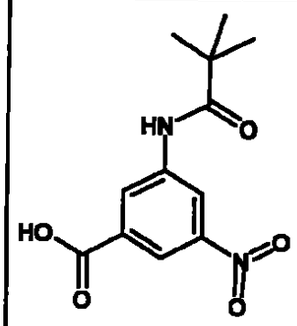
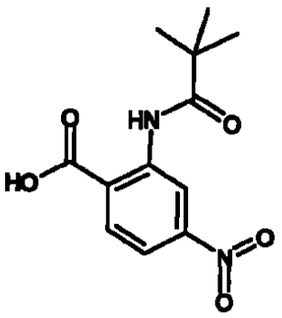
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| INT52 |  | 347.417 | 348 | INT20 |
| INT53 |  | 292.337 | 293 | INT20 |
| INT54 |  | 294.309 | 295 | INT20 |
| INT55 |  | 266.299 | 267 | INT20 |
| INT56 |  | 278.31 | 279 | INT20 |
| INT57 |  | 235.24 | 236 | INT20 |
| INT58 |  | 347.42 | 348 | INT20 |
| INT59 |  | 284.49 | 285 | INT20 |
| INT60 |  | 271.30 | 272 | INT20 |

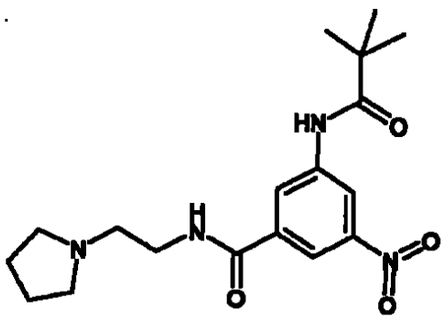
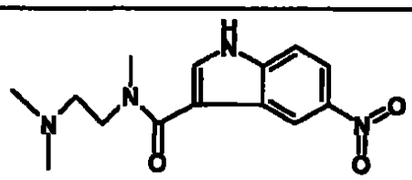
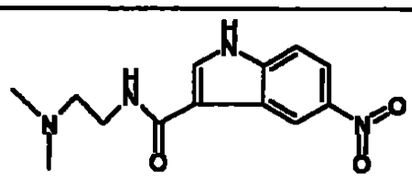
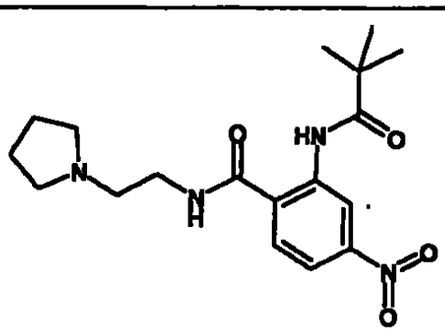
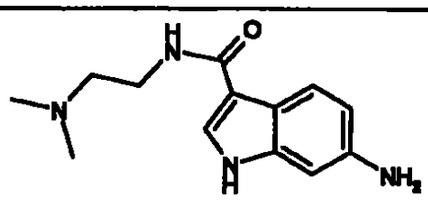
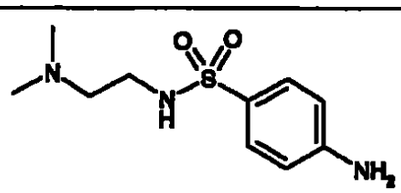
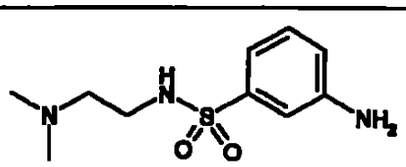
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| INT61 |  | 297.34 | 298 | INT20 |
| INT62 |  | 310.38 | 311 | INT20 |
| INT63 |  | 281.34 | 282 | INT20 |
| INT64 |  | 315.35 | 316 | INT20 |
| INT65 |  | 241.47 | 242 | INT20 |
| INT66 |  | 267.31 | 268 | INT20 |
| INT67 |  | 285.32 | 286 | INT20 |
| INT68 |  | 280.37 | 281 | INT20 |

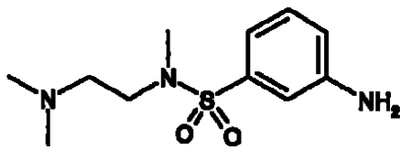
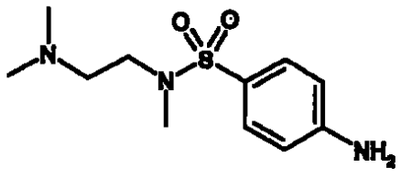
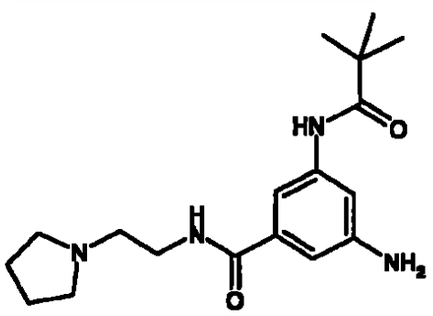
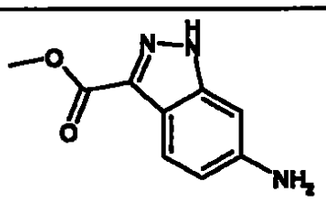
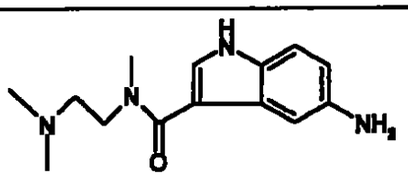
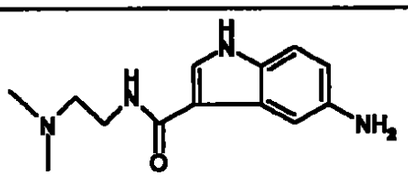
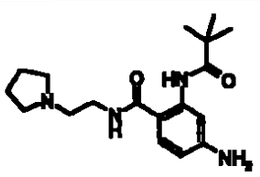
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| INT69 |  | 251.31 | 252 | INT20 |
| INT70 |  | 247.34 | 248 | INT21 |
| INT71 |  | 247.34 | 248 | INT21 |
| INT72 |  | 205.26 | 206 | INT21 |
| INT73 |  | 195.221 | 196 | INT21 |
| INT74 |  | 239.273 | 240 | INT21 |
| INT75 |  | 234.301 | 235 | INT21 |
| INT76 |  | 317.434 | 318 | INT21 |
| INT77 |  | 262.355 | 263 | INT21 |
| INT78 |  | 264.327 | 265 | INT21 |

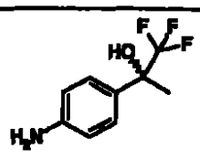
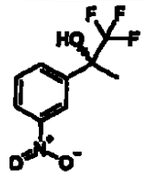
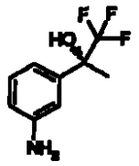
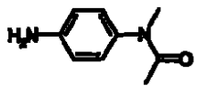
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| INT79 |  | 236.317 | 237 | INT21 |
| INT80 |  | 248.328 | 249 | INT21 |
| INT81 |  | 221.26 | 222 | INT21 |
| INT82 |  | 236.317 | 237 | INT21 |
| INT83 |  | 317.434 | 318 | INT21 |
| INT84 |  | 264.33 | 265 | INT21 |
| INT85 |  | 254.307 | 255 | INT21 |
| INT86 |  | 280.345 | 281 | INT21 |
| INT87 |  | 282.317 | 283 | INT21 |
| INT88 |  | 282.32 | 283 | INT21 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| INT89 |  | 285.37 | 286 | INT21 |
| INT90 |  | 251.35 | 252 | INT21 |
| INT91 |  | 267.35 | 268 | INT21 |
| INT92 |  | 280.39 | 281 | INT21 |
| INT93 |  | 237.33 | 238 | INT21 |
| INT94 |  | 211.29 | 212 | INT21 |
| INT95 |  | 255.34 | 256 | INT21 |
| INT96 |  | 250.37 | 251 | INT21 |
| INT97 |  | 221.33 | 222 | INT21 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| INT98 |  | 287.34 | 288 | INT31 |
| INT99 |  | 273.31 | 274 | INT31 |
| INT100 |  | 287.34 | 288 | INT31 |
| INT101 |  | | 277 | 167 |
| INT102 |  | | 267 | 167 |
| INT103 |  | | 267 | 167 |

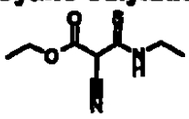
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| INT104 |  | | 383 | 167 |
| INT105 |  | | 291 | 167 |
| INT106 |  | | 277 | 167 |
| INT107 |  | | 383 | 167 |
| INT108 |  | | 247 | INT8 |
| INT109 |  | | 244 | INT8 |
| INT110 |  | | 244 | INT8 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| INT111 |  | | 258 | INT8 |
| INT112 |  | | 258 | INT8 |
| INT113 |  | | 333 | INT8 |
| INT114 |  | | 192 | INT8 |
| INT115 |  | | 261 | INT8 |
| INT116 |  | | 247 | INT8 |
| INT117 |  | | 333 | INT8 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| INT118 |  | 205,181 | 206 | INT4 |
| INT119 |  | 235,164 | 236 | INT29 |
| INT120 |  | 205,181 | 206 | INT4 |
| INT121 |  | 164.208 | 165 | INT4 |

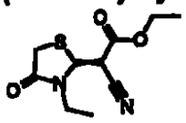
Folgende Intermediate sind schon in der Patentanmeldung PCT/EP03/04450 offenbart und werden in der vorliegenden Anmeldung nicht beansprucht.

**Beispiel INT122)**
**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.
Molmasse = 200.261; MS (ESI): [M+1]+ = 201.

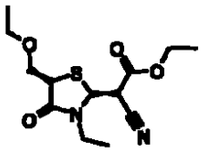
**Beispiel INT123)**
**(E oder Z)-Cyano-(3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-2-yliden)-essigsäureethylester**



7,82 g der unter **Beispiel INT122)** 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 ($CDCl_3$): $\delta$ = 1,36 (6H); 3,70 (2H); 4,32 (4H) ppm.

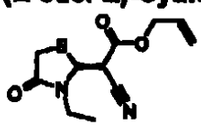
**Beispiel INT124)**
**(E oder Z)-Cyano-(5-(E/Z)-ethoxymethylen-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-2-yliden)-essigsäureethylester**



Eine Mischung aus 1,54 g der unter **Beispiel INT123)** 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.

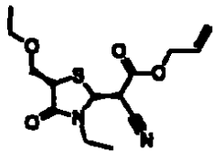
$^1$H-NMR ($CDCl_3$): $\delta$ =1,38 (9H); 4,20-4,40 (6H); 7,72 (1H) ppm.

**Beispiel INT125)**
**(E oder Z)-Cyano-(3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-2-yliden)-essigsäureallylester**



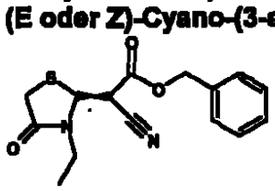
Zu einer Suspension von 12,8 g Natriumhydrid (60 %ig) in 200 ml Dimethylformamid wird bei 0°C eine Lösung von 37,6 mL Cyanessigsäureallylester in 60 ml Dimethylformamid addiert. Man rührt 10 Minuten bei 0°C nach und addiert dann eine Lösung von 28,0 mL Ethylisothiocyanat in 60 ml Dimethylformamid. Anschließend wird 2 Stunden bei 25°C nachgerührt. Dann addiert man bei 0°C eine Lösung von 32 mL Bromacetylchlorid in 60 mL Dimethylformamid und rührt 15 Stunden bei 25°C nach. Anschließend wird das Reaktionsgemisch auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen. Man extrahiert mit Essigsäureethylester, 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 33,9 g Produkt.
1H-NMR ($CDCl_3$): □ = 1,23 (3H); 4,11 (2H); 4,71 (2H); 5,25 (1H); 5,37 (1H); 5,90-6,04 (1H) ppm.

**Beispiel INT126)**
**(E oder Z)-Cyano-(5-(E/Z)-ethoxymethylen-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-2-yliden)-essigsäureallylester**



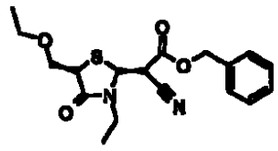
Analog zu **Beispiel INT124)** werden aus 12,8 g der unter **Beispiel INT125)** beschriebenen Verbindung, 20,9 ml Triethylorthoformiat und 29,4 ml Essigsäureanhydrid 14,8 g Produkt erhalten.
1H-NMR ($CDCl_3$): □ = 1,32-1,45 (6H); 4,23 (2H); 4,38 (2H); 4,73 (2H); 5,29 (1H); 5,41 (1H), 5,92-6.05 (1H); 7,72 (1H) ppm.

**Beispiel INT127)**
**(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 ($CDCl_3$): □ = 1,35 (3H); 3,70 (2H); 4,30 (2H); 5,31 (2H), 7,30-7,48 (5H) ppm.

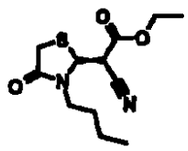
**Beispiel INT128)**
**(E oder Z)-Cyano-(5-(E/Z)-ethoxymethylen-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-2-yliden)-essigsäurebenzylester**



Analog zu **Beispiel INT124)** werden aus 11 g der unter **Beispiel INT127)** beschriebenen Verbindung, 1,49 ml Triethylorthoformiat und 2,1 ml Essigsäureanhydrid 1,26 g Produkt erhalten.
1H-NMR ($CDCl_3$): □ = 1,30-1,45 (6H); 4,25 (2H); 4,38 (2H); 5,29 (2H); 7,30-7,48 (5H), 7,72 (1H) ppm.

**Beispiel INT129)**

**[3-Butyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-cyano-acetic acid ethyl ester**

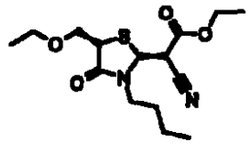


Analog der oben beschriebenen Verfahren läßt sich das Produkt erhalten.

1H-NMR (DMSO-d6): δ =0,90 (t, 3H); 1,25 (t, 3H); 1,32 (m, 2H); 1,59 (m, 2H); 3,97 (s, 2H); 4,15 (t, 2H); 4,22 (q, 2H) ppm.

**Beispiel INT130)**

**[3-Butyl-5-[1-ethoxy-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-cyano-acetic acid ethyl ester**

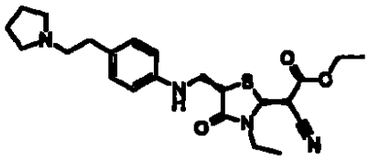


Analog zu **Beispiel INT124)** läßt sich das Produkt aus **Beispiel INT129)** erhalten.

1H-NMR (DMSO-d6): δ = 0,90 (t, 3H); 1,20-1,40 (m, 8H); 1,61 (m, 2H); 4,15 (t, 2H); 4,23 (q, 2H); 4,39 (q, 2H) ppm.

**Beispiel INT131**

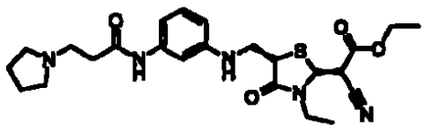
**(E oder Z )-Cyano-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-{[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-phenylamino]-methylene}-thiazolidin-2-ylidene)-acetic acid ethyl ester**



3,43 g der unter Beispiel INT4) beschriebenen Verbindung werden in 60 ml Ethanol gelöst. Es werden 4,11 g der unter Beispiel INT124) beschriebenen Verbindung zugegeben und 15 Stunden unter Rückfluß gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsmischung filtriert und der Feststoff aus Ethanol umkristallisiert. Man erhält 4,95 g der Titelverbindung als pH abhängiges 5-(E/Z)-Isomerengemisch.

1H-NMR (DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1,16-1,33 (m, 6H); 1,59-1,75 (m, 4H); 2,38-2,50 (m, 4H); 2,59 (t, 2H); 2,69 (t, 2H); 4,13-4,31 (m, 4H); 7,10-7,29 (m, 4H); 8,19 (s, 1H); 10,53 (s, 1H) ppm.

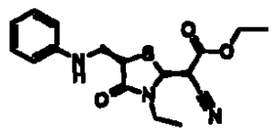
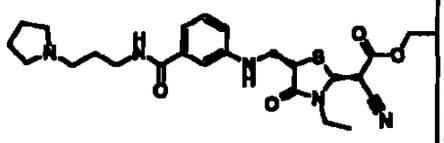
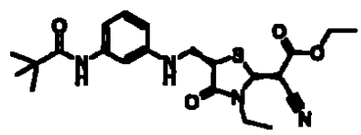
**Beispiel INT132**
**(E oder Z )-Cyano-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-{[3-(3-pyrrolidin-1-yl-propionylamino)-phenylamino]-methylene}-thiazolidin-2-ylidene)-acetic acid ethyl ester**

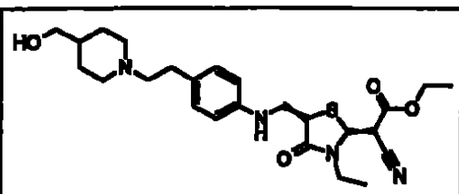
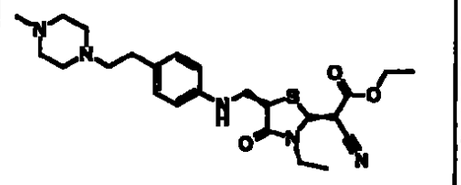
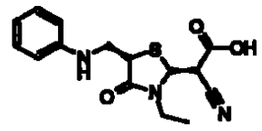


3,0 g der unter Beispiel INT17) beschriebenen Verbindung werden in 50 ml Ethanol gelöst. Es werden 3,82 g der unter Beispiel INT124) beschriebenen Verbindung zugegeben und 4 Stunden unter Rückfluß gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abkondensiert. Nach Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel werden 5,3 g der Titelverbindung als pH abhängiges 5-(E/Z)-Isomerengemisch erhalten.

1H-NMR (DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,18-1,34 (m; 6H); 1,62-1,78 (m, 4H); 2,48-2,62 (m, 6H); 2,78 (t, 2H); 4,16-4,32 (m, 4H); 6,99 (d, 1H); 7,18 (d, 1H); 7,29 (t, 1H); 7,75 (s, 1H); 8,10 (s, 1H); 10,19 (s, 1H); 10,60 (s, 1H) ppm.

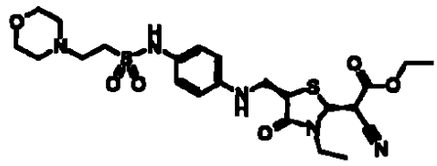
Die nachfolgenden Verbindungen wurden analog der oben beschriebenen Verfahren hergestellt.

| Beispiel Nr. | Struktur und Name | $^1$H-NMR | Mol. Gewicht / MS (ESI) $[M+1]^+$ | Edukt / Synthese analog |
|---|---|---|---|---|
| INT133 |  (E oder Z )-Cyano-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylene-thiazolidin-2-ylidene)-acetic acid ethyl ester | 1,18-1,31 (m, 6H); 4,15-4,31 (m, 4H); 7,10 (m, 1H); 7,28-7,41 (m, 4H); 8,20 (d, 1H); 10,52 (d, 1H) ppm. | MW: 343.41 MS (ESI) $[M+1]^+$: 344 | INT124 / INT132 |
| INT134 |  (E oder Z )-Cyano-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-[[3-(3-pyrrolidin-1-yl-propylcarbamoyl)-phenylamino]-methylene]-thiazolidin-2-ylidene)-acetic acid ethyl ester | 1,15-1,32 (m, 6H); 1,61-1,75 (m, 6H); 2,38-2,49 (m, 6H); 3,18-3,33 (m, 2H); 4,18 (q, 2H); 4,23 (q, 2H); 7,29 (d, 1H); 7,38 (t, 1H); 7,48 (d, 1H); 7,61 (s, 1H); 8,36 (s, 1H); 8,58 (t, 1H); 10,61 (s, 1H) ppm. | MW: 497.62 MS (ESI) $[M+1]^+$: 498 | INT124 / INT132 |
| INT135 |  (E oder Z )-Cyano-(5-(E/Z)-[[3-(2,2-dimethyl-propionylamino)-phenylamino]-methylene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-2-ylidene)-acetic acid ethyl ester | 1,16-1,33 (m, 15H); 4,17-4,32 (m, 4H); 6,97 (d, 1H); 7,27 (t, 1H); 7,38 (d, 1H); 7,75 (s, 1H); 8,13 (s, 1H); 9,26 (s, 1H); 10,65 (s, 1H) ppm. | MW: 442.54 MS (ESI) $[M+1]^+$: 443 | INT124 / INT132 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| INT136 |  (E oder Z )-Cyano-[3-ethyl-5-(E/Z)-({4-[2-(4-hydroxymethyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-phenylamino}-methylene)-4-oxo-thiazolidin-2-ylidene]-acetic acid ethyl ester | 1,00-1,38 (m, 9H); 1,63 (d, 2H); 1,90 (t, 2H); 2,39-2,48 (m, 2H); 2,62-2,75 (m, 2H); 2,85-2,98 (m, 2H); 3,23 (t, 2H); 4,15-4,30 (m, 4H); 4,40 (t, 1H); 7,12-7,29 (m, 4H); 8,18 (s, 1H); 10,50 (s, 1H) ppm. | MW: 484.62<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 485 | INT124 / INT132 |
| INT137 |  (E oder Z )-Cyano-[3-ethyl-5-(E/Z)-({4-[2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-ethyl]-phenylamino}-methylene)-4-oxo-thiazolidin-2-ylidene]-acetic acid ethyl ester | 1,17-1,31 (m, 6H); 2,15 (s, 3H); 2,20-2,49 (m, 10H); 2,68 (t, 2H); 4,16-4,32 (m, 4H); 7,15-7,31 (m, 4H); 8,18 (s, 1H); 10,50 (s, 1H) ppm. | MW: 469.61<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 470 | INT124 / INT132 |
| INT138 |  | | MW: 315.35<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 316 | INT133 / 142 |

Die nachfolgenden Beispiele beschreiben die Herstellung von erfindungsgemäßen Verbindungen, ohne diese auf diese Beispiele zu beschränken. Diese Verbindungen können auch als Zwischensubstanzen zu Herstellung von erfindungsgemäßen Substanzen der allgemeinen Formel (I) benutzt werden. Hierbei werden die Ester in die freien Säuren gespalten. Es ist aufgefallen, dass die Verbindungen, die einen Allylester aufweisen, sich besser in die freie Säure spalten lassen als Ethylester.

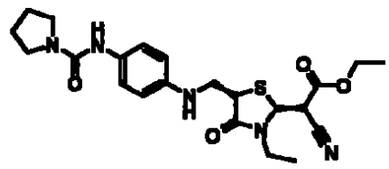
**Beispiel 1**
**(E oder Z )-Cyano-(3-ethyl-5-(E/Z)-[[4-(2-morpholin-4-yl-ethanesulfonylamino)-phenylamino]-methylene)-4-oxo-thiazolidin-2-ylidene)-acetic acid ethyl ester**



58 mg der unter Beispiel INT10) beschriebenen Verbindung werden in 2 mL Dichlormethan gelöst, mit 5 mL Trifluoressigsäure versetzt und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird am Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand wird in 3 ml Ethanol gelöst. Es werden 0,7 mL Triethylamin und 36 mg der unter Beispiel INT124) beschriebenen Verbindung zugegeben und 3 Stunden unter Rückfluß gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abkondensiert. Nach Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel werden 55 mg der Titelverbindung als pH abhängiges 5-(E/Z)-Isomerengemisch erhalten.

1H-NMR (DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1,15-1,31 (m, 6H); 2,30 (m, 4H); 2,66 (t, 2H); 3,22 (t, 2H); 3,50 (m, 4H); 4,14-4,31 (m, 4H); 7,19 (d, 2H); 7,29 (d, 2H); 8,18 (s, 1H); 9,50-10,75 (b, 2H) ppm.

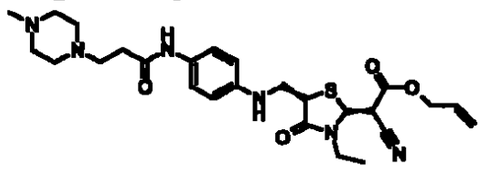
**Beispiel 2**
**(E oder Z)-Cyano-[3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-({4-[(pyrrolidine-1-carbonyl)-amino]-phenylamino}-methylene)-thiazolidin-2-ylidene]-acetic acid ethyl ester**



205 mg der unter Beispiel INT21) beschriebenen Verbindung werden in 10 ml Ethanol gelöst. Es werden 100 mg der unter Beispiel INT124) beschriebenen Verbindung zugegeben und 15 Stunden unter Rückfluß gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsmischung filtriert und der Feststoff aus Ethanol umkristallisiert. Man erhält 118 mg der Titelverbindung als pH abhängiges 5-(E/Z)-Isomerengemisch.

1H-NMR (DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.21 (m, 6H), 1.81 (m, 4H), 3.32 (m, 4H), 4.20 (m, 2H), 7.18 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 8.12 (s, 1H) ppm.

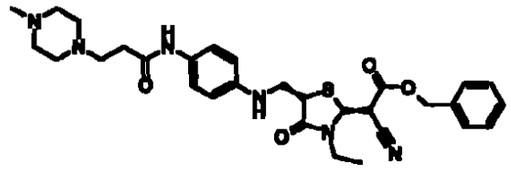
**Beispiel 3**
**(E oder Z)-Cyano-(3-ethyl-5-(E/Z-({4-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propionylamino]-phenylamino}-methylen)-4-oxo-thiazolidin-2-yliden)-essigsäureallylester**



1 g der unter Beispiel INT126) beschriebenen Verbindung und 0,93 g der unter Beispiel INT14) beschriebenen Verbindung werden in 20 mL Ethanol für 15 h bei 100°C gerührt. Die Reaktionsmischung wird am Rotationsverdampfer zur Trockene eingeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wird durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Es werden 1,6 g der Titelverbindung als pH abhängiges 5-(E/Z)-Isomerengemisch erhalten.

1H-NMR (DMSO-d6, Hauptisomer): δ = 1,25 (3H); 2,12 (3H); 2,21-2,55 (10 H) 2,60 (2H); 4,23 (2H); 4,70 (2H); 5,25 (1H); 5,88 (1H); 5,90-6,06 (1H); 7,27 (2H); 7,55 (2H); 8,16 (1H); ppm.

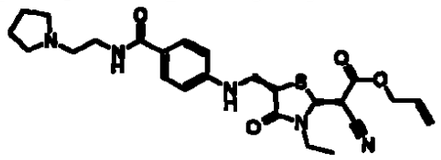
**Beispiel 4**
**(E oder Z)-Cyano-(3-ethyl-5-(E/Z-({4-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propionylamino]-phenylamino}-methylen)-4-oxo-thiazolidin-2-yliden)-essigsäurebenzylester**



In Analogie zu Beispiel 3) werden 7,4, g der Titelverbindung durch Umsetzung von 5 g der in Beispiel INT128) und 4 g der in Beispiel INT14) beschriebenen Verbindung in 100 mL Ethanol erhalten.

1H-NMR (DMSO-d6, Hauptisomer): δ = 1,23 (3H); 2,16 (3H); 2,22-2,57 (10 H) 2,61 (2H); 4,23 (2H); 5,28 (2H); 7,26 (2H); 7,31-7,48 (5H); 7,58 (2H); 8,16 (1H); ppm.

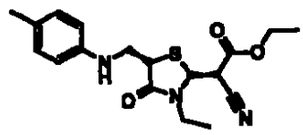
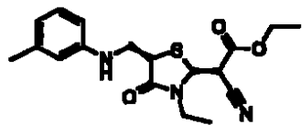
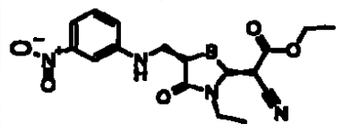
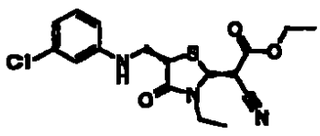
**Beispiel 5**
**(E oder Z)-Cyano-(3-ethyl-5-(E/Z) -{[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethylcarbamoyl)-phenylamino]-methylen}-4-oxo-thiazolidin-2-yliden)-essigsäureallylester**

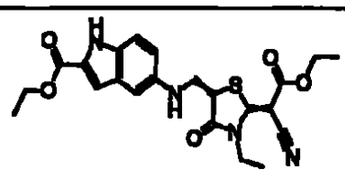
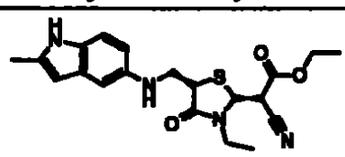
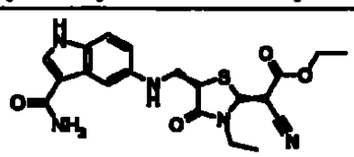
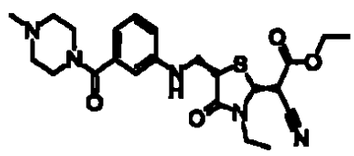


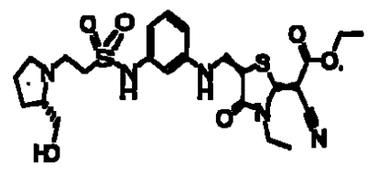
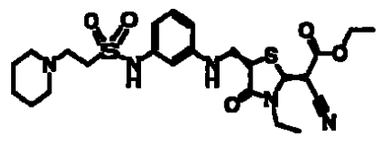
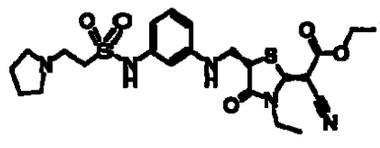
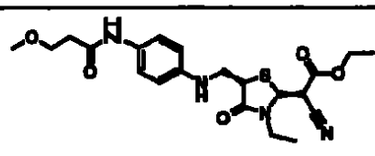
12,2 g der unter Beispiel 50) beschriebenen Verbindung, 5,5 ml Triethylamin und 12,8 g TBTU werden in 150 ml DMF vorgelegt und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. 4,5 g N-(2-Aminoethyl)-pyrrolidin werden zugegeben und es wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Natriumchloridlösung versetzt und mit einem Dichlormethan/Methanol-Gemisch extrahiert. Nach Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel werden 13,2 g der Titelverbindung als pH abhängiges 5-(E/Z)-Isomerengemisch erhalten.

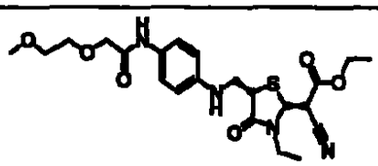
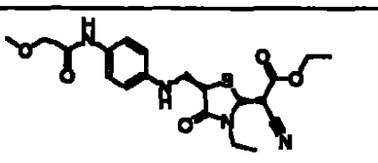
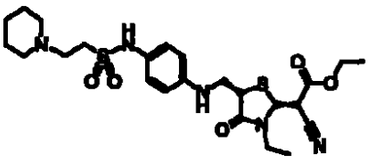
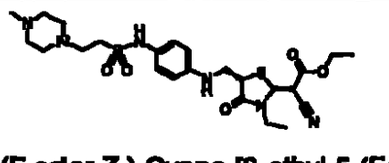
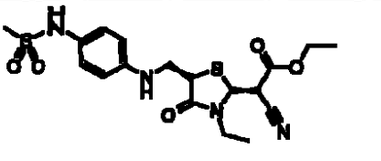
1H-NMR (DMSO-d6, Hauptisomer): δ = 1,23 (3H); 1,75-2,33 (4H); 2,90-3,13 (4H); 3,52 (2H); 4,23 (2H); 4,72 (2H); 5,26 (1H), 5,89 (1H); 5,91-6,07 (1H); 7,40 (2H); 7,90 (2H); 8,25 (1H); 8,69 (1H); ppm.

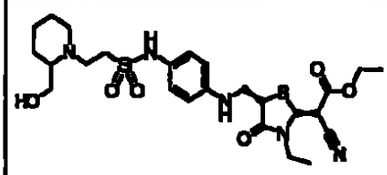
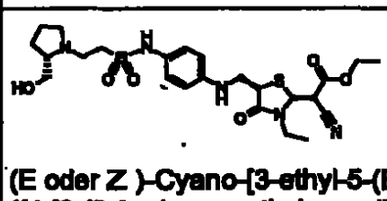
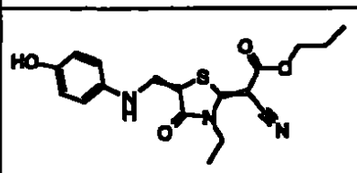
Die nachfolgenden Verbindungen werden analog der oben beschriebenen Verfahren hergestellt.

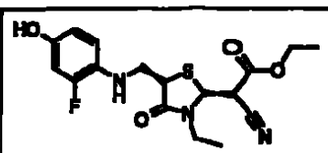
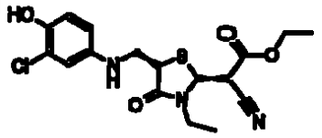
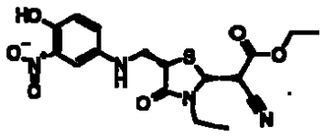
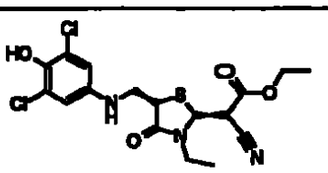
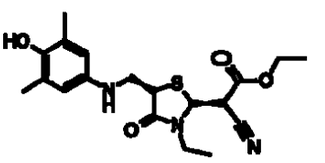
| Beispiel Nr. | Struktur und Name | $^1$H-NMR | Mol. Gewicht / MS (ESI) $[M+1]^+$ | Edukt / Synthese analog |
|---|---|---|---|---|
| 6 |  (E oder Z)-Cyano-[3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-(p-tolylamino-methylene)-thiazolidin-2-ylidene]-acetic acid ethyl ester | 1,16-1,32 (m, 6H); 2,27 (s, 3H); 4,15-4,31 (m, 4H); 7,17 (d, 2H); 7,21 (d, 2H); 8,16 (s, 1H); 10.50 (s, 1H) ppm. | MW: 357.43 MS (ESI) $[M+1]^+$: 358 | INT124 / INT131 |
| 7 |  (E oder Z)-Cyano-[3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-(m-tolylamino-methylene)-thiazolidin-2-ylidene]-acetic acid ethyl ester | 1,20-1,31 (m, 6H); 2,30 (s, 3H); 4,20-4,29 (m, 4H); 6,92 (d, 1H); 7,10 (d, 1H); 7,16 (s, 1H); 7,25 (t, 1H); 8,20 (s, 1H); 10.50 (s, 1H) ppm. | MW: 357.43 MS (ESI) $[M+1]^+$: 358 | INT124 / INT131 |
| 8 |  (E oder Z)-Cyano-[3-ethyl-5-(E/Z)-[(3-nitro-phenylamino)-methylene]-4-oxo-thiazolidin-2-ylidene]-acetic acid ethyl ester | 1,18-1,32 (m, 6H); 4,17-4,31 (m, 4H); 7,61 (t, 1H); 7,81 (d, 1H); 7,88 (d, 1H); 8,13 (s, 1H); 8,32 (s, 1H); 10.70 (s, 1H) ppm. | MW: 388.40 MS (ESI) $[M+1]^+$: 389 | INT124 / INT131 |
| 9 |  (E oder Z)-(5-(E/Z)-[(3-Chloro-phenylamino)-methylene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-2-ylidene)-cyano-acetic acid ethyl ester | 1,16-1,30 (m, 6H); 4,18 (q, 2H); 4,23 (q, 2H); 7,00 (d, 1H); 7,08 (d, 1H); 7,12 (s, 1H); 7,28 (t, 1H); 8,28 (s, 1H); 10.51 (s, 1H) ppm. | MW: 377.85 MS (ESI) $[M+1]^+$: | INT124 / INT131 |

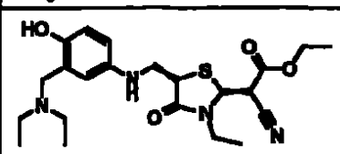
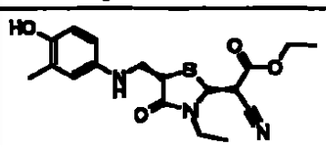
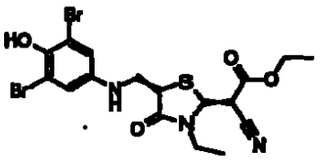
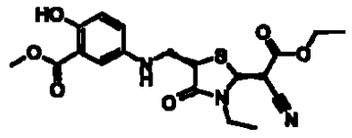
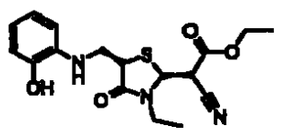
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 10 |  5-[[2-((E oder Z )-Cyano-ethoxycarbonyl-methylene)-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-5-(E/Z)-ylidenemethyl]-amino}-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester | 1,16-1,30 (m, 6H); 1,35 (t, 3H); 4,17-4,30 (m, 4H); 4,35 (q, 2H); 7,12 (s, 1H); 7,28 (d, 1H); 7,45 (d, 1H); 7,58 (s, 1H); 8,20 (s, 1H); 10,61 (s, 1H); 11,93 (s, 1H) ppm. | MW: 454.51 MS (ESI) $[M+1]^+$: 455 | INT124 / INT131 |
| 11 |  (E oder Z )-Cyano-{3-ethyl-5-(E/Z)-[(2-methyl-1H-indol-5-ylamino)-methylene]-4-oxo-thiazolidin-2-ylidene}-acetic acid ethyl ester | 1,13-1,34 (m, 6H); 2,38 (s, 3H); 4,12-4,32 (m, 4H); 6,12 (s, 1H); 6,96 (d, 1H); 7,25 (d, 1H); 7,33 (s, 1H); 8,15 (s, 1H); 10,66 (s, 1H); 11,98 (s, 1H) ppm. | MW: 396.47 MS (ESI) $[M+1]^+$: 397 | INT124 / INT131 |
| 12 |  (E oder Z )-{5-(E/Z)-[(3-Carbamoyl-1H-indol-5-ylamino)-methylene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-2-ylidene}-cyano-acetic acid ethyl ester | 1,16-1,34 (m, 6H); 4,15-4,32 (m, 4H); 6,89 (s, 1H); 7,18 (d, 1H); 7,35-7,52 (m, 2H); 8,00-8,10 (m, 2H); 8,20 (d, 1H); 10,75 (d, 1H); 11,60 (s, 1H) ppm. | MW: 425.47 MS (ESI) $[M+1]^+$: 426 | INT124 / INT131 |
| 13 |  (E oder Z )-Cyano-(3-ethyl-5-(E/Z)-{[3-(4-methyl-piperazine-1-carbonyl)-phenylamino]-methylene}-4-oxo-thiazolidin-2-ylidene)-acetic acid ethyl ester | 1,17-1,34 (m, 6H); 2,20 (s, 3H); 2,23-2,42 (m, 4H); 3,61 (s, 1H); 4,15-4,32 (m, 2H); 7,01-7,10 (m, 1H); 7,31 (s, 1H); 7,47-7,36 (m, 2H); 8,25 (s, 1H); 10.57 (s, 1H) ppm. | MW: 469.56 MS (ESI) $[M+1]^+$: 470 | INT124 / 1 |

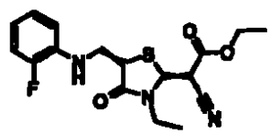
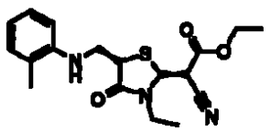
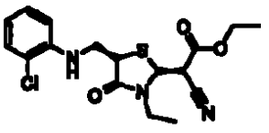
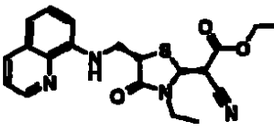
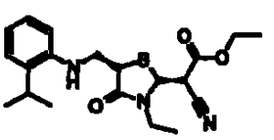
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 14 |  (E oder Z )-Cyano-[3-ethyl-5-(E/Z)-({3-[2-(2-hydroxymethyl-pyrrolidin-1-yl)-ethanesulfonylamino]-phenylamino}-methylene)-4-oxo-thiazolidin-2-ylidene]-acetic acid ethyl ester | 1,14-1,32 (m, 6H); 1,44-1,90 (m,b, 5H); 2,50-3,50 (m,b, 9H); 4,12-4,31 (m, 4H); 6,91 (d, 1H); 7,09 (d, 1H); 7,18 (s, 1H); 7,31 (t, 1H); 8,12 (d, 1H); 9,91 (s, 1H); 10.62 (d, 1H) ppm. | MW: 549.67 MS (ESI) $[M+1]^+$: 550 | INT12 4 / 1 |
| 15 |  (E oder Z )-Cyano-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-{[3-(2-piperidin-1-yl-ethanesulfonylamino)-phenylamino]-methylene}-thiazolidin-2-ylidene)-acetic acid ethyl ester | 1,15-1,53 (m, 12H); 2,25-2,50 (m, 6H); 2,68-2,85 (m, 2H); 4,18-4,31 (m,4H); 6,92 (d, 1H); 7,08 (d, 1H); 7,17 (s, 1H); 7,31 (t, 1H); 8,12 (d, 1H); 10,01 (s, 1H); 10.62 (d, 1H) ppm. | MW: 533.67 MS (ESI) $[M+1]^+$: 534 | INT12 4 / 1 |
| 16 |  (E oder Z )-Cyano-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-{[3-(2-pyrrolidin-1-yl-ethanesulfonylamino)-phenylamino]-methylene}-thiazolidin-2-ylidene)-acetic acid ethyl ester | 1,15-1,31 (m, 6H); 1,52-1,68 (m, 4H); 2,27-2,89 (m, 4H); 2,76 (t, 2H); 3,29 (t, 2H); 4,15-4,31 (m,4H); 6,90 (d, 1H); 7,01 (d, 1H); 7,12 (s, 1H); 7,29 (t, 1H); 8,14 (s, 1H); 10.10-10,90 (b, 2H) ppm. | MW: 556.11 MS (ESI) $[M+1]^+$: 557 | INT12 4 / 1 |
| 17 |  (E oder Z )-Cyano-(3-ethyl-5-(E/Z)-{[4-(3-methoxy-propionylamino)-phenylamino]-methylene}-4-oxo-thiazolidin-2-ylidene)-acetic acid ethyl ester | 1,15-1,34 (m, 6H); 2,55 (t, 2H); 3,24 (s, 3H); 3,61 (t, 2H); 4,14-4,32 (m, 4H); 7,27 (d, 2H); 7,60 (d, 2H); 8,14 (s, 1H); 9,96 (s, 1H); 10.53 (s, 1H) ppm. | MW: 444.51 MS (ESI) $[M+1]^+$: 445 | INT12 4 / 1 |

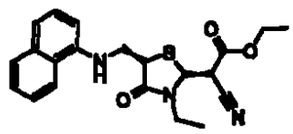
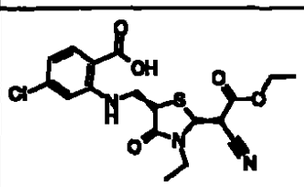
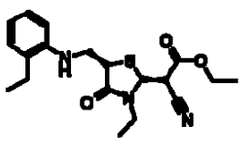
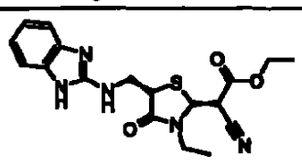
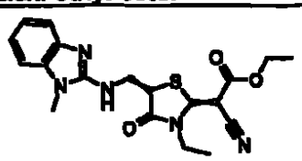
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 18 |  (E oder Z )-Cyano-[3-ethyl-5-(E/Z)-({4-[2-(2-methoxy-ethoxy)-acetylamino]-phenylamino}-methylene)-4-oxo-thiazolidin-2-ylidene]-acetic acid ethyl ester | 1,15-1,32 (m, 6H); 3,30 (s, 3H); 3,52 (t, 2H); 3,67 (t, 2H); 4,08 (s, 2H); 4,17-4,32 (m, 4H); 7,29 (d, 2H); 7,63 (d, 2H); 8,15 (s, 1H); 9,67 (s, 1H); 10.53 (s, 1H) ppm. | MW: 474.54 MS (ESI) $[M+1]^+$: 476 | INT12 4 / 1 |
| 19 |  (E oder Z )-Cyano-(3-ethyl-5-(E/Z)-{[4-(2-methoxy-acetylamino)-phenylamino]-methylene}-4-oxo-thiazolidin-2-ylidene)-acetic acid ethyl ester | 1,16-1,32 (m, 6H); 3,37 (s, 3H); 3,98 (s, 2H); 4,15-4,33 (m, 4H); 7,28 (d, 2H); 7,65 (d, 2H); 8,15 (s, 1H); 9,77 (s, 1H); 10.52 (s, 1H) ppm. | MW: 430.48 MS (ESI) $[M+1]^+$: 431 | INT12 4 / 1 |
| 20 |  (E oder Z )-Cyano-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-{[4-(2-piperidin-1-yl-ethanesulfonylamino)-phenylamino]-methylene}-thiazolidin-2-ylidene)-acetic acid ethyl ester | 1,11-1,35 (m, 8H); 1,35-1,47 (m, 4H); 2,20-2,32 (m, 4H); 2,54 (t, 2H); 3,20 (t, 2H); 4,14-4,31 (m, 4H); 7,19 (d, 2H); 7,28 (d, 2H); 8,18 (s, 1H); 9,5-10,0 (b, 1H); 10.35-10,75 (b, 1H) ppm. | MW: 533.67 MS (ESI) $[M+1]^+$: 534 | INT12 4 / 1 |
| 21 |  (E oder Z )-Cyano-[3-ethyl-5-(E/Z)-({4-[2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-ethanesulfonylamino]-phenylamino}-methylene)-4-oxo-thiazolidin-2-ylidene]-acetic acid ethyl ester | 1,16-1,31 (m, 6H); 2,10 (s, 3H); 2,13-2,40 (m, 8H); 2,65 (t, 2H); 3,20 (t, 2H); 4,13-4,30 (m, 4H); 7,19 (d, 2H); 7,29 (d, 2H); 8,18 (s, 1H); 9,5-10.8 (b, 2H) ppm. | MW: 548.69 MS (ESI) $[M+1]^+$: 549 | INT12 4 / 1 |
| 22 |  | 1,17-1,31 (m, 6H); 2,96 (s, 3H); 4,15-4,31 (m, 4H); 7,19 (d, 2H); 7,31 (d, 2H); | MW: 436.51 MS | INT12 4 / 1 |

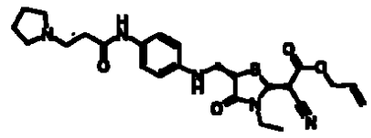
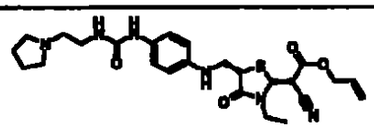
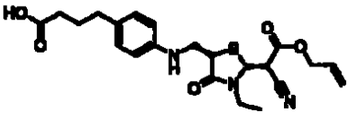
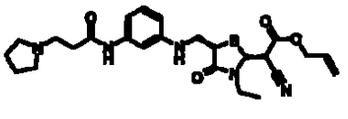
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | (E oder Z )-Cyano-[3-ethyl-5-(E/Z)-[(4-methanesulfonylamino-phenylamino)-methylene]-4-oxo-thiazolidin-2-ylidene]-acetic acid ethyl ester | 8,14 (s, 1H); 9,77 (s, 1H); 10.56 (s, 1H) ppm. | (ESI) $[M+1]^+$: 437 | |
| 23 |  (E oder Z )-Cyano-[3-ethyl-5-(E/Z)-({4-[2-(2-hydroxymethyl-piperidin-1-yl)-ethanesulfonylamino]-phenylamino}-methylene)-4-oxo-thiazolidin-2-ylidene]-acetic acid ethyl ester | 1,09-1,49 (m, 10H); 1,49-1,65 (m, 2H); 2,04-2,23 (m, 2H); 2,53-2,67 (m, 1H); 2,81-2,96 (m, 1H); 2,96-3,10 (m, 1H); 3,10-3,27 (m, 2H); 3,23-3,50 (m, 2H); 4,15-4,30 (m, 4H); 4,56 (s, 1H); 7,21 (d, 2H); 7,31 (d, 2H); 8,17 (s, 1H); 9,71 (s, 1H); 10.55 (s, 1H) ppm. | MW: 583.70 MS (ESI) $[M+1]^+$: 584 | INT124 / 1 |
| 24 |  (E oder Z )-Cyano-[3-ethyl-5-(E/Z)-({4-[2-(2-hydroxymethyl-pyrrolidin-1-yl)-ethanesulfonylamino]-phenylamino}-methylene)-4-oxo-thiazolidin-2-ylidene]-acetic acid ethyl ester | 1,16-1,31 (m, 6H); 1,41-1,65 (m, 3H); 1,65-1,70 (m, 1H); 2,10-2,15 (m, 1H); 2,44 (m, 1H); 2,66 (m, 1H); 2,85 (m, 1H); 3,10-3,41 (m, 5H); 4,15-4,31 (m, 4H); 4,52 (s, 1H); 7,20 (d, 2H); 7,30 (d, 2H); 8,18 (s, 1H); 9,66 (s, 1H); 10.55 (s, 1H) ppm. | MW: 549.67 MS (ESI) $[M+1]^+$: 550 | INT124 / 1 |
| 25 |  disclosed but not claimed (E oder Z )-Cyano-[3-ethyl-5-(E/Z)-[(4-hydroxy-phenylamino)-methylene]-4-oxo-thiazolidin-2-ylidene]-acetic acid propyl ester | 0,93 (t, 3H); 1,22 (t, 3H); 1,66 (sextett, 2H); 4,12 (t, 2H); 4,24 (q, 2H); 6,77 (d, 2H); 7,15 (d, 2H); 8,07 (s, 1H); 9,41 (s, 1H); 10.46 (s, 1H) ppm. | MW: 373.43 MS (ESI) $[M+1]^+$: 374 | Edukt analog zu INT124 / INT131 |

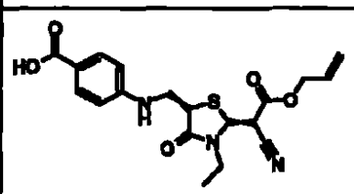
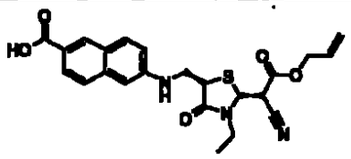
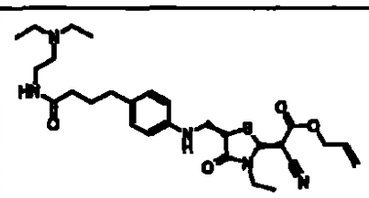
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 26 |  <br>(E oder Z )-Cyano-[3-ethyl-5-(E/Z)-[(2-fluoro-4-hydroxy-phenylamino)-methylene]-4-oxo-thiazolidin-2-ylidene]-acetic acid ethyl ester | 1,14-1,32 (m, 6H); 4,10-4,34 (m, 4H); 6,59-6,72 (m, 2H); 7,21 (t, 1H); 7,91 (s, 1H); 9,98 (s, 1H); 10.25 (s,b, 1H) ppm. | MW: 377.39<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 378 | INT12 4 / INT13 1 |
| 27 |  <br>(E oder Z )-[5-(E/Z)-[(3-Chloro-4-hydroxy-phenylamino)-methylene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-2-ylidene]-cyano-acetic acid ethyl ester | 1,12-1,36 (m, 6H); 4,14-4,33 (m, 4H); 6,94 (d, 1H); 7,13 (d, 1H); 7,34 (s, 1H); 8,10 (s, 1H); 10,10 (s, 1H); 10.40 (s, 1H) ppm. | MW: 393.85<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 394 | INT12 4 / INT13 1 |
| 28 |  <br>(E oder Z )-Cyano-[3-ethyl-5-(E/Z)-[(4-hydroxy-3-nitro-phenylamino)-methylene]-4-oxo-thiazolidin-2-ylidene]-acetic acid ethyl ester | 1,16-1,32 (m, 6H); 4,15-4,32 (m, 4H); 7,10 (d, 1H); 7,56 (dd, 1H); 7,84 (d, 1H); 8,18 (s, 1H); 10,10-10,70 (b, 2H) ppm. | MW: 404.40<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 405 | INT12 4 / INT13 1 |
| 29 |  <br>(E oder Z )-Cyano-[5-(E/Z)-[(3,5-dichloro-4-hydroxy-phenylamino)-methylene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-2-ylidene]-acetic acid ethyl ester | 1,15-1,31 (m, 6H); 4,12-4,31 (m, 4H); 7,31 (m, 2H); 8,15 (s, 1H); 10,10-10,60 (b, 2H) ppm. | MW: 428.29<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 429 | INT12 4 / INT13 1 |
| 30 |  <br>(E oder Z )-Cyano-[3-ethyl-5-(E/Z)-[(4-hydroxy-3,5-dimethyl-phenylamino)-methylene]-4-oxo-thiazolidin-2-ylidene]-acetic acid | 1,17-1,31 (m, 6H); 2,17 (s, 6H); 4,12-4,31 (m, 4H); 6,90 (s, 2H); 8,08 (s, 1H); 8,20 (s, 1H); 10,38 (s, 1H) ppm. | MW: 387.46<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 388 | INT12 4 / INT13 1 |

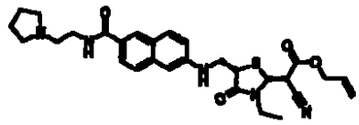
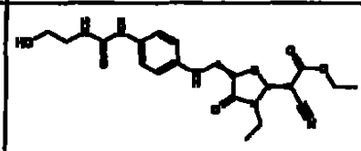
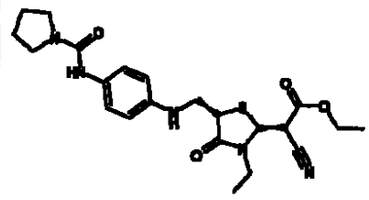
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | ethyl ester | | | |
| 31 |  (E oder Z )-Cyano-[5-(E/Z)-[(3-diethylaminomethyl-4-hydroxy-phenylamino)-methylene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-2-ylidene}-acetic acid ethyl ester | 1,01 (t, 6H); 1,15-1,34 (m, 6H); 2,55 (q, 4H); 3,70 (s, 2H); 4,13-4,31 (m, 4H); 6,68 (d, 1H); 7,02 (d, 1H); 7,09 (s, 1H); 8,08 (s, 1H); 10,45 (s, 1H) ppm. | MW: 444.55 MS (ESI) $[M+1]^+$: 445 | INT124 / INT132 |
| 32 |  (E oder Z )-Cyano-[3-ethyl-5-(E/Z)-[(4-hydroxy-3-methyl-phenylamino)-methylene]-4-oxo-thiazolidin-2-ylidene}-acetic acid ethyl ester | 1,18-1,31 (m, 6H); 2,12 (s, 3H); 4,15-4,30 (m, 4H); 6,75 (d, 1H); 6,95 (d, 1H); 7,07 (s, 1H); 8,06 (d, 1H); 9,30 (s, 1H); 10,40 (d, 1H) ppm. | MW: 373.43 MS (ESI) $[M+1]^+$: 374 | INT124 / INT131 |
| 33 |  (E oder Z )-Cyano-[5-(E/Z)-[(3,5-dibromo-4-hydroxy-phenylamino)-methylene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-2-ylidene}-acetic acid ethyl ester | 1,18-1,32 (m, 6H); 4,14-4,30 (m, 4H); 7,46 (m, 3H); 8,12 (s, 1H); 10,50 (s,b, 1H) ppm. | MW: 517.20 MS (ESI) $[M+1]^+$: 518 | INT124 / INT131 |
| 34 |  5-{[2-((E oder Z )-Cyano-ethoxycarbonyl-methylene)-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-5-(E/Z)-ylidenemethyl]-amino}-2-hydroxy-benzoic acid methyl ester | 1,18-1,30 (m, 6H); 3,90 (s, 3H); 4,15-4,30 (m, 4H); 7,00 (d, 1H); 7,51 (d, 1H); 7,64 (s, 1H); 8,12 (s, 1H); 10,28 (s, 1H); 10,52 (s, 1H) ppm. | MW: 417.44 MS (ESI) $[M+1]^+$: 418 | INT124 / INT131 |
| 35 |  (E oder Z )-Cyano-[3-ethyl-5-(E/Z)- | 1,17-1,31 (m, 6H); 4,13-4,35 (m, 4H); 6,78-7,02 (m, 3H); 7,40 (d, 1H); 8,60 (s, 1H); 10,20 (b, 2H) ppm. | MW: 359.40 MS (ESI) | INT124 / INT131 |

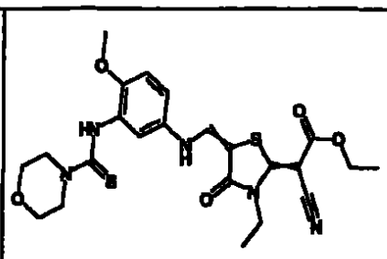
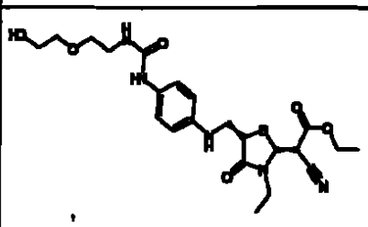
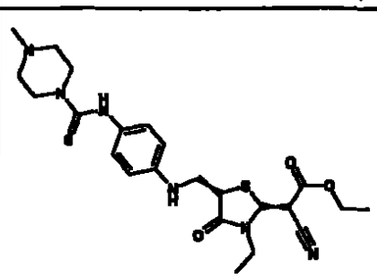
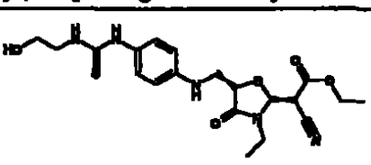
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | [(2-hydroxy-phenylamino)-methylene]-4-oxo-thiazolidin-2-ylidene}-acetic acid ethyl ester | | $[M+1]^+$: 360 | |
| 36 |  (E oder Z )-Cyano-[3-ethyl-5-(E/Z)-[(2-fluoro-phenylamino)-methylene]-4-oxo-thiazolidin-2-ylidene}-acetic acid ethyl ester | Hauptisomer: 1,16-1,32 (m, 6H); 4,15-4,32 (m, 4H); 7,10-7,60 (m, 4H); 8,06 (d, 1H); 10,49 (d, 1H) ppm. | MW: 361.40 MS (ESI) $[M+1]^+$: 362 | INT12 4 / INT13 1 |
| 37 |  (E oder Z )-Cyano-[3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-(o-tolylamino-methylene)-thiazolidin-2-ylidene]-acetic acid ethyl ester | Hauptisomer: 1,17-1,33 (m, 6H); 2,30 (s, 3H); 4,13-4,33 (m, 4H); 7,01-7,47 (m, 4H); 7,92 (s, 1H); 10,00 (s, 1H) ppm. | MW: 357.43 MS (ESI) $[M+1]^+$: 358 | INT12 4 / INT13 1 |
| 38 |  (E oder Z)-{5-(E/Z)-[(2-Chloro-phenylamino)-methylene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-2-ylidene}-cyano-acetic acid ethyl ester | Hauptisomer: 1,16-1,35 (m, 6H); 4,15-4,33 (m, 4H); 7,08-7,65 (m, 4H); 8,65 (d, 1H); 10,92 (d, 1H) ppm. | MW: 377.85 MS (ESI) $[M+1]^+$: 378 | INT12 4 / INT13 1 |
| 39 |  (E oder Z )-Cyano-[3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-(quinolin-8-ylaminomethylene)-thiazolidin-2-ylidene]-acetic acid ethyl ester | $CDCl_3$: 1,38 (t, 3H); 1,46 (t, 3H); 4,33 (q, 2H); 4,51 (q, 2H); 7,40-7,59 (m, 4H); 7,87 (d, 1H); 8,18 (d, 1H); 9,00 (m, 1H); 12,26 (d, 1H) ppm. | MW: 394.45 MS (ESI) $[M+1]^+$: 395 | INT12 4 / INT13 1 |
| 40 |  (E oder Z )-Cyano-[3-ethyl-5-(E/Z)-[(2-isopropyl-phenylamino)-methylene]-4-oxo-thiazolidin-2- | Hauptisomer: 1,10-1,36 (m, 12H); 3,03-3,18 (m, 1H); 4,11-4,33 (m, 4H); 7,10-7,47 (m, 4H); 7,89 (s, 1H); 10,12 (s, 1H) ppm. | MW: 385.49 MS (ESI) $[M+1]^+$: | INT12 4 / INT13 1 |

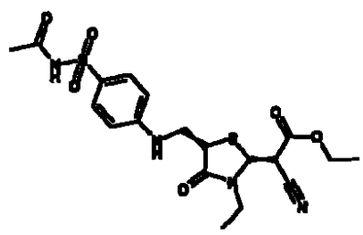
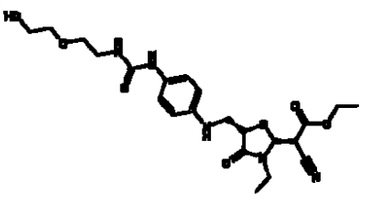
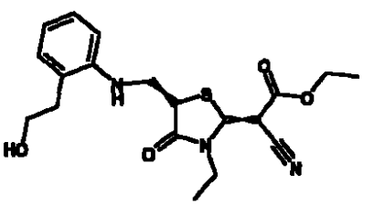
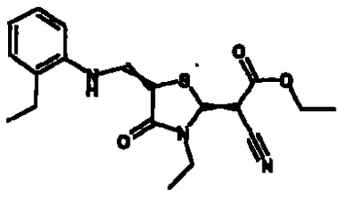
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | ylidene}-acetic acid ethyl ester | | 386 | |
| 41 |  (E oder Z )-Cyano-[3-ethyl-5-(E/Z)-(naphthalen-1-ylaminomethylene)-4-oxo-thiazolidin-2-ylidene]-acetic acid ethyl ester | Hauptisomer: 1,16-1,35 (m, 6H); 4,12-4,35 (m, 4H); 7,44 (d, 1H); 7,50-7,68 (m, 3H); 7,85 (d, 1H); 7,94-8,05 (m, 1H); 8,05-8,20 (m, 2H); 10,73 (s, 1H) ppm. | MW: 393.47 MS (ESI) $[M+1]^+$: 394 | INT12 4 / INT13 1 |
| 42 |  disclosed but not claimed (E oder Z )-Cyano-[3-ethyl-5-(E/Z)-(naphthalen-1-ylaminomethylene)-4-oxo-thiazolidin-2-ylidene]-acetic acid ethyl ester | Hauptisomer: 1,16-1,45 (m, 6H); 4,13-4,32 (m, 4H); 7,12-7,23 (m, 1H); 7,80 (s, 1H); 7,92-8,01 (m, 1H); 8,59 (d, 1H); 12,60 (d, 1H); 13,5-14,0 (b, 1H) ppm. | MW: 421.86 MS (ESI) $[M+1]^+$: 422 | INT12 4 / INT13 1 |
| 43 |  (E oder Z )-Cyano-[3-ethyl-5-(E/Z)-[(2-ethyl-phenylamino)-methylene]-4-oxo-thiazolidin-2-ylidene]-acetic acid ethyl ester | Hauptisomer: 1,10-1,32 (m, 9H); 2,70 (q, 2H); 4,12-4,33 (m, 4H); 7,17-7,47 (m, 4H); 7,80 (s, 1H); 10,03 (s,b, 1H) ppm. | MW: 371.46 MS (ESI) $[M+1]^+$: 372 | INT12 4 / INT13 1 |
| 44 |  (E oder Z)-{5-(E/Z)-[(1H-Benzolmidazol-2-ylamino)-methylene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-2-ylidene}-cyano-acetic acid ethyl ester | 1,17-1,31 (m, 6H); 4,13-4,32 (m, 4H); 7,19 (m, 2H); 7,30 (m, 2H); 8,63 (s, 1H); 12,74 (s, 2H) ppm. | MW: 383.43 MS (ESI) $[M+1]^+$: 384 | INT12 4 / INT13 1 |
| 45 |  (E oder Z )-Cyano-{3-ethyl-5-(E/Z)- | 1,28-1,31 (m, 6H); 3,63 (s, 3H); 4,12-4,30 (m, 4H); 7,18 (m, 2H); 7,31 (m, 1H); 7,46 (m, 1H); 8,60 (s, 1H); | MW: 397.46 MS (ESI) $[M+1]^+$: | INT12 4 / INT13 1 |

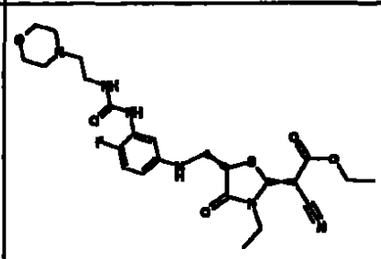
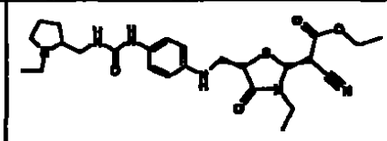
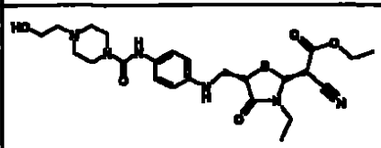
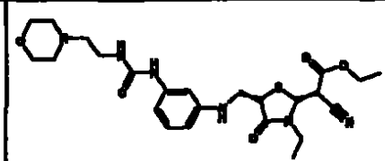
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | [(1-methyl-1H-benzoimidazol-2-ylamino)-methylene]-4-oxo-thiazolidin-2-ylidene}-acetic acid ethyl ester | 12,91 (s, 1H) ppm. | 398 | |
| 46 |  Cyano-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-[4-(3-pyrrolidin-1-yl-propionylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid allyl ester | | MW: 495.60 MS (ESI) $[M+1]^+$: 496 | INT126/3 |
| 47 |  Cyano-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-[4-[3-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-ureido]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid allyl ester | | MW: 510.62 MS (ESI) $[M+1]^+$: 511 | INT126/3 |
| 48 |  4-(4-{[2-[1-Allyloxycarbonyl-1-cyano-meth-(E oder Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-5-(E/ Z)-ylidenemethyl]-amino}-phenyl)-butyric acid | | MW: 441.51 MS (ESI) $[M+1]^+$: 442 | INT126/3 |
| 49 |  | | MW: 495.60 | INT126/3 |

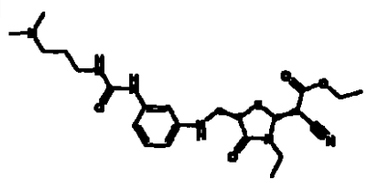
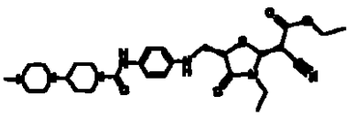
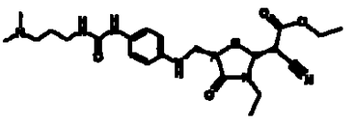
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Cyano-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-[3-(3-pyrrolidin-1-yl-propionylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid allyl ester | | MS (ESI) $[M+1]^+$: 496 | |
| 50 |  4-[[2-[1-Allyloxycarbonyl-1-cyano-meth-(E oder Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-5-(E/ Z)-ylidenemethyl]-amino}-benzoic acid | | MW: 399.43 MS (ESI) $[M+1]^+$: 400 | INT12 6 / 3 |
| 51 |  6-[[2-[1-Allyloxycarbonyl-1-cyano-meth-(E oder Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-5-(E/ Z)-ylidenemethyl]-amino}-naphthalene-2-carboxylic acid | | MW: 449.49 MS (ESI) $[M+1]^+$: 450 | INT12 6 / 3 |
| 52 |  | | MW: 539.70 MS (ESI) | 48 / 5 |

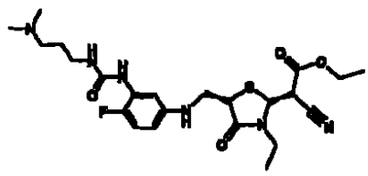
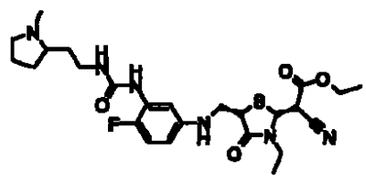
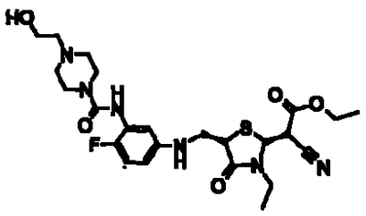
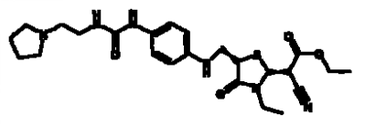
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Cyano-[5-[1-(4-[3-(2-diethylamino-ethylcarbamoyl)-propyl]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid allyl ester | | [M+1]$^+$: 540 | |
| 53 |  Cyano-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-[6-(2-pyrrolidin-1-yl-ethylcarbamoyl)-naphthalen-2-ylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid allyl ester | | MW: 545.67 MS (ESI) [M+1]$^+$: 546 | 51 / 5 |
| 54 |  (E oder Z )-Cyano-[3-ethyl-5-(E/Z)-({4-[3-(2-hydroxy-ethyl)-ureido]-phenylamino}-methylen)-4-oxo-thiazolidin-2-yliden]-essigsäure ethylester | 1.24 (m, 6H), 3.12 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 4.20 (m, 4H), 4.72 (m, 1H), 6.13 (m, 1H), 7.21 (d, 2H), 7.38 (d, 2H), 8.12 (m, 1H), 8.59 (s, 1H), 10.50 (s, 1H). | MW: 445.50 MS (ESI) [M+1]$^+$: 446 | INT12 4 / 2 |
| 55 |  (E oder Z )-Cyano-[3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-({4-[(pyrrolidin-1-carbonyl)-amino]-phenylamino}-methylen)-thiazolidin-2-yliden]-essigsäureethylester | 1.21 (m, 6H), 1.81 (m, 4H), 3.32 (m, 4H), 4.20 (m, 2H), 7.18 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 8.12 (s, 1H) | MW: 455.54 MS (ESI) [M+1]$^+$: 456 | INT12 4 / 2 |

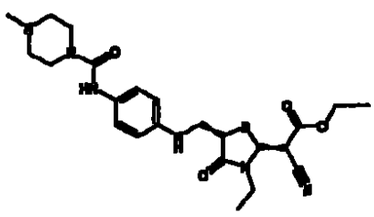
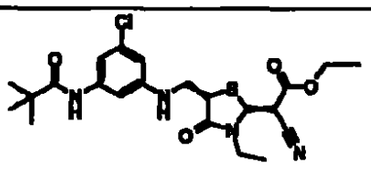
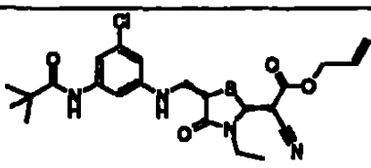
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 56 |  (E oder Z )-Cyano-[3-ethyl-5-(E/Z)-({4-methoxy-3-[(morpholin-4-carbothioyl)-amino]-phenylamino}-methylen)-4-oxo-thiazolidin-2-yliden]-essigsäureethylester | 1.28 (m, 6H), 3.63 (m, 4H), 3.38 (s, 3H), 3.90 (m, 4H), 4.21 (m, 4H), 7.0 (d, 1H), 7.16 (dd, 1H), 7.30 (d, 1H), 8.08 (m, 1H), 8.89 (d, 1H), 10.50 (d, 1H). | MW: 517.63 MS (ESI) $[M+1]^+$: 518 | INT12 4 / 2 |
| 57 |  (E oder Z )-Cyano-[3-ethyl-5-(E/Z)-[(4-{3-[2-(2-hydroxy-ethoxy)-ethyl]-ureido}-phenylamino)-methylen]-4-oxo-thiazolidin-2-yliden}-essigsäureethylester | 1.22 (m, 6H), 3.22 (m, 2H), 3.41 (m, 4H), 3.53 (m, 2H), 4.21 (m, 4H), 4.60 (m, 1H), 6.16 (m, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.38 (d, 2H), 8.10 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 10.50 (s, 1H). | MW: 489.55 MS (ESI) $[M+1]^+$: 490 | INT12 4 / 2 |
| 58 |  (E oder Z )-Cyano-[3-ethyl-5-(E/Z)-({4-[(4-methyl-piperazin-1-carbothioyl)-amino]-phenylamino}-methylen)-4-oxo-thiazolidin-2-yliden]-essigsäure ethylester | 1.22 (m, 6H), 2.20 (s, 3H), 2.35 (m, 4H), 3.82 (m, 4H), 4.21 (m, 4H), 7.22 (m, 4H), 8.14 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 10.55 (s, 1H). | MW: 500.65 MS (ESI) $[M+1]^+$: 501 | INT12 4 / 2 |
| 59 |  (E oder Z )-Cyano-[3-ethyl-5-(E/Z)-({4-[3-(2-hydroxy-ethyl)-thioureido]-phenylamino}-methylen)-4-oxo-thiazolidin-2-yliden]- | 1.27 (m, 6H), 3.51 (m, 4H), 4.22 (m, 4H), 4.81 (s, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.68 (s, | MW: 481.57 MS (ESI) $[M+1]^+$: | INT12 4 / 2 |

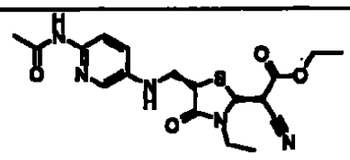
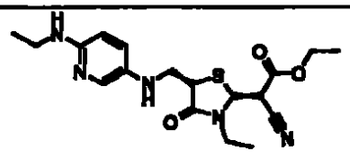
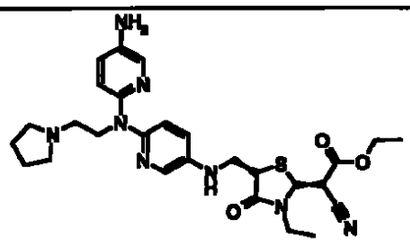
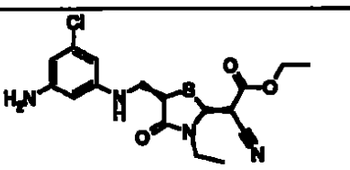
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | essigsäureethylester | 1H), 8.13 (d, 1H), 9.59 (s, 1H), 10.55 (d, 1H) | 462 | |
| 60 |  (E oder Z )-{5-(E/Z)-[(4-Acetylsulfamoyl-phenylamino)-methylen]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-2-yliden}-cyano-essigsäureethyl ester | 1.25 (m, 6 H), 1.88 (m, 3H), 4.24 (m, 4H), 7.52 (d, 2H), 7.87 (d, 2H), 8.26 ( d, 1H), 10.78 (d, 1H), 12.00 (s, 1H). | MW: 464.52 MS (ESI) $[M+1]^+$: 465 | INT12 4 / 2 |
| 61 |  (E oder Z )-Cyano-{3-ethyl-5-(E/Z)-[(4-[3-[2-(2-hydroxy-ethoxy)-ethyl]-thioureido}-phenylamino)-methylen]-4-oxo-thiazolidin-2-yliden}-essigsäureethylester | 1.24 (m, 6H), 3.50 (m, 8H), 4.21 (m, 4H), 4.60 (m, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.70 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 10.52 (s, 1H). | MW: 505.62 MS (ESI) $[M+1]^+$: 506 | INT12 4 / 2 : |
| 62 |  (E oder Z) -Cyano-(3-ethyl-5-(E/Z)-{[2-(2-hydroxy-ethyl)-phenylamino]-methylen}-4-oxo-thiazolidin-2-yliden)-essigsäureethylester | 1.22 (m, 6H), 2.81 (m, 2H), 3.69 (m, 2H), 4.21 (m, 4H), 7.29 (m, 4H), 8.00 (s, 1H). | MW: 387.46 MS (ESI) $[M+1]^+$: 388 | INT12 4 / 2 |
| 63 |  Cyano-{3-ethyl-5-(E/Z)- [(2-ethyl- | 1.27 (m, 9H), 2.68 (m, 2H), 4.22 (m, 4H), 7.27 (m, 4H), 7.88 (s, 1H). | MW: 371.48 MS (ESI) | INT12 4 / 2 |

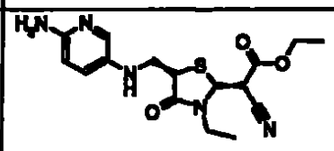
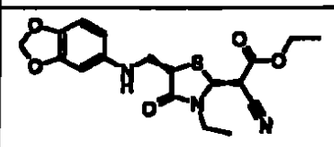
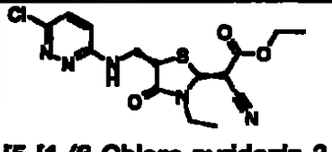
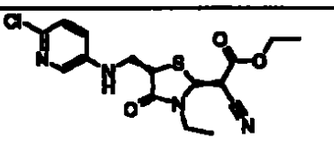
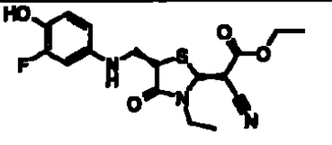
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | phenylamino)-methylen]-4-oxo-thiazolidin-2-yliden}-essigsäureethylester | | $[M+1]^+$: 372 | |
| 64 |  (E oder Z )-Cyano-[3-ethyl-5-(E/Z)-({4-fluor-3-[3-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-ureido]-phenylamino}-methylen)-4-oxo-thiazolidin-2-yliden]-essigsäure ethylester | 1.25 (m, 6H), 2.40 (m, 6H), 3.26 (m, 2H), 3.58 (m, 4H), 4.22 (m, 4H), 6.70 (m, 1H), 6.84 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.19 (dd, 1H), 8.57 (d, 1H), 10.62 (s, 1H). | MW: 532.59 MS (ESI) $[M+1]^+$: 533 | INT12 4 / 2 |
| 65 |  (E oder Z )-Cyano-[3-ethyl-5-(E/Z)-({4-[3-(1-ethyl-pyrrolidin-2-ylmethyl)-ureido]-phenylamino}-methylen)-4-oxo-thiazolidin-2-yliden]-essigsäureethylester | 1.05 (m, 3H), 1.22 (m, 6H), 1.52 (m, 1H), 1.66 (m, 2H), 1.80 (m, 1H), 2.16 (m, 2H), 2.49 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 3.36 (m, 1H), 4.20 (m, 4H), 6.00 (m, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 8.09 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 10.50 (s, 1H). | MW: 512.63 MS (ESI) $[M+1]^+$: 513 | INT12 4 / 2 |
| 66 |  (E oder Z )-Cyano-[3-ethyl-5-(E/Z)-[(4-[[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-carbonyl]-amino}-phenylamino)-methylen]-4-oxo-thiazolidin-2-yliden)-essigsäureethylester | 1.21 (m, 6H), 2.40 (m, 4H), 3.50 (m, 2H), 4.21 (m, 4H), 4.42 (s, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.50 (s, 1H). | MW: 514.60 MS (ESI) $[M+1]^+$: 515 | INT12 4 / 2 |
| 67 |  (E oder Z )-Cyano-[3-ethyl-5-(E/Z)-({3-[3-(2-morpholin-4-yl-ethyl)- | 1.22 (m, 6H), 2.39 (m, 6H), 3.21 (m, 2H), 3.58 (m, 4H), 4.21 (m, 4H), 6.11 (m, 1H), 6.81 (dd, | MW: 514.60 MS (ESI) | INT12 4 / 2 |

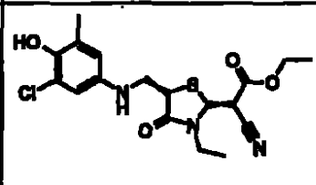
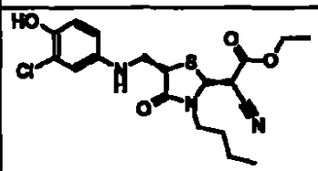
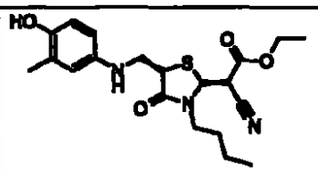
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | ureido]-phenylamino}-methylen)-4-oxo-thiazolidin-2-yliden]-essigsäureethylester | 1H), 6.93 (dd, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 8.08 (m, 1H), 8.72 (d, 1H), 10.59 (d, 1H). | $[M+1]^+$: 515 | |
| 68 |  (E oder Z )-Cyano-[5-(E/Z)-({3-[3-(3-dimethylamino-propyl)-ureido]-phenylamino}-methylen)-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-2-yliden]-essigsäureethylester | 1.24 (m, 6H), 1.57 (m, 2H), 2.12 (s, 6H), 2.25 (m, 2H), 3.11 (m, 2H), 4.21 (m, 4H), 6.20 (m, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.57 (s, 1H). | MW: 486.59 MS (ESI) $[M+1]^+$: 487 | INT12 4 / 2 |
| 69 |  (E oder Z )-Cyano-{3-ethyl-5-(E/Z)-[(4-{[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-phenylamino)-methylen]-4-oxo-thiazolidin-2-yliden}-essigsäureethylester | 1.22 (m, 6H), 1.41 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.48 (m, 3H), 2.79 (m, 2H), 3.37 (m, 6H), 4.21 (m, 4H), 7.20 (d, 2H), 7.42 (d, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.50 (s, 1H). | MW: 567.71 MS (ESI) $[M+1]^+$: 568 | INT12 4 / 2 |
| 70 |  (E oder Z )-Cyano-[5-(E/Z)-({4-[3-(3-dimethylamino-propyl)-ureido]-phenylamino}-methylen)-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-2-yliden]-essigsäureethylester | 1.22 (m, 6H), 1.53 (m, 2H), 2.12 (s, 6H), 2.25 (m, 2H), 3.09 (m, 2H), 4.22 (m, 4H), 6.12 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.48 (s, 1H). | MW: 486.59 MS (ESI) $[M+1]^+$: 487 | INT12 4 / 2 |

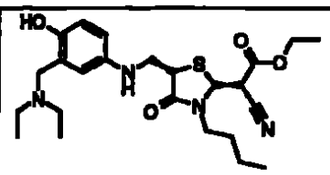
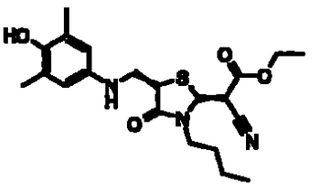
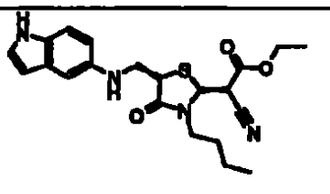
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 71 |  (E oder Z )-Cyano-[5-(E/Z)-({3-[3-(3-dimethylamino-propyl)-ureido]-4-fluor-phenylamino}-methylen)-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-2-yliden]-essigsäureethylester | 1.22 (m, 6H), 1.58 (m, 2H), 2.12 (s, 6H), 2.25 (m, 2H), 3.12 (m, 2H), 4.21 (m, 4H), 6.70 (m, 1H), 6.83 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.19 (m, 1H), 8.39 (s, 1H). | MW: 504.58 MS (ESI) $[M+1]^+$: 505 | INT124 / 2 |
| 72 |  (E oder Z )-Cyano-[3-ethyl-5-(E/Z)-[(4-fluor-3-{3-[2-(1-methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethyl]-ureido}-phenylamino)-methylen]-4-oxo-thiazolidin-2-yliden}-essigsäureethylester | 1.28 (m, 6H), 1.41 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.76 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 2.08 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.93 (m, 1H), 3.12 (m, 2H), 4.21 (m, 4H), 6.68 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 10.59 (s, 1H). | MW: 530.62 MS (ESI) $[M+1]^+$: 531 | INT124 / 2 |
| 73 |  (E oder Z )-Cyano-[3-ethyl-5-(E/Z)-[(4-fluor-3-{[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-carbonyl]-amino}-phenylamino)-methylen]-4-oxo-thiazolidin-2-yliden}-essigsäureethylester | In MeOH: 1.32 (m, 6H), 2.60 (m, 6H), 3.59 (m, 4H), 3.70 (m, 2H), 4.30 (m, 4H), 6.89 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 8.05 (s, 1H). | MW: 532.59 MS (ESI) $[M+1]^+$: 533 | INT124 / 2 |
| 74 |  | 1.21 (m, 6H), 1.70 (m, 4H), 3.18 (m, 4H), 4.21 (m, 4H), 6.08 (m, 1H), 7.19 | MW: 498.61 MS | INT124 / 2 |

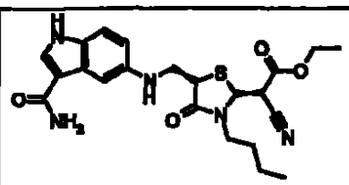
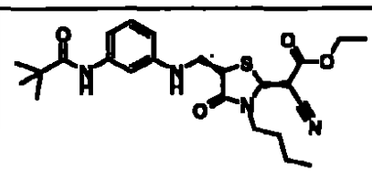
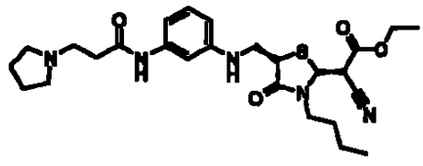
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | (E oder Z )-Cyano-[3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-({4-[3-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-ureido]-phenylamino}-methylen)-thiazolidin-2-yliden]-essigsäureethylester | (d, 2H), 7.38 (d, 2H), 8.10, (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 10.50 (s, 1H). | (ESI) [M+1]$^+$: 499 | |
| 75 |  (E oder Z )-Cyano-[3-ethyl-5-(E/Z)-({4-[(4-methyl-piperazin-1-carbonyl)-amino]-phenylamino}-methylen)-4-oxo-thiazolidin-2-yliden]-essigsäureethylester | 1.22 (m, 6H), 2.17 (s, 3H), 2.30 (m, 4H), 3.40 (m, 4H), 4.22 (m, 4H), 7.20 (d, 2H), 7.42 (d, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 10.40 (s, 1H). | MW: 484.58 MS (ESI) [M+1]$^+$: 485 | INT124 / 2 |
| 76 |  [5-[1-[3-Chloro-5-(2,2-dimethyl-propionylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-cyano-acetic acid ethyl ester | (DMSO-d6, über $K_2CO_3$ gelagert, Hauptisomer): δ = 1,17-1,30 (m, 15H); 4,16-4,30 (m, 4H); 7,01 (s, 1H); 7,51 (s, 1H); 7,63 (s, 1H); 8,15 (s, 1H); 9,33 (s, 1H); 10,60 (s, 1H) ppm. | MW: 476.98 MS (ESI) [M+1]$^+$: 477 | INT124 / INT131 |
| 77 |  [5-[1-[3-Chloro-5-(2,2-dimethyl-propionylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-cyano-acetic acid allyl ester | (DMSO-d6, über $K_2CO_3$ gelagert, Hauptisomer): δ = 1,17-1,31 (m, 12H); 4,26 (q, 2H); 4,72 (d, 1H); 5,26 (d, 1H); 5,38 (d, 1H); 5,91-6,08 (m, 1H); 7,06 (s, 1H); 7,52 (s, 1H); 7,70 (s, 1H); 8,13 (s, 1H); 9,38 (s, 1H); 10,61 (s, 1H) ppm. | MW: 488.99 MS (ESI) [M+1]$^+$: 489 | INT126 / INT131 |

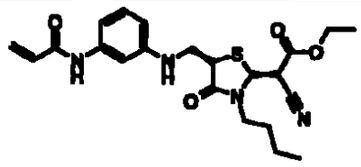
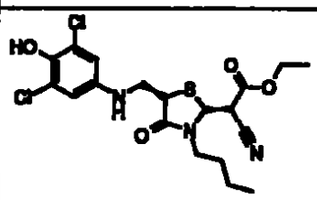
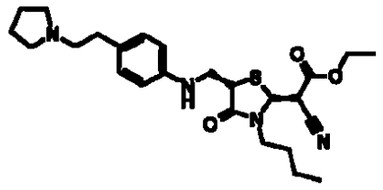
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 78 |  [5-[1-(6-Acetylamino-pyridin-3-ylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-cyano-acetic acid ethyl ester | (DMSO-d6, über $K_2CO_3$ gelagert, Hauptisomer): δ = 1,18-1,33 (m, 6H); 2,08 (s, 3H); 4,15-4,33 (m, 4H); 7,78 (dd, 1H); 8,08 (d, 1H); 8,20 (s, 1H); 8,31 (d, 1H); 10,49 (s, 1H); 10,55 (s, 1H) ppm. | MW: 401.45 MS (ESI) $[M+1]^+$: 402 | INT12 4 / INT13 1 |
| 79 |  Cyano-[3-ethyl-5-[1-(6-ethylamino-pyridin-3-ylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid ethyl ester | (DMSO-d6, über $K_2CO_3$ gelagert, Hauptisomer): δ = 1,12 (t, 3H); 1,18-1,32 (m, 6H); 3,23 (m, 2H); 4,13-4,32 (m, 4H); 6,42-6,59 (m, 2H); 7,45 (m, 1H); 7,94-8,06 (m, 2H); 10,40 (s, 1H) ppm. | MW: 387.46 MS (ESI) $[M+1]^+$: 388 | INT12 4 / INT13 1 |
| 80 |  [5-[1-[6-[(5-Amino-pyridin-2-yl)-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amino]-pyridin-3-ylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-cyano-acetic acid ethyl ester | (DMSO-d6, über $K_2CO_3$ gelagert, Hauptisomer): δ = 1,18-1,31 (m, 6H); 1,83 (m, 4H); 2,80-3,21 (m, 6H); 4,08-4,32 (m, 6H); 5,37 (s, 2H); 6,58 (d, 1H); 7,04 (m, 2H); 7,55 (m, 1H); 7,83 (s, 1H); 8,10 (s, 1H); 8,22 (s, 1H); 10,46 (s, 1H) ppm. | MW: 548.67 MS (ESI) $[M+1]^+$: 549 | INT12 4 / INT13 2 |
| 81 |  [5-[1-(3-Amino-5-chloro-phenylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-cyano-acetic acid ethyl ester | (DMSO-d6, über $K_2CO_3$ gelagert, Hauptisomer): δ = 1,02-1,30 (m, 6H); 4,14-4,30 (m, 4H); 5,50 (s,b, 2H); 6,29 (s, 1H); 6,37 (s,b, 2H); 8,09 (s, 1H); | MW: 392.87 MS (ESI) $[M+1]^+$: 393 | INT12 4 / INT13 1 |

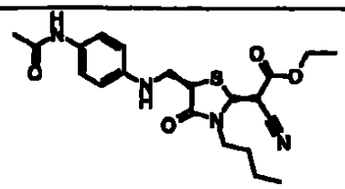
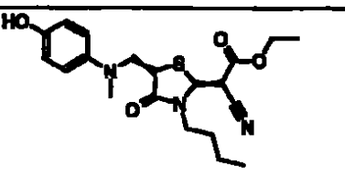
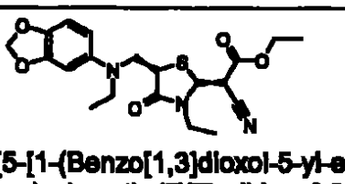
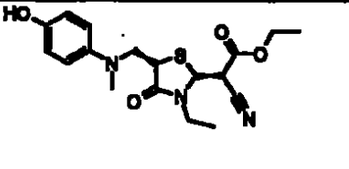
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 10,40 (s, 1H) ppm. | | |
| 82 |  [5-[1-(6-Amino-pyridin-3-ylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-cyano-acetic acid ethyl ester | (DMSO-d6, über $K_2CO_3$ gelagert, Hauptisomer): δ = 1,17-1,32 (m, 6H); 4,13-4,32 (m, 4H); 5,44 (s, 2H); 6,47 (d, 1H); 7,44 (d, 1H); 7,92 (s, 1H); 8,03 (s, 1H); 10,38 (s, 1H) ppm. | MW: 359.41 MS (ESI) $[M+1]^+$: 360 | INT12 4 / INT13 2 |
| 83 |  [5-[1-(Benzo[1,3]dioxol-5-ylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-cyano-acetic acid ethyl ester | (DMSO-d6, über $K_2CO_3$ gelagert, Hauptisomer): δ = 1,07-1,33 (m, 6H); 4,17-4,31 (m, 4H); 6,02 (s, 2H); 6,77 (dd, 1H); 6,90 (d, 1H); 7,03 (d, 1H); 8,10 (s, 1H); 10,42 (s, 1H) ppm. | MW: 387.41 MS (ESI) $[M+1]^+$: 388 | INT12 4 / INT13 1 |
| 84 |  [5-[1-(6-Chloro-pyridazin-3-ylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-cyano-acetic acid ethyl ester | (DMSO-d6, über $K_2CO_3$ gelagert, Hauptisomer): δ = 1,20-1,32 (m, 6H); 4,19-4,32 (m, 4H); 7,43 (d, 1H); 7,80 (d, 1H); 8,72 (s, 1H); 11,17 (s, 1H) ppm. | MW: 379.83 MS (ESI) $[M+1]^+$: 380 | INT12 4 / INT13 1 |
| 85 |  | (DMSO-d6, über $K_2CO_3$ gelagert, Hauptisomer): δ = 1,19-1,32 (m, 6H); 4,18-4,31 (m, 4H); 7,47 (d, 1H); 7,87 (dd, 1H); 8,24 (s, 1H); 8,41 (d, 1H); 10,58 (s, 1H) ppm. | MW: 378.84 MS (ESI) $[M+1]^+$: 379 | INT12 4 / INT13 1 |
| 86 |  | (DMSO-d6, über $K_2CO_3$ gelagert, Hauptisomer): δ = 1,22 (b, 6H); | MW: 377.39 MS (ESI) | INT12 4 / INT13 1 |

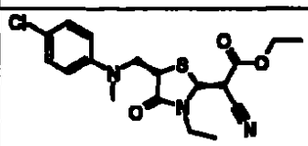
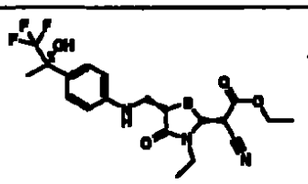
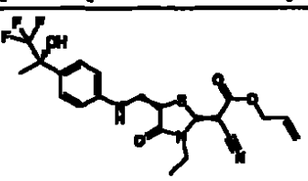
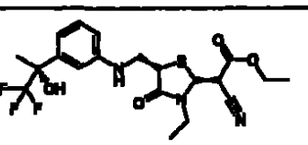
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Cyano-[3-ethyl-5-[1-(3-fluoro-4-hydroxy-phenylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid ethyl ester | 4,24 (b, 4H); 6,70-7,50 (m, 3H); 8,10 (s,b, 1H); 9,79 (s,b, 1H); 10,43 (s,b, 1H) ppm. | $[M+1]^+$: 378 | |
| 87 |  [5-[1-(3-Chloro-4-hydroxy-5-methyl-phenylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-cyano-acetic acid ethyl ester | (DMSO-d6, über $K_2CO_3$ gelagert, Hauptisomer): δ = 1,17-1,31 (m, 6H); 2,30 (s, 3H); 4,14-4,30 (m, 4H); 7,11 (d, 1H); 7,19 (d, 1H); 8,12 (s, 1H); 9,07 (s, 1H); 10,46 (s, 1H) ppm. | MW: 407.88 MS (ESI) $[M+1]^+$: 408 | INT124 / INT131 |
| 88 |  [3-Butyl-5-[1-(3-chloro-4-hydroxy-phenylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-cyano-acetic acid ethyl ester | (DMSO-d6, über $K_2CO_3$ gelagert, Hauptisomer): δ = 0,92 (t, 3H); 1,27 (t, 3H); 1,33 (m, 2H); 1,62 (m, 2H); 4,12-4,30 (m, 4H); 6,95 (d, 1H); 7,13 (dd, 1H); 7,33 (d, 1H); 8,10 (s, 1H); 10,09 (s, 1H); 10,40 (s, 1H) ppm. | MW: 421.90 MS (ESI) $[M+1]^+$: 422 | INT130 / INT132 |
| 89 |  [3-Butyl-5-[1-(4-hydroxy-3-methyl-phenylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-cyano-acetic acid ethyl ester | (DMSO-d6, über $K_2CO_3$ gelagert, Hauptisomer): δ = 0,91 (t, 3H); 1,26 (t, 3H); 1,32 (m, 2H); 1,61 (m, 2H); 2,11 (s, 3H); 4,12-4,28 (m, 4H); 6,64 (d, 1H); 6,92 (d, 1H); 7,23 (s, 1H); 8,09 (s, 1H); 9,23 (s, 1H); 10,42 (s, 1H) ppm. | MW: 401.49 MS (ESI) $[M+1]^+$: 402 | INT130 / INT132 |

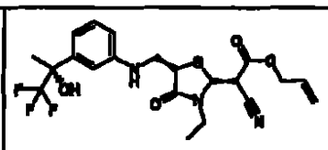
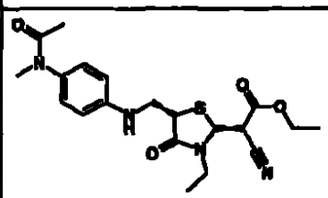
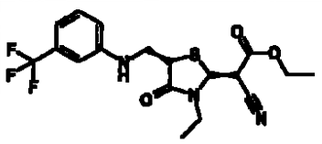
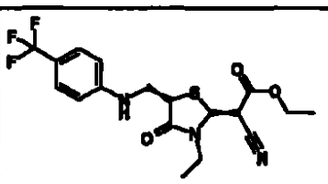
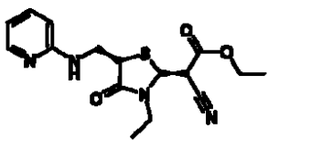
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 90 |  <br>[3-Butyl-5-[1-(3-diethylaminomethyl-4-hydroxy-phenylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-cyano-acetic acid ethyl ester | ($CDCl_3$, über $K_2CO_3$ gelagert, Hauptisomer):<br>δ =<br>0,99 (t, 3H);<br>1,11 (t, 6H);<br>1,36 (t, 3H);<br>1,45 (m, 2H);<br>1,76 (m, 2H);<br>2,63 (q, 4H);<br>3,77 (s, 2H);<br>4,25-4,46 (m, 4H);<br>6,72 (m, 1H);<br>6,76-6,97 (m, 2H);<br>7,50 (d, 1H);<br>10,54 (d, 1H) ppm. | MW:<br>472.61<br><br>MS<br>(ESI)<br>$[M+1]^+$:<br>473 | INT13<br>0<br>/<br>INT13<br>2 |
| 91 |  <br>[3-Butyl-5-[1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-phenylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-cyano-acetic acid ethyl ester | (DMSO-d6, über $K_2CO_3$ gelagert, Hauptisomer):<br>δ =<br>0,92 (t, 3H);<br>1,26 (t, 3H);<br>1,32 (m, 2H);<br>1,61 (m, 2H);<br>2,27 (s, 6H);<br>4,12-4,28 (m, 4H);<br>6,91 (s, 2H);<br>8,08 (s, 1H);<br>8,21 (s, 1H);<br>10,39 (s, 1H) ppm. | MW:<br>415.51<br><br>MS<br>(ESI)<br>$[M+1]^+$:<br>416 | INT13<br>0<br>/<br>INT13<br>2 |
| 92 |  <br>[3-Butyl-5-[1-(1H-indol-5-ylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-cyano-acetic acid ethyl ester | (DMSO-d6, über $K_2CO_3$ gelagert, Hauptisomer):<br>δ =<br>0,92 (t, 3H);<br>1,27 (t, 3H);<br>1,33 (m, 2H);<br>1,61 (m, 2H);<br>4,10-4,31 (m, 4H);<br>6,41 (s, 1H);<br>7,06 (d, 1H);<br>7,32-7,42 (m, 2H);<br>7,45 (s, 1H);<br>8,19 (s, 1H);<br>10,61 (s, 1H);<br>11,13 (s, 1H) ppm. | MW:<br>410.50<br><br>MS<br>(ESI)<br>$[M+1]^+$:<br>411 | INT13<br>0<br>/<br>INT13<br>2 |

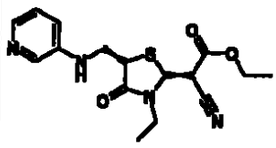
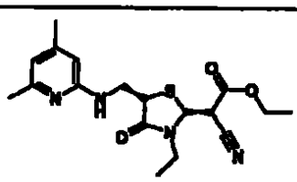
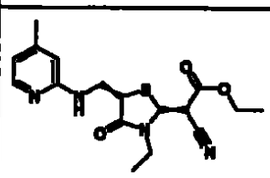
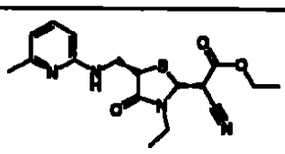
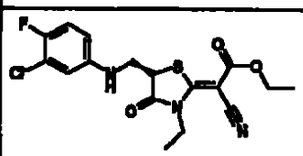
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 93 |  <br>[3-Butyl-5-[1-(3-carbamoyl-1H-indol-5-ylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-cyano-acetic acid ethyl ester | (DMSO-d6, über $K_2CO_3$ gelagert, Hauptisomer):<br>δ =<br>0,91 (t, 3H);<br>1,27 (t, 3H);<br>1,34 (m, 2H);<br>1,61 (m, 2H);<br>4,10-4,30 (m, 4H);<br>6,70-7,22 (m, 2H);<br>7,32-7,50 (m, 2H);<br>7,95-8,09 (m, 2H);<br>8,23 (s, 1H);<br>10,77 (s, 1H);<br>11,58 (s, 1H) ppm. | MW:<br>453.52<br><br>MS<br>(ESI)<br>$[M+1]^+$:<br>454 | INT13<br>0<br>/<br>INT13<br>2 |
| 94 |  <br>[3-Butyl-5-[1-[3-(2,2-dimethyl-propionylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-cyano-acetic acid ethyl ester | (DMSO-d6, über $K_2CO_3$ gelagert, Hauptisomer):<br>δ =<br>0,90 (t, 3H);<br>1,24 (s, 9H);<br>1,26 (t, 3H);<br>1,33 (m, 2H);<br>1,62 (m, 2H);<br>4,13-4,28 (m, 4H);<br>6,94 (d, 1H);<br>7,26 (t, 1H);<br>7,38 (d, 1H);<br>7,73 (s, 1H);<br>8,12 (s, 1H);<br>9,26 (s, 1H);<br>10,63 (s, 1H) ppm. | MW:<br>470.59<br><br>MS<br>(ESI)<br>$[M+1]^+$:<br>471 | INT13<br>0<br>/<br>INT13<br>2 |
| 95 |  <br>[3-Butyl-4-oxo-5-[1-[3-(3-pyrrolidin-1-yl-propionylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-cyano-acetic acid ethyl ester | (DMSO-d6, über $K_2CO_3$ gelagert, Hauptisomer):<br>δ =<br>0,91 (t, 3H);<br>1,26 (t, 3H);<br>1,33 (m, 2H);<br>1,61 (m, 2H);<br>1,69 (m, 4H);<br>2,49-2,57 (m, 6H);<br>2,72 (t, 2H);<br>4,11-4,29 (m, 4H);<br>6,93 (s, 1H);<br>7,13-7,30 (m, 2H);<br>7,68 (s, 1H);<br>8,15 (s, 1H);<br>10,12 (s, 1H);<br>10,67 (s, 1H) ppm. | MW:<br>511.64<br><br>MS<br>(ESI)<br>$[M+1]^+$:<br>512 | INT13<br>0<br>/<br>INT13<br>2 |

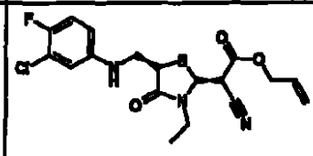
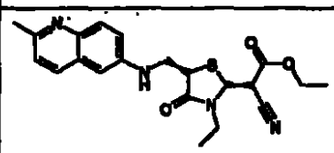
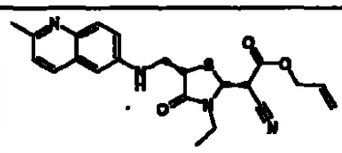
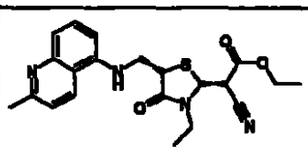
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 96 |  <br>[5-[1-(3-Acryloylamino-phenylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-3-butyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-cyano-acetic acid ethyl ester | (DMSO-d6, über $K_2CO_3$ gelagert, Hauptisomer):<br>δ =<br>0,91 (t, 3H);<br>1,27 (t, 3H);<br>1,33 (m, 2H);<br>1,61 (m, 2H);<br>4,11-4,29 (m, 4H);<br>5,78 (dd, 1H);<br>6,28 (dd, 1H);<br>6,44 (dd, 1H);<br>6,99 (m, 1H);<br>7,22-7,31 (m, 2H);<br>7,75 (s, 1H);<br>8,14 (s, 1H);<br>10,20 (s, 1H);<br>10,68 (s, 1H) ppm. | MW:<br>440.52<br><br>MS<br>(ESI)<br>$[M+1]^+$:<br>441 | INT13<br>0<br>/<br>INT13<br>2 |
| 97 |  <br>[3-Butyl-5-[1-(3,5-dichloro-4-hydroxy-phenylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-cyano-acetic acid ethyl ester | (DMSO-d6, über $K_2CO_3$ gelagert, Hauptisomer):<br>δ =<br>0,91 (t, 3H);<br>1,27 (t, 3H);<br>1,33 (m, 2H);<br>1,61 (m, 2H);<br>4,10-4,30 (m, 4H);<br>7,37 (s, 2H);<br>8,15 (s, 1H);<br>9,50-10,70 (b, 2H) ppm. | MW:<br>456.35<br><br>MS<br>(ESI)<br>$[M+1]^+$:<br>457 | INT13<br>0<br>/<br>INT13<br>2 |
| 98 |  <br>[3-Butyl-4-oxo-5-[1-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-cyano-acetic acid ethyl ester | (DMSO-d6, über $K_2CO_3$ gelagert, Hauptisomer):<br>δ =<br>0,91 (t, 3H);<br>1,26 (t, 3H);<br>1,32 (m, 2H);<br>1,53-1,72 (m, 6H);<br>2,46 (m, 4H);<br>2,59 (m, 2H);<br>2,70 (m, 2H);<br>4,12-4,29 (m, 4H);<br>7,19 (m, 4H);<br>8,19 (s, 1H);<br>10,52 (s, 1H) ppm. | MW:<br>468.62<br><br>MS<br>(ESI)<br>$[M+1]^+$:<br>469 | INT13<br>0<br>/<br>INT13<br>2 |

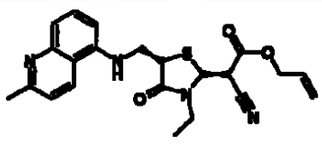
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 99 |  [5-[1-(4-Acetylamino-phenylamino)-meth-(E/Z)-yildene]-3-butyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-yildene]-cyano-acetic acid ethyl ester | (DMSO-d6, über $K_2CO_3$ gelagert, Hauptisomer): δ = 0,91 (t, 3H); 1,26 (t, 3H); 1,33 (m, 2H); 1,62 (m, 2H); 2,03 (s, 3H); 4,12-4,28 (m, 4H); 7,23 (d, 2H); 7,55 (d, 2H); 8,15 (s, 1H); 9,94 (s, 1H); 10,54 (s, 1H) ppm. | MW: 428.51 MS (ESI) $[M+1]^+$: 429 | INT13 0 / INT13 2 |
| 100 |  [3-Butyl-5-[1-[(4-hydroxy-phenyl)-methyl-amino]-meth-(E/Z)-yildene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-yildene]-cyano-acetic acid ethyl ester | (DMSO-d6, über $K_2CO_3$ gelagert, Hauptisomer): δ = 0,89 (t, 3H); 1,18 (t, 3H); 1,29 (m, 2H); 1,55 (m, 2H); 3,53 (s, 3H); 4,00-4,22 (m, 4H); 6,86 (d, 2H); 7,21 (d, 2H); 7,98 (s, 1H); 9,92 (s, 1H) ppm. | MW: 401.49 MS (ESI) $[M+1]^+$: 402 | INT13 0 / INT13 2 |
| 101 |  [5-[1-(Benzo[1,3]dioxol-5-yl-ethyl-amino)-meth-(E/Z)-yildene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-yildene]-cyano-acetic acid ethyl ester | (DMSO-d6, über $K_2CO_3$ gelagert, Hauptisomer): δ = 1,03-1,21 (m, 9H); 3,82 (q, 2H); 4,10 (q, 2H); 4,18 (q, 2H); 6,12 (s, 2H); 6,83 (dd, 1H); 7,01-7,10 (m, 2H); 8,00 (s, 1H) ppm. | MW: 415.47 MS (ESI) $[M+1]^+$: 416 | INT12 4 / INT13 1 |
| 102 |  Cyano-[3-ethyl-5-[1-[(4-hydroxy-phenyl)-methyl-amino]-meth-(E/Z)-yildene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-yildene]-acetic acid ethyl ester | (DMSO-d6, über $K_2CO_3$ gelagert, Hauptisomer): δ = 1,10-1,23 (m, 6H); 3,53 (s, 3H); 4,09 (q, 2H); 4,20 (q, 2H); 6,87 (d, 2H); 7,20 (d, 2H); | MW: 373.43 MS (ESI) $[M+1]^+$: 374 | INT12 4 / INT13 1 |

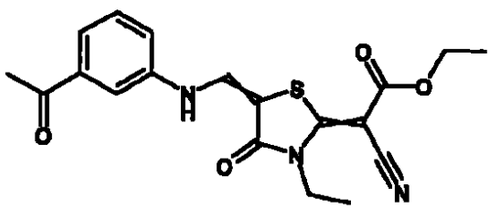
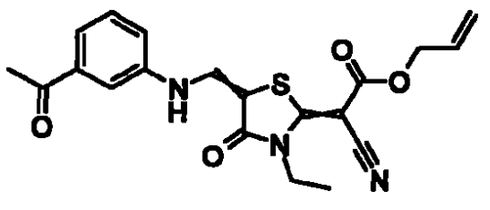
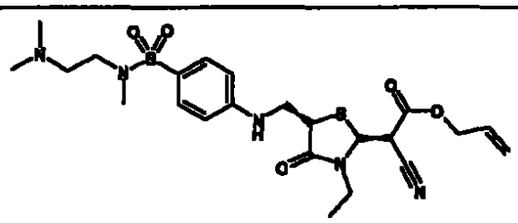
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 7,99 (s, 1H); 9,99 (s, 1H) ppm. | | |
| 103 |  [5-[1-[(4-Chloro-phenyl)-methyl-amino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-cyano-acetic acid ethyl ester | ($CDCl_3$, über $K_2CO_3$ gelagert, Hauptisomer): δ = 1,30-1,47 (m, 6H); 3,68 (s, 3H); 4,30 (q, 2H); 4,43 (q, 2H); 7,17 (d, 2H); 7,43 (d, 2H); 7,91 (s, 1H) ppm. | MW: 391.88 MS (ESI) $[M+1]^+$: 392 | INT12 4 / INT13 2 |
| 104 |  rac-Cyano-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-[4-(2,2,2-tri-fluoro-1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-phenyl-amino]-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid ethyl ester | (DMSO-d6;Haupt-isomer): δ = 1,23-1,28 (m, 6H); 1,67 (s, 3H); 4,20-4,27 (m, 4H); 6,59 (s, 1H); 7,40 (dd, 2H); 8,21 (d, 1H); 10,59 (d, 1H) ppm. | 455,459 / 456 | INT12 4 / INT13 2 |
| 105 |  rac-Cyano-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-[4-(2,2,2-tri-fluoro-1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-phenyl-amino]-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oderZ))-ylidene]-acetic acid allyl ester | (DMSO-d6;Haupt-isomer): δ = 1,24 (t, 3H); 1,66 (s, 3H); 4,26 (q, 2H); 4,70 (tt, 2H); 5,25 (qq, 1H); 5,37 (qq, 1H) 7,40 (dd, 2H); 5,96 (m, 1H); 6,56 (s, 1H); 7,31-7,54 (q, 4H) 8,20 (1H); 10,56 (1H) ppm. | 467,470 / 468 | INT12 6 / INT13 2 |
| 106 |  rac-Cyano-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-[3-(2,2,2-tri-fluoro-1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-phenyl-amino]-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid ethyl ester | (DMSO-d6; Haupt-isomer): δ = 1,22-1,28 (m, 6H); 1,69 (s, 3H); 4,19-4,28 (m, 4H); 6,68 (s, 1H); 7,25-7,38 (m, 3H); 7,52 (s, 1H); 8,19 (1H); 10,59 (s, 1H) ppm. | 455,459 / 456 | INT12 4 / INT13 2 |

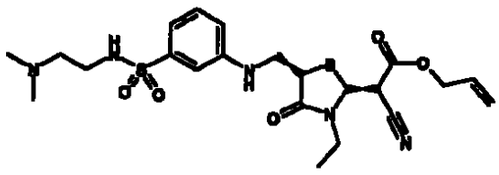
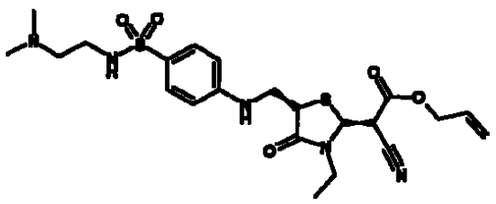
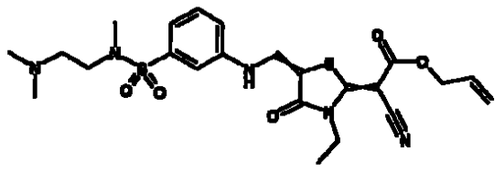
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 107 |  rac-Cyano-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-[3-(2,2,2-tri-fluoro-1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-phenyl-amino]-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid allyl ester | (DMSO-d6; Haupt-isomer, Auswahl): δ = 1,21-1,28 (m, 3H); 1,69 (s, 3H); 4,24 (q, 2H); 6,69 (s, 1H); 7,26-7,39 (m, 3H); 7,53 (s, 1H); 8,22 (d, 1H); 10,63 (d, 1H) ppm. | 467,470 / 468 | INT12 8 / INT13 2 |
| 108 |  [5-[1-[4-(Acetyl-methyl-amino)-phenyl-amino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-cyano-acetic acid ethyl ester | (DMSO-d6; Haupt-isomer): δ = 1,22-1,28 (m, 6H); 1,78 (s, 3H); 3,11 (s, 3H); 4,21-4,25 (m, 4H); 7,28-7,38 (dd, 4H) 8,19 (s, 1H); 10,55 (s, 1H) ppm. | 414.486 / 415 | INT12 4 / INT13 2 |
| 109 |  Cyano-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-(3-trifluoro-methyl-phenylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z)-ylidene]-acetic acid ethyl ester | (DMSO-d6;Haupt-isomer): δ = 1,22-1,28 (m, 6H); 4,19-4,25 (m, 4H); 7,36 (d, 1H); 7,53 (t, 1H); 7,59-7,63 (m, 1H); 8,26 (s, 1H); 10,56 (s, 1H) ppm. | 411.405 / 412 | INT12 4 / INT13 2 |
| 110 |  Cyano-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-(4-trifluoro-methyl-phenylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid ethyl ester | (DMSO-d6;Haupt-isomer): δ = 1,23-1,28 (2t, 6H); 4,21-4,25 (m, 4H); 7,46-7,66 (q, 4 h); 8,22 (s, 1H); 10,68 (s, 1H) ppm. | 411.405 / 412 | INT12 4 / INT13 2 |
| 111 |  Cyano-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-(pyridin-2-ylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]- | (DMSO-d6;Haupt-isomer): δ = 1,22-1,28 (m, 6H); 4,18-4,23 (m, 4H); 7,04-7,07 (m, 2H); 7,71-7,76 (m, 1H); 8,28-8,29 (m, 1H); | 344.394 / 345 | INT12 4 / INT13 2 |

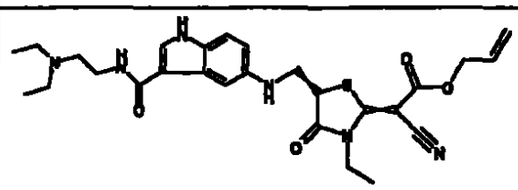
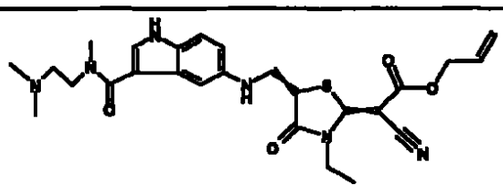
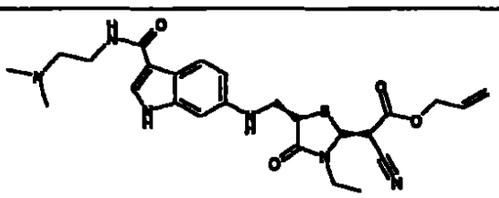
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | thiazolidin-(2-(E oder Z)-yliden]-acetic acid ethyl ester | 6,73 (d, 1H); 10,93 (d,1H) ppm. | | |
| 112 |  Cyano-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-(pyridin-3-yl-amino)-meth-(E/Z)-yliden]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-yliden]-acetic acid ethyl ester | (DMSO-d6;Haupt-isomer): δ = 1,22-1,28 (m, 6H); 4,18-4,24 (m, 4H); 7,32-7,37 (dd, H); 7,73-7,75 (m, 1H); 8,20 (s, 1H); 8,24-8,25 (m, 1H); 8,53 (d, 1H); 10,52 (s, 1H) ppm. | 344.394 / 345 | INT124 / INT132 |
| 113 |  Cyano-[5-[1-(4,6-dimethyl-pyridin-2-yl-amino)-meth-(E/Z)-yliden]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-yliden]-acetic acid ethyl ester | (DMSO-d6;Haupt-isomer): δ = 1,22-1,28 (m, 6H); 2,24 (s, 3H); 2,38 (s, 3H); 4,18-4,24 (m, 4H); 6,67 (s,1H); 6,77 (s,1H), 8,73 (m, 1H); 10,82 (s, 1H) ppm. | 372,449 | INT124 / INT132 |
| 114 |  Cyano-[3-ethyl-5-[1-(4-methyl-pyridin-2-ylamino)-meth-(E/Z)-yliden]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-yliden]-acetic acid ethyl ester | (DMSO-d6;Haupt-isomer): δ = 1,23-1,26 (2t, 6H); 2,29 (s, 3H); 4,18-4,24 (2q, 4H); 6,65 (d, 1H); 6,89-6,91 (dd, 1H); 8,14 (d, 1H); 8,73 (s, 1H); 10,86 (3, H) ppm. | 358,422 | INT124 / INT132 |
| 115 |  Cyano-[3-ethyl-5-[1-(6-methyl-pyridin-2-yl-amino)-meth-(E/Z)-yliden]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-yliden]-acetic acid ethyl ester | (DMSO-d6;Haupt-isomer): δ = 1,23-1,26 (2t, 6H); 2,41 (s,3H); 4,17-4,22 (2q, 4H); 6,83 (d, 1H); 6,89 (d, 1H); 7,59 (t, 1H); 8,71 (1H); 10,86 (s,1H) ppm: | 358,422 | INT124 / INT132 |
| 116 |  | (DMSO-d6;Haupt-isomer): δ = 1,22-1,27 (m, 6H); | 395,842 | INT124 / |

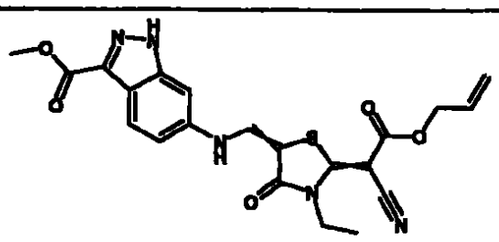
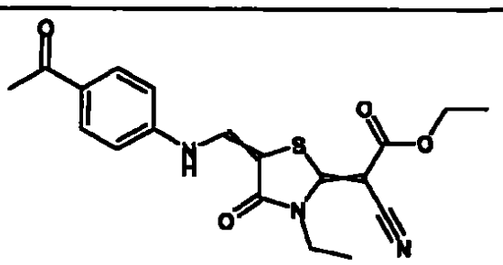
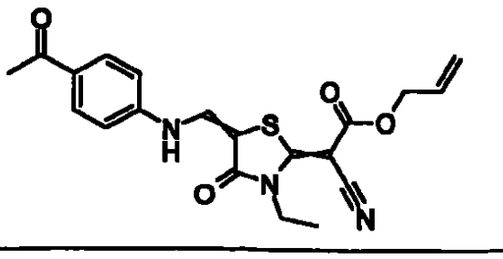
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | [5-[1-(3-Chloro-4-fluoro-phenylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazol-idin-(2-(E oder Z))-ylidene]-cyano-acetic acid ethyl ester | 4,21-4,24 (m.4H); 7,32 (m, 1H); 7,37 (m, 1H); 7,58-7,60 (m, 1H); 8,18 (s, 1H); 10,45 (s, 1H) ppm. | | INT13 2 |
| 117 |  [5-[1-(3-Chloro-4-fluoro-phenylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazol-idin-(2-(E oder Z))-ylidene]-cyano-acetic acid allyl ester | (DMSO-d6;Haupt-Isomer, Auswahl): δ = 1,22-1,25 (m, 6H); 4,21-4,24 (m, 4H); 7,28-7,38 (m, 2H); 7,56-7,58 (m, 1H); 8,16-8,18 (m, 1H); 10,45 (s, 1H) ppm. | 407,854 | INT12 6 / INT13 2 |
| 118 |  Cyano-[3-ethyl-5-[1-(2-methyl-quinolin-6-ylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazol-idin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid ethyl ester | (DMSO-d6;Haupt-Isomer): δ = 1,22-1,28 (2t, 6H); 2,61 (s, 3H); 4,18-4,24 (2q, 4H); 7,33 (d, 1H); 7,63 (dd, 1H); 7,74 (m, 1H); 7,82 (d, 1H); 8,11 (d, 1H); 8,26 (s, 1H); 10,64 (s,1H) ppm. | 408,482 | INT12 4 / INT13 2 |
| 119 |  Cyano-[3-ethyl-5-[1-(2-methyl-quinolin-6-ylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazol-idin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid allyl ester | (DMSO-d6;Haupt-Isomer, Auswahl): δ = 1,25 (t, 3H); 2,60 (s, 3H); 4,22 (q, 2H); 7,33 (d, 1H); 7,61-7,64 (dd, 1H); 7,75 (d, 1H); 7,82 (d, 1H); 8,11 (d,1H); 8,27 (1H); 10,66 (s, 1H) ppm. | 420,493 | INT12 6 / INT13 2 |
| 120 |  Cyano-[3-ethyl-5-[1-(2-methyl-quinolin-5-ylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder | (DMSO-d6;Haupt-Isomer): δ = 1,21-1,28 (m, 6H); 2,66 (s, 3H); 4,17-4,24 (m, 4H); 7,38 (d, 1H); 7,46 (d, 1H); | 408,482 | INT12 4 / INT13 2 |

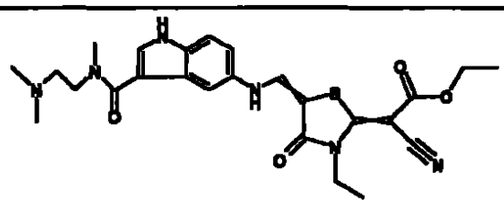
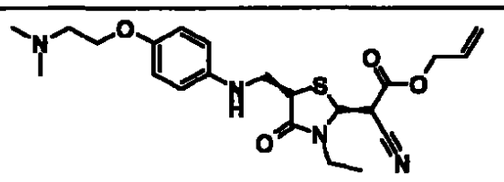
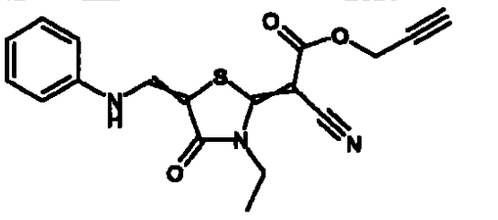
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Z)-ylidene]-acetic acid ethyl ester | 7,66-7,68 (m, 1H);<br>7,74 (d, 1H);<br>8,05 (s, 1H);<br>8,44 (d, 1H);<br>10,65 (s, 1H) ppm. | | |
| 121 |  <br>Cyano-[3-ethyl-5-[1-(2-methyl-quinolin-5-ylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z)-ylidene]-acetic acid allyl ester | (DMSO-d6;Haupt-Isomer, Auswahl):<br>δ =<br>1,24 (t, 3H);<br>2,66 (s, 3H);<br>4,22 (q, 2H);<br>7,40 (d, 2H);<br>7,47 (d, 1H);<br>7,66-7,70 (m, 1H);<br>7,75-7,78 (m, 1H);<br>8,08 (s, 1H);<br>8,46 (d, 1H);<br>10,69 (s, 1H) ppm. | 420,482 | INT126<br>/<br>INT132 |

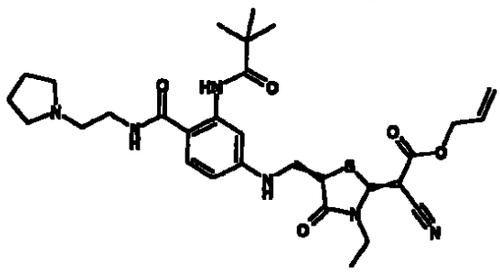
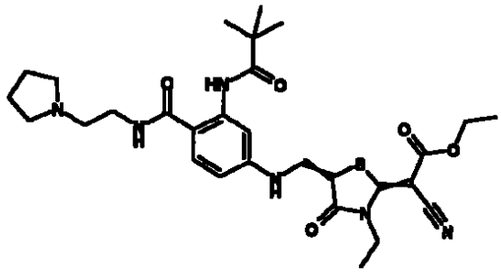
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 122 |  [5-[1-(3-Acetyl-phenylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2Z or E)-ylidene]-cyano-acetic acid ethyl ester | $^1$H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) (selected peaks) δ = 1.30 (m, 6H); 2.59 (s, 3H); 4.28 (m, 2H); 4.39 (m, 2H); 7.21 (m, 1H); 7.46 (m, 1H); 7.62 (m, 2H); 10.57 (d, 1H). | MW: 385.442<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 386 | INT124/INT132 |
| 123 |  [5-[1-(3-Acetyl-phenylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2Z or E)-ylidene]-cyano-acetic acid allyl ester | $^1$H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) (selected peaks) δ = 1.46 (m, 3H); 2.68 (s, 3H); 4.47 (m, 2H); 4.79 (m, 2H); 5.31 (dd, 1H); 5.42 (d, 1H); 6.02 (m, 1H); 7.32 (m, 1H); 7.53 (m, 1H); 7.74 (m, 2H); 8.25 (d, 1H); 10.70 (d, 1H). | MW: 397.453<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 398 | INT126/INT132 |
| 124 |  Cyano-[5-[1-[4-[(2-dimethylamino-ethyl)-methyl-sulfamoyl]-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2Z or E)-ylidene]-acetic acid allyl ester | $^1$H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (selected peaks) δ = 1.22 (m, 3H); 2.19 (s, 6H); 2.42 (m, 2H); 2.71 (s, 3H); 3.03 (m, 2H); 4.28 (m, 2H); 4.72 (d, 2H); 5.28 (dd, 1H); 5.40 (dd, 1H); 6.00 (m, 1H); 7.51 (d, 2H); 7.73 (d, 2H); 8.28 (s, 1H); 10.70 (s, 1H). | MW: 519.644<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 520 | INT126/INT132 |

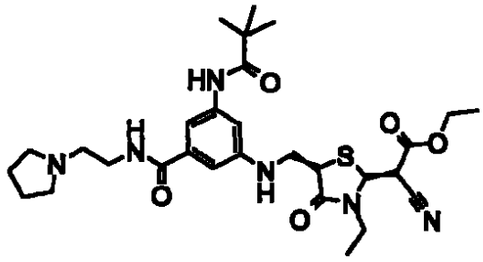
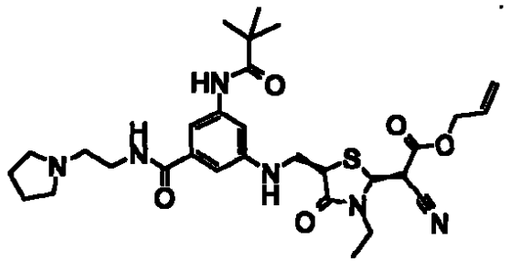
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 125 |  Cyano-[5-[1-[3-(2-dimethylamino-ethylsulfamoyl)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2Z or E)-ylidene]-acetic acid allyl ester | $^1$H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (selected peaks) δ = 1.24 (m, 3H); 2.10 (s, 6H); 2.30 (m, 2H); 2.88 (m, 2H); 4.25 (m, 2H); 4.71 (d, 2H); 5.28 (dd, 1H); 5.40 (dd, 1H); 6.00 (m, 1H); 7.49 (dd, 1H); 7.60 (m, 3H); 7.75 (s, 1H); 8.29 (s, 1H); 10.71 (s, 1H). | MW: 505.617<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 506 | INT12 6/INT 132 |
| 126 |  Cyano-[5-[1-[4-(2-dimethylamino-ethylsulfamoyl)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2Z or E)-ylidene]-acetic acid allyl ester | $^1$H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (selected peaks) δ = 1.22 (m, 3H); 2.10 (s, 6H); 2.29 (m, 2H); 2.80 (m, 2H); 4.26 (m, 2H); 4.71 (d, 2H); 5.29 (dd, 1H); 6.00 (m, 1H); 7.48 (s, 1H); 7.49 (d, 2H); 7.74 (d, 2H); 8.30 (s, 1H); 10.70 (s, 1H). | MW: 505.617<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 506 | INT12 6/INT 132 |
| 127 |  Cyano-[5-[1-[3-[(2-dimethylamino-ethyl)-methyl-sulfamoyl]-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2Z or E)-ylidene]-acetic acid allyl ester | $^1$H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (selected peaks) δ = 1.24 (m, 3H); 2.19 (s, 6H); 2.42 (m, 2H); 2.72 (s, 3H); 3.09 (m, 2H); 4.27 (m, 2H); 4.72 (d, 2H); 5.28 (dd, 1H); 5.39 (dd, 1H); 6.00 (m, 1H); 7.45 (d, 1H); 7.61 | MW: 519.644<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 520 | INT12 6/INT 132 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | (m, 1H); 7.69 (m, 2H); 8.31 (s, 1H); 10.62 (s, 1H). | | |
| 128 |  Cyano-[5-[1-[3-(2-diethylamino-ethyl-carbamoyl)-1H-indol-5-ylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2Z or E)-ylidene]-acetic acid allyl ester | $^1$H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) δ = 0.97 (m, 6H); 1.26 (m, 3H); 4.25 (m, 2H); 4.71 (d, 2H); 5.28 (dd, 1H); 5.38 (dd, 1H); 6.0 (m, 1H); 7.27( dd, 1H); 7.42 (d, 1H); 7.38 (m, 1H); 8.0 (d, 1H); 8.07 (d, 1H); 8.21 (s, 1H); 10.77 (s, 1H); 11.59 (s, 1H). | MW: 536.654 MS (ESI) $[M+1]^+$: 537 | INT12 6/INT 132 |
| 129 |  Cyano-[5-[1-[3-[(2-dimethylamino-ethyl)-methyl-carbamoyl]-1H-indol-5-ylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2Z or E)-ylidene]-acetic acid allyl ester | $^1$H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (selected peaks) δ = 1.28 (m, 3H); 2.15 (s, 6H); 3.11 (s, 3H); 3.59 (m, 2H); 4.26 (m, 2H); 4.72 (d, 2H); 3.27 (dd, 1H); 3.39 (dd, 1H); 6.0 (m, 1H); 7.19 (dd, 1H); 7.42 (d, 1H); 7.72 (s, 1H); 7.76 (d, 1H); 8.18 (s, 1H); 10.70 (s, 1H); 11.60 (s, 1H). | MW: 522.627 MS (ESI) $[M+1]^+$: 523 | INT12 6/INT 132 |
| 130 |  | $^1$H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (selected peaks) δ = 1.26 (m, 3H); 2.21 (s, 6H); 2.40 (m, 2H); 4.28 (m, 2H); | MW: 508.600 MS (ESI) $[M+1]^+$: | INT12 6/INT 132 |

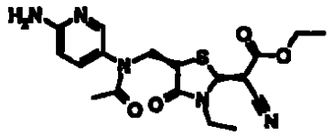
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Cyano-[5-[1-[3-(2-dimethylamino-ethylcarbamoyl)-1H-indol-6-ylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2Z or E)-ylidene]-acetic acid allyl ester | 4.70 (d, 2H); 5.28 (dd, 1H); 5.40 (dd, 1H); 6.0 (m, 1H); 7.11 (dd, 1H); 7.35 (s, 1H); 7.80 (m, 1H); 7.98 (d, 1H); 8.08 (d, 1H); 8.25 (s, 1H); 10.63 (s, 1H); 11.50 (s, 1H). | 509 | |
| 131 |  6-[[2-[1-Allyloxycarbonyl-1-cyano-meth-(Z or E)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5E/Z)-ylidenemethyl]-amino]-1H-indazole-3-carboxylic acid methyl ester | $^1$H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (selected peaks) δ = 1.28 (m, 3H); 3.91 (s, 3H); 4.22 (m, 2H); 4.71 (d, 2H); 5.29 (dd, 1H); 5.40 (dd, 1H); 5.97 (m, 1H); 7.32 (dd, 1H); 7.50 (s, 1H); 8.00 (d, 1H); 8.30 (s, 1H); 10.73 (s, 1H). | MW: 453.477 MS (ESI) $[M+1]^+$: 454 | INT126/INT132 |
| 132 |  [5-[1-(4-Acetyl-phenylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2Z or E)-ylidene]-cyano-acetic acid ethyl ester | $^1$H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) (selected peaks) δ = 1.30 (m, 6H); 2.55 (s, 3H); 4.25 (m, 2H); 4.38 (m, 2H); 7.05 (d, 2H); 7.58 (d, 1H); 7.95 (d, 2H); 10.60 (d, 1H). | MW: 385.442 MS (ESI) $[M+1]^+$: 386 | INT124/INT132 |
| 133 |  | $^1$H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) (selected peaks) δ = 1.32 (m, 3H); 2.52 (s, 3H); 4.38 (m, 2H); 4.70 (m, 2H); | MW: 397.453 MS (ESI) $[M+1]^+$: | INT126/INT132 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | [5-[1-(4-Acetyl-phenylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2Z or E)-ylidene]-cyano-acetic acid allyl ester | 5.22 (dd, 1H); 5.36 (dd, 1H); 5.90 (m, 1H); 7.08 (d, 2H); 7.80 (d, 1H); 7.92 (d, 2H); 10.61 (d, 1H). | 340 | |
| 134 |  Cyano-[5-[1-{3-[(2-dimethylamino-ethyl)-methyl-carbamoyl]-1H-indol-5-ylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2Z or E)-ylidene]-acetic acid ethyl ester | $^1$H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (selected peaks) δ = 1.26 (m, 6H); 2.18 (s, 6H); 3.11 (s, 3H); 3.49 (m, 2H); 4.25 (m, 4H); 7.20 (dd, 1H); 7.42 (d, 1H); 7.71 (s, 1H); 7.78 (d, 1H); 8.16 (s, 1H); 10.70 (s, 1H); 11.60 (s, 1H). | MW: 510.616 MS (ESI) $[M+1]^+$: 511 | INT124/INT132 |
| 135 |  Cyano-[5-[1-[4-(2-dimethylamino-ethoxy)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2Z or E)-ylidene]-acetic acid allyl ester | $^1$H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (selected peaks) δ = 1.23 (m, 3H); 2.21 (s, 6H); 2.62 (m, 2H); 4.03 (m, 2H); 4.23 (m, 2H); 4.71 (d, 2H); 5.27 (dd, 1H); 5.39 (dd, 1H); 5.98 (m, 1H); 6.95 (d, 2H); 7.26 (d, 2H); 8.12 (s, 1H); 10.50 (s, 1H). | MW: 442.537 MS (ESI) $[M+1]^+$: 443 | INT126/INT132 |
| 136 |  Cyano-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-phenylamino- | $^1$H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) (selected peaks) δ = 1.42 (m, 3H); 2.51 (m, 1H); 4.45 (m, 2H); 4.88 (d, 2H); 7.09 (m, 2H); 7.20 (m, 1H); 7.40 | MW: 353.40 MS (ESI) $[M+1]^+$: 354 | INT138 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2Z or E)-ylidene]-acetic acid prop-2-ynyl ester | (m, 2H); 7.66 (d, 1H); 10.61 (d, 1H). | | |
| 137 |  Cyano-[5-[1-[3-(2,2-dimethyl-propionylamino)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethylcarbamoyl)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2Z or E)-ylidene]-acetic acid allyl ester | $^1$H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) (selected peaks) δ = 1.32 (m, 9H); 1.41 (m, 9H); 1.80 (m, 4H); 2.53 (m, 4H); 2.71 (m, 2H); 3.49 (m, 2H); 4.40 (m, 2H); 4.72 (m, 2H); 5.25 (dd, 1H); 5.38 (dd, 1H); 5.95 (m, 1H); 6.69 (dd, 1H); 7.02 (m, 1H); 7.50 (d, 1H); 7.70 (s, 1H); 8.70 (s, 1H); 10.60 (s, 1H); 11.97 (s, 1H). | MW: 594.733 MS (ESI) $[M+1]^+$: 595 | INT12 6/INT 132 |
| 138 |  Cyano-[5-[1-[3-(2,2-dimethyl-propionylamino)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethylcarbamoyl)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2Z or E)-ylidene]-acetic acid ethyl ester | $^1$H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) (selected peaks) δ = 1.36 (m, 15H); 1.79 (m, 4H); 2.56 (m, 4H); 2.71 (m, 2H); 3.50 (m, 2H); 4.29 (m, 2H); 4.39 (m, 2H); 6.68 (dd, 1H); 7.06 (m, 1H); 7.48 (d, 1H); 7.68 (s, 1H); 8.70 (d, 1H); 10.56 (s, 1H); 11.97 (s, 1H). | MW: 582.722 MS (ESI) $[M+1]^+$: 583 | INT12 4/INT 132 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 139 |  Cyano-[5-[1-[3-(2,2-dimethyl-propionylamino)-5-(2-pyrrolidin-1-yl-ethylcarbamoyl)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2Z or E)-ylidene]-acetic acid ethyl ester | $^1$H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (selected peaks) δ = 1.25 (m, 15H); 1.70 (m, 4H); 2.60 (m, 2H); 3.39 (m, 2H); 4.26 (m, 4H); 7.44 (s, 1H); 7.74 (s, 1H); 7.98 (s, 1H); 8.28 (s, 1H); 8.52 (m, 1H); 9.42 (s, 1H); 10.71 (s, 1H). | MW: 582.722 MS (ESI) $[M+1]^+$: 583 | INT12 4/INT 132 |
| 140 |  Cyano-[5-[1-[3-(2,2-dimethyl-propionylamino)-5-(2-pyrrolidin-1-yl-ethylcarbamoyl)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2Z or E)-ylidene]-acetic acid allyl ester | $^1$H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (selected peaks) δ = 1.22 (m, 15H); 1.70 (m, 4H); 2.61 (m, 2H); 3.40 (m, 2H); 4.28 (m, 2H); 4.71 (d, 2H); 5.27 (dd, 1H); 5.39 (dd, 1H); 6.00 (m, 1H); 7.42 (s, 1H); 7.77 (s, 1H); 7.97 (s, 1H); 8.28 (s, 1H); 8.52 (m, 1H); 9.42 (s, 1H); 10.76 (s, 1H). | MW: 594.733 MS (ESI) $[M+1]^+$: 595 | INT12 6/INT 132 |

**Beispiel 141[5-[1-[Acetyl-(6-amino-pyridin-3-yl)-amino]-meth-(E/Z)-yliden]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-yliden]-cyano-acetic acid ethyl ester**

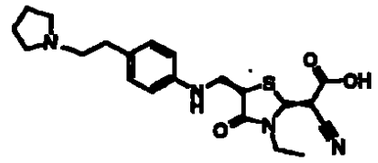


420 mg der unter **Beispiel 82)** beschriebenen Verbindung und 0,13 mL Triethylamin, werden in 5 mL Dichlormethan gelöst. Es werden 0,02 mL Acetanhydrid zugegeben und es wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Dichlormethan versetzt und dreimal mit halb-gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet. Nach Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel werden 340 mg der Titelverbindung erhalten.

(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,12-1,28 (t, 3H); 2,01 (s, 3H); 4,09-4,27 (m, 4H); 6,51-6,64 (m, 3H); 7,46 (dd, 1H); 7,98 (d, 1H); 8,55 (s, 1H) ppm.

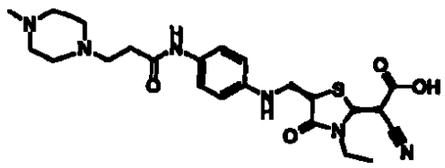
Die nachfolgenden Beispiele beschreiben die Herstellung von erfindungsgemäßen Verbindungen, ohne diese auf diese Beispiele zu beschränken. Diese Verbindungen können auch als Zwischensubstanzen zu Herstellung von erfindungsgemäßen Substanzen der allgemeinen Formel (I) benutzt werden.

**Beispiel 142**
**(E oder Z)-Cyano-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-{[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-phenylamino]-methylene}-thiazolidin-2-ylidene)-acetic acid**



2,05 g Kalium-(tert)-butylat werden in 50 mL Tetrahydrofuran bei 0 °C vorgelegt und mit 76,4 µL Wasser versetzt. Es werden 1,0 g der unter Beispiel INT131) beschriebenen Verbindung zugegeben und 30 Minuten bei 0 °C, und 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Bei 0 °C werden 8,25 mL zweimolare Salzsäure in Diethylether zugegeben und es wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird im Hochvakuum abkondensiert, und der Rückstand wird ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.
Molmasse = 412.514; MS (ESI): $[M+1]^+$ = 413.

**Beispiel 143**
**(E oder Z)-Cyano-(3-ethyl-5-(E/Z)-({4-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propionylamino]-phenylamino}-methylen)-4-oxo-thiazolidin-2-yliden)-essigsäure**

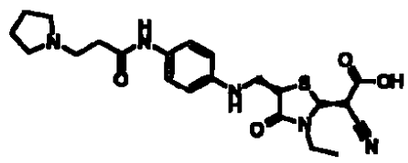
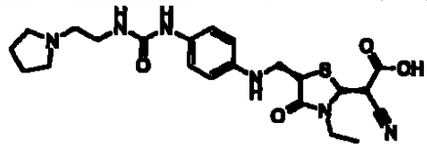
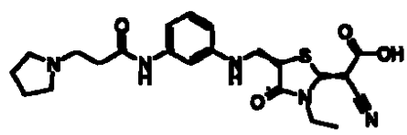


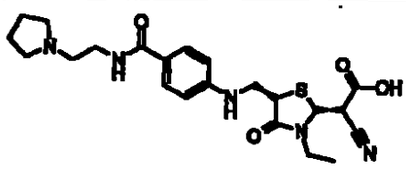
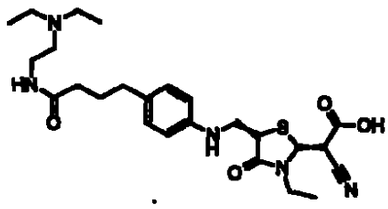
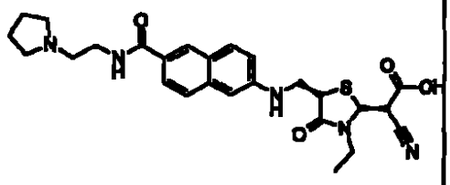
4,4 g der unter Beispiel 3) beschriebenen Verbindung, 0,91 g $Pd(PPh_3)_4$ und 6,9 ml Morpholin werden in 150 mL Tetrahydrofuran für 15 min gerührt. Nach Zugabe von 45 mL Triethylamin wird die erhaltene Reaktionsmischung am Rotationsverdampfer zur Trockene eingeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wird durch Chromatographie mit einem Dichlormehtan/Methanol-Gemisch an

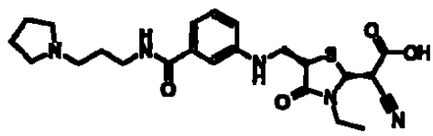
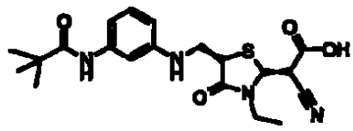
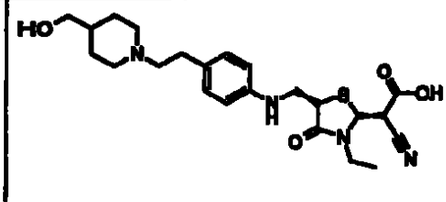
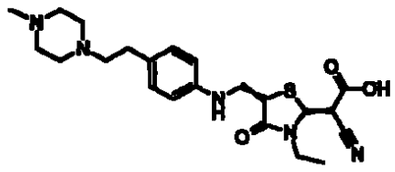
Kieselgel gereinigt. Es werden 3,5 g der Titelverbindung als pH abhängiges 5-(E/Z)-Isomerengemisch erhalten.

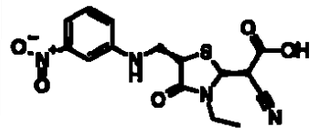
1H-NMR (DMSO-d6, Hauptisomer): δ = 1,20 (3H); 2,19 (3H); 2,23-2,55 (10 H) 2,61 (2H); 4,20 (2H); 7,18 (2H); 7,52 (2H); 7,87 (1H); ppm.

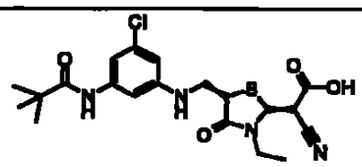
Die nachfolgende Verbindungen werden analog der oben beschriebenen Verfahren hergestellt.

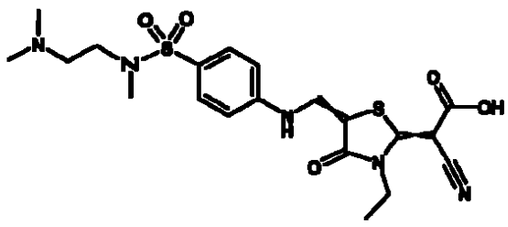
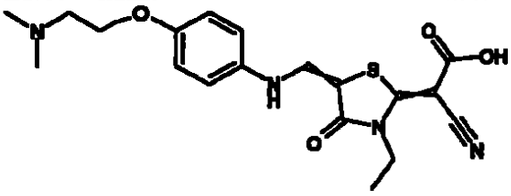
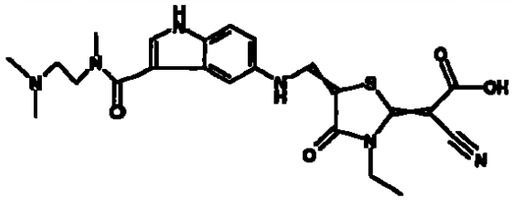
| Beispiel Nr. | Struktur | Mol. Gewicht | MS (ESI) $[M+1]^+$ | Edukt | Synthese analog |
|---|---|---|---|---|---|
| 144 |  Cyano-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-[4-(3-pyrrolidin-1-yl-propionylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-yliden]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-yliden]-acetic acid | 455,54 | 456 | 46 | 143 |
| 145 |  Cyano-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-[4-[3-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-ureido]-phenylamino]-meth-(E/Z)-yliden]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-yliden]-acetic acid | 470,55 | 471 | 47 | 143 |
| 146 |  Cyano-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-[3-(3-pyrrolidin-1-yl- | 455,54 | 456 | 49 | 143 |

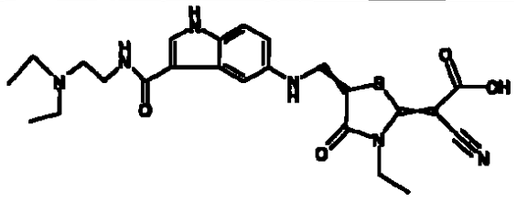
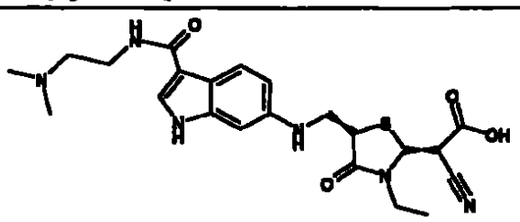
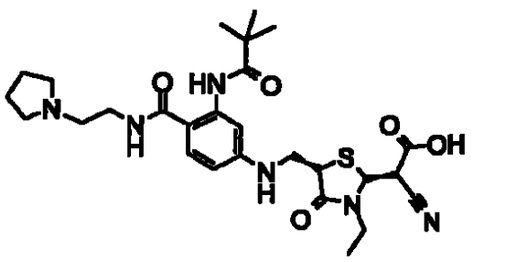
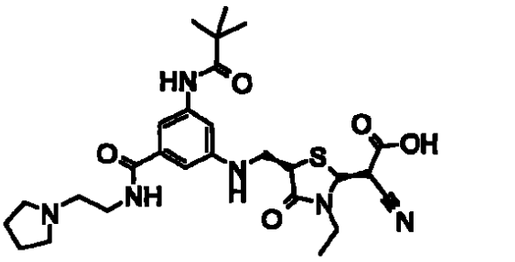
| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | propionylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid | | | | |
| 147 |  Cyano-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethylcarbamoyl)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid | 455,54 | 456 | 5 | 143 |
| 148 |  Cyano-[5-[1-[4-[3-(2-diethylamino-ethylcarbamoyl)-propyl]-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid | 499.637 | 500 | 52 | 143 |
| 149 |  Cyano-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-[6-(2-pyrrolidin-1-yl-ethylcarbamoyl)-naphthalen-2-ylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid | 505,60 | 506 | 53 | 143 |

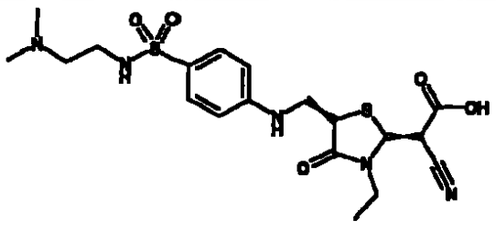
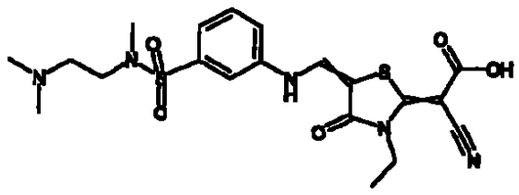
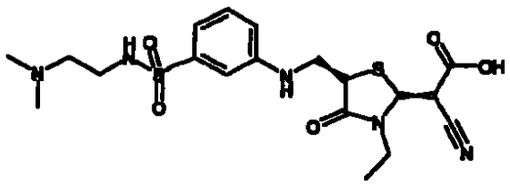
| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 150 |  Cyano-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-[3-(3-pyrrolidin-1-yl-propylcarbamoyl)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid | 469,57 | 470 | INT134 | 142 |
| 151 |  Cyano-[5-[1-[3-(2,2-dimethyl-propionylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid | 414,49 | 415 | INT135 | 142 |
| 152 |  Cyano-[3-ethyl-5-[1-{4-[2-(4-hydroxymethyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid | 456,57 | 457 | INT136 | 142 |
| 153 |  Cyano-[3-ethyl-5-[1-{4-[2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-ethyl]-phenylamino}- | 441,56 | 442 | INT137 | 142 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid | | | | |
| 154 |  <br>Cyano-[3-ethyl-5-[1-(3-nitro-phenylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid | 360.351 | 361 | 8 | 142 |

| Beispiel Nr. | Struktur und Name | $^1$H-NMR | Mol. Gewicht / MS (ESI) $[M+1]^+$ | Edukt / Synthese analog |
|---|---|---|---|---|
| 155 |  <br>[5-[1-[3-Chloro-5-(2,2-dimethyl-propionylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-cyano-acetic acid | (DMSO-d6, über $K_2CO_3$ gelagert, Hauptisomer):<br>$\delta$ =<br>1,12-1,29 (m, 12H);<br>4,21 (q, 2H);<br>7,00 (s, 1H);<br>7,52 (s, 1H);<br>7,61 (s, 1H);<br>7,89 (s, 1H);<br>9,37 (s, 1H);<br>10,18 (s, 1H);<br>11,5-12,5 (b, 1H)<br>ppm. | MW: 448.93<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 449 | 77 / 143 |

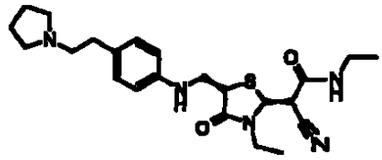
| Beispiel Nr. | Struktur und Name | Mol. Gewicht / MS (ESI) $[M+1]^+$ | Edukt / Synthese analog |
|---|---|---|---|
| 156 |  Cyano-[5-[1-{4-[(2-dimethylamino-ethyl)-methyl-sulfamoyl]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2Z or E)-ylidene]-acetic acid | MW: 534.659 MS (ESI) $[M+1]^+$: 535 | 124/ 143 |
| 157 |  Cyano-[5-[1-[4-(2-dimethylamino-ethoxy)-phenylamino]-meth-(E/ Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2Z or E)-ylidene]-acetic acid | MW: 402.472 MS (ESI) $[M+1]^+$: 403 | 135/ 143 |
| 158 |  Cyano-[5-[1-{3-[(2-dimethylamino-ethyl)-methyl-carbamoyl]-1H-indol-5-ylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2Z or E)-ylidene]-acetic acid | MW: 482.562 MS (ESI) $[M+1]^+$: 483 | 129/ 143 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 159 |  Cyano-[5-[1-[3-(2-diethylamino-ethylcarbamoyl)-1H-indol-5-ylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2Z or E)-ylidene]-acetic acid | MW: 496.59<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 497 | 128/ 143 |
| 160 |  Cyano-[5-[1-[3-(2-dimethylamino-ethylcarbamoyl)-1H-indol-6-ylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2Z or E)-ylidene]-acetic acid | MW: 468.535<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 469 | 130/ 143 |
| 161 |  Cyano-[5-[1-[3-(2,2-dimethyl-propionylamino)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethylcarbamoyl)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid | MW: 554.668<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 555 | 137/ 143 |
| 162 |  Cyano-[5-[1-[3-(2,2-dimethyl- | MW: 554.668<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 555 | 140/ 143 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | propionylamino)-5-(2-pyrrolidin-1-yl-ethylcarbamoyl)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid | | |
| 163 |  Cyano-[5-[1-[4-(2-dimethylamino-ethylsulfamoyl)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2Z or E)-ylidene]-acetic acid | MW: 465.552 MS (ESI) $[M+1]^+$: 466 | 126/ 143 |
| 164 |  Cyano-[5-[1-[3-[(2-dimethylamino-ethyl)-methyl-sulfamoyl]-phenylamino} -meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2Z or E)-ylidene]-acetic acid | MW: 534.659 MS (ESI) $[M+1]^+$: 535 | 127/ 143 |
| 165 |  Cyano-[5-[1-[3-(2-dimethylamino-ethylsulfamoyl)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2Z or E)-ylidene]-acetic acid | MW: 520.632 MS (ESI) $[M+1]^+$: 521 | 125/ 143 |

Die nachfolgenden Beispiele beschreiben die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I), ohne diese auf diese Beispiele zu beschränken.

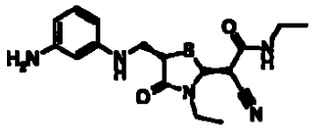
**Beispiel 166**
**2-(E oder Z )-Cyano-N-ethyl-2-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-{[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-phenylamino]-methylene}-thiazolidin-2-ylidene)-acetamide**



275 mg des unter Beispiel 142) beschriebenen Rohproduktes (ca. 0.2 mmol) werden in 10 ml Dimethylformamid gelöst, mit 139 µl Triethylamin, 150 µl einer 2M Lösung von Ethylamin in Tetrahydrofuran und 96 mg TBTU versetzt und 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit halb-gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Lösung wird mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, eingeengt und nach Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel werden 51 mg der Titelverbindung als pH abhängiges 5-(E/Z)-Isomerengemisch erhalten.

1H-NMR (DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,07 (t, 3H); 1,23 (t, 3H); 1,65 (m, 4H); 2,45 (m, 4H); 2,54-2,62 (m, 2H); 2,62-2,75 (m, 2H); 3,20 (pentuplett, 2H); 4,21 (q, 2H); 7,20 (s, 4H); 7,67 (t, 1H); 8,04 (s, 1H); 10,23 (s, 1H) ppm.

**Beispiel 167**
**2-(E oder Z )-(5-(E/Z)-[(3-Amino-phenylamino)-methylene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-2-ylidene)-2-Cyano-N-ethyl-acetamide**

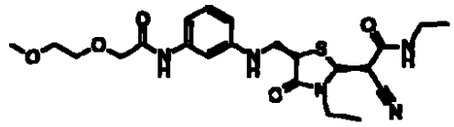


100 mg der unter Beispiel 215) beschriebenen Verbindung werden in 20 mL Ethanol gelöst, mit 291 mg Zinn-II-chlorid dihydrat versetzt und 4 Stunden unter Rückfluß gerührt. Es werden weitere 145 mg Zinn-II-chlorid dihydrat zugegeben und weitere 2 Stunden unter Rückfluß gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit gesättigter

Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt, 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und mit einem Gemisch aus Chloroform, Dichlormethan und Methanol (5:5:1) extrahiert. Die organische Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet, eingeengt und nach Reinigung durch Chromatographie an Aminophasen-Kieselgel werden 50 mg der Titelverbindung als pH abhängiges 5-(E/Z)-Isomerengemisch erhalten.

1H-NMR (DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1,07 (t, 3H); 1,26 (t, 3H); 3,21 (q, 2H); 4,22 (q, 2H); 5,23 (s, 2H); 6,29 (d, 1H); 6,39 (d, 1H); 6,45 (s, 1H); 6,97 (t, 1H); 7,68 (t, 1H); 7,95 (d, 1H); 10,18 (d, 1H) ppm.

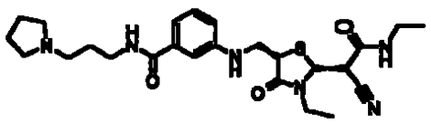
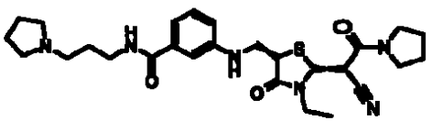
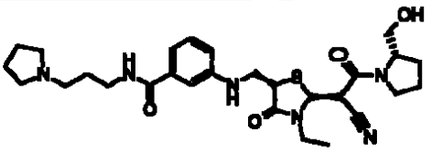
**Beispiel 168**
**2-(E oder Z )-Cyano-N-ethyl-2-[3-ethyl-5-(E/Z)-({3-[2-(2-methoxy-ethoxy)-acetylamino]-phenylamino}-methylene)-4-oxo-thiazolidin-2-yliden]-acetamide**

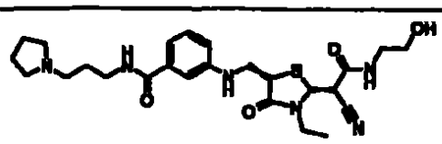
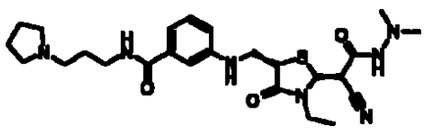
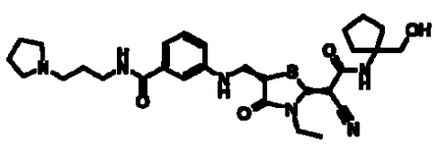
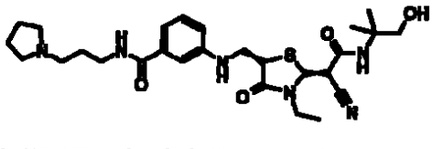


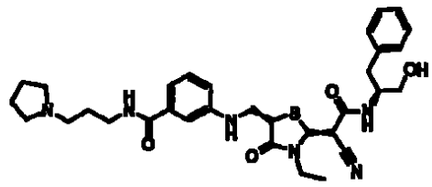
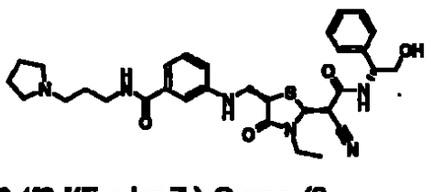
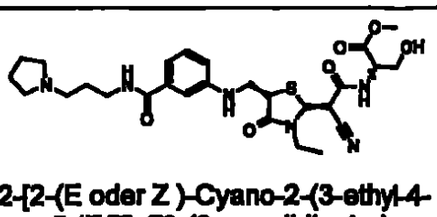
16,5 µL 2-(2-Methoxyethoxy)-essigsäure werden in 1 mL Tetrahydrofuran bei 0 °C vorgelegt und mit 37 µL Triethylamin und 18,5 µL Isobutylchloroformat versetzt. Es wird 30 Minuten bei 0 °C gerührt, 50 mg der unter Beispiel 167) beschriebenen Verbindung, gelöst in 2 mL Tetrahydrofuran, werden zugegeben und es wird weitere 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit halb-gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Lösung wird mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, eingeengt und nach Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel werden 35 mg der Titelverbindung als pH abhängiges 5-(E/Z)-Isomerengemisch erhalten.

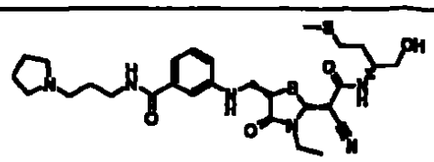
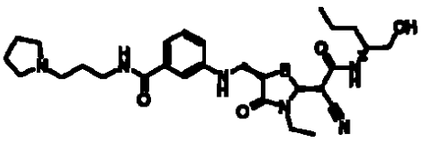
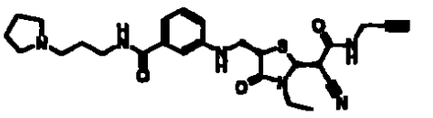
1H-NMR (DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ= 1,08 (t, 3H); 1,25 (t, 3H); 3,12-3,25 (m, 2H); 3,30 (s, 3H); 3,54 (t, 2H); 3,68 (t, 2H); 4,09 (s, 2H); 4,22 (q, 2H); 6,97 (s, 1H); 7,20-7,30 (m, 2H); 7,55-7,77 (m, 2H); 8,04 (s, 1H); 9,68 (s, 1H); 10,39 (s, 1H) ppm.

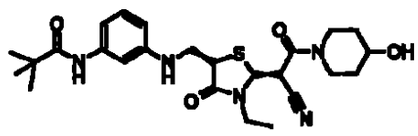
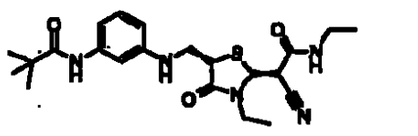
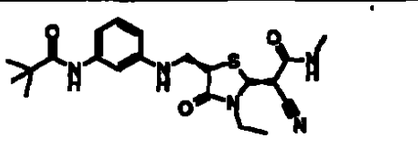
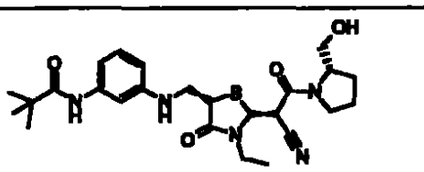
Die nachfolgenden Verbindungen werden analog der oben beschriebenen Verfahren hergestellt.

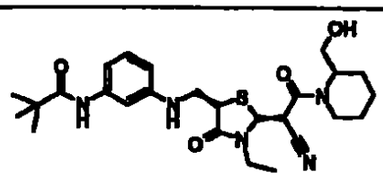
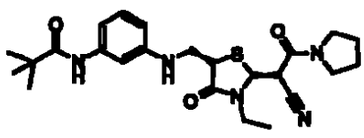
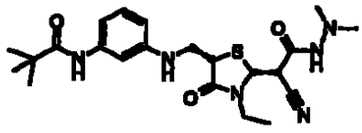
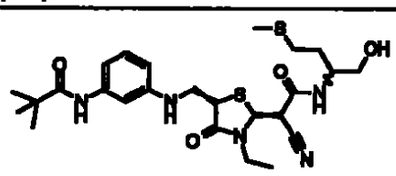
| Beispiel Nr. | Struktur und Name | $^1$H-NMR | Mol. Gewicht / MS (ESI) $[M+1]^+$ | Edukt / Synthese analog |
|---|---|---|---|---|
| 169 |  3-{[2-((E oder Z)-Cyano-ethylcarbamoyl-methylene)-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-5-(E/Z)-(E/Z)-ylidenemethyl]-amino}-N-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-benzamide | 1,07 (t, 3H); 1,27 (t, 3H); 1,67-1,87 (m, 6H); 2,61-2,87 (m, 6H); 3,11-3,31 (m, 4H); 4,23 (q, 2H); 7,16-7,31 (m, 1H); 7,38-7,58 (m, 2H); 7,69-7,71 (m, 2H); 8,19 (s, 1H); 8,68 (s, 1H); 10,42 (s, 1H) ppm. | MW: 496.63 MS (ESI) $[M+1]^+$: 497 | 150 / 166 |
| 170 |  3-{[2-(1-(E oder Z)-Cyano-2-oxo-2-pyrrolidin-1-yl-ethylidene)-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-5-(E/Z)-ylidenemethyl]-amino}-N-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-benzamide | 1,25 (t, 3H); 1,58-1,77 (m, 6H); 1,77-1,95 (m, 4H); 2,34-2,48 (m, 6H); 3,19-3,35 (m, 2H); 3,44-3,61 (m, 4H); 4,21 (q, 2H); 7,31-7,52 (m, 3H); 7,69 (s, 1H); 8,20 (s, 1H); 8,61 (t, 1H); 10,36 (s, 1H) ppm. | MW: 522.671 MS (ESI) $[M+1]^+$: 523 | 150 / 166 |
| 171 |  3-({2-[1-(E oder Z)-Cyano-2-(2-hydroxymethyl-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-5-(E/Z)-ylidenemethyl]-amino)-N-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-benzamide | 1,24 (t, 3H); 1,58-1,80 (m, 6H); 1,80-2,03 (m, 4H); 2,30-2,46 (m, 6H); 3,19-3,30 (m, 2H); 3,38-3,49 (m, 1H); 3,49-3,69 (m, 3H); 4,05-4,32 (m, 3H); 4,79 (t, 1H); 7,31-7,55 (m, 3H); 7,71 (s, 1H); 8,20 (s, 1H); 8,62 (t, 1H); 10,32 (s, 1H) ppm. | MW: 552.698 MS (ESI) $[M+1]^+$: 553 | 150 / 166 |

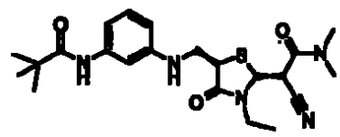
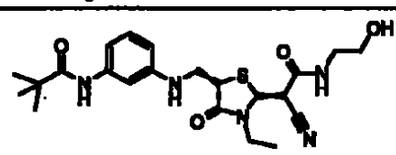
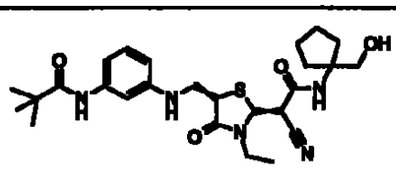
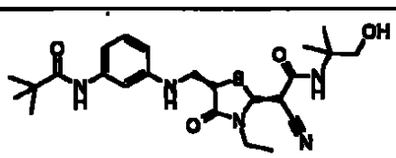
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 172 |  <br>3-({2-[(E oder Z )-Cyano-(2-hydroxy-ethylcarbamoyl)-methylene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-5-(E/Z)-ylidenemethyl}-amino)-N-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-benzamide | 1,27 (t, 3H);<br>1,58-1,77 (m, 6H);<br>2,32-2,47 (m, 6H);<br>3,18-3,32 (m, 4H);<br>3,48 (q, 2H);<br>4,24 (q, 2H);<br>4,75 (t, 1H);<br>7,34-7,56 (m, 4H);<br>7,73 (s, 1H);<br>8,19 (s, 1H);<br>8,62 (t, 1H);<br>10,40 (s, 1H) ppm. | MW:<br>512.632<br><br>MS<br>(ESI)<br>$[M+1]^+$:<br>513 | 150<br>/<br>166 |
| 173 |  <br>3-({2-[(E oder Z )-Cyano-(N',N'-dimethyl-hydrazinocarbonyl)-methylene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-5-(E/Z)-ylidenemethyl}-amino)-N-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-benzamide | 1,26 (t, 3H);<br>1,62-1,77 (m, 6H);<br>2,38-2,47 (m, 6H);<br>2,52 (s, 6H);<br>3,23-3,36 (m, 2H);<br>4,23 (q, 2H);<br>7,35-7,42 (m, 2H);<br>7,50 (m, 1H);<br>7,71 (s, 1H);<br>8,20 (s, 1H);<br>8,58-8,66 (m, 2H);<br>10,47 (s,b, 1H)<br>ppm. | MW:<br>511.648<br><br>MS<br>(ESI)<br>$[M+1]^+$:<br>512 | 150<br>/<br>166 |
| 174 |  <br>3-({2-[(E oder Z )-Cyano-(1-hydroxymethyl-cyclopentylcarbamoyl)-methylene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-5-(E/Z)-ylidenemethyl}-amino)-N-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-benzamide | 1,24 (t, 3H);<br>1,40-1,80 (m, 12H);<br>1,91 (m, 2H);<br>2,33-2,48 (m, 6H);<br>3,24-3,38 (m, 2H);<br>3,42 (s, 2H);<br>4,24 (q, 2H);<br>5,11 (s, 1H);<br>6,71 (s, 1H);<br>7,31-7,42 (m, 2H);<br>7,49 (m, 1H);<br>7,70 (s, 1H);<br>8,20 (s, 1H);<br>8,61 (t, 1H);<br>10,35 (s,b, 1H)<br>ppm. | MW:<br>566.723<br><br>MS<br>(ESI)<br>$[M+1]^+$:<br>567 | 150<br>/<br>166 |
| 175 |  <br>3-({2-[(E oder Z )-Cyano-(2-hydroxy-1,1-dimethyl-ethylcarbamoyl)-methylene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-5-(E/Z)-ylidenemethyl}-amino)-N-(3- | 1,25 (t, 3H);<br>1,30 (s, 6H);<br>1,60-1,78 (m, 6H);<br>2,36-2,48 (m, 6H);<br>3,21-3,45 (m, 4H);<br>4,21 (q, 2H);<br>5,20 (s, 1H);<br>6,68 (s, 1H);<br>7,33-7,42 (m, 2H);<br>7,50 (m, 1H); | MW:<br>540.685<br><br>MS<br>(ESI)<br>$[M+1]^+$:<br>541 | 150<br>/<br>166 |

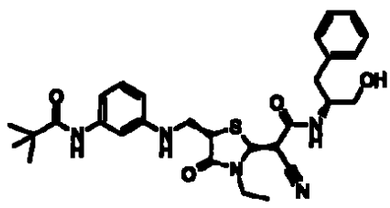
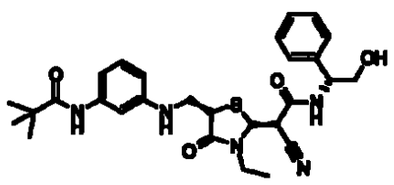
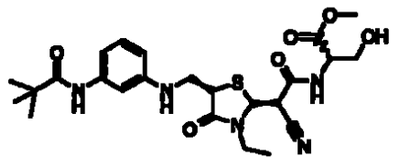
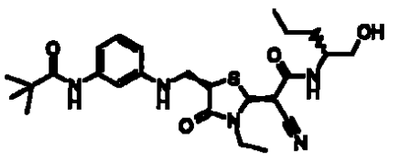
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | pyrrolidin-1-yl-propyl)-benzamide | 7,72 (s, 1H); 8,20 (s, 1H); 8,61 (t, 1H); 10,37 (s,b, 1H) ppm. | | |
| 176 |  3-({2-[(E oder Z)-(1-Benzyl-2-hydroxy-ethylcarbamoyl)-cyano-methylene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-5-(E/Z)-ylidenemethyl}-amino)-N-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-benzamide | 1,25 (t, 3H); 1,60-1,78 (m, 6H); 2,35-2,50 (m, 6H); 2,74-2,92 (m, 2H); 3,20-3,51 (m, 4H); 4,05 (m, 1H); 4,23 (q, 2H); 4,94 (s, 1H); 7,05-7,34 (m, 6H); 7,34-7,45 (m, 2H); 7,49 (m, 1H); 7,72 (s, 1H); 8,19 (s, 1H); 8,61 (s, 1H); 10,35 (s,b, 1H) ppm. | MW: 602.756 MS (ESI) $[M+1]^+$: 603 | 150 / 166 |
| 177 |  3-({2-[(E oder Z )-Cyano-(2-hydroxy-1-phenyl-ethylcarbamoyl)-methylene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-5-(E/Z)-ylidenemethyl}-amino)-N-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-benzamide | 1,26 (t, 3H); 1,60-1,77 (m, 6H); 2,35-2,48 (m, 6H); 3,21-3,40 (m, 2H); 3,62-3,79 (m, 2H); 4,23 (q, 2H); 4,89 (q, 1H); 5,06 (s, 1H); 7,18-7,43 (m, 8H); 7,49 (m, 1H); 7,71 (s, 1H); 8,19 (s, 1H); 8,60 (s, 1H); 10,35 (s,b, 1H) ppm. | MW: 588.729 MS (ESI) $[M+1]^+$: 589 | 150 / 166 |
| 178 |  2-[2-(E oder Z )-Cyano-2-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-{[3-(3-pyrrolidin-1-yl-propylcarbamoyl)-phenylamino]-methylene}-thiazolidin-2-ylidene)-acetylamino]-3-hydroxy-propionic acid methyl ester | 1,26 (t, 3H); 1,60-1,79 (m, 6H); 2,35-2,48 (m, 6H); 3,19-3,48 (m, 2H); 3,68 (s, 3H); 3,70-3,89 (m, 2H); 4,27 (q, 2H); 4,45 (m, 1H); 5,26 (s, 1H); 7,32-7,46 (m, 3H); 7,50 (m, 1H); 7,72 (s, 1H); 8,22 (s, 1H); 8,61 (t, 1H); 10,49 (s, 1H) ppm. | MW: 570.668 MS (ESI) $[M+1]^+$: 571 | 150 / 166 |

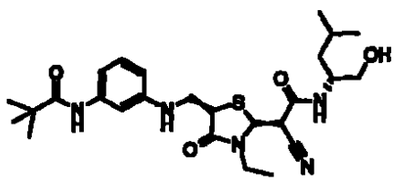
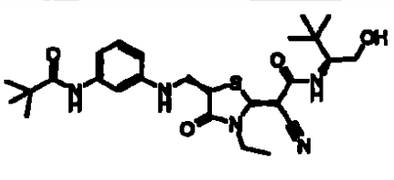
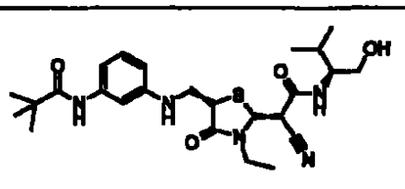
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 178 |  <br>3-({2-[(E oder Z )-Cyano-(1-hydroxymethyl-3-methylsulfanyl-propylcarbamoyl)-methylene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-5-(E/Z)-ylidenemethyl}-amino)-N-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-benzamide | 1,25 (t, 3H);<br>1,60-1,90 (m, 8H);<br>2,04 (s, 3H);<br>2,32-2,48 (m, 8H);<br>3,20-3,51 (m, 4H);<br>3,98 (m, 1H);<br>4,25 (q, 2H);<br>4,85 (s, 1H);<br>7,14 (d, 1H);<br>7,33-7,46 (m, 2H);<br>7,50 (m, 1H);<br>7,71 (s, 1H);<br>8,20 (s, 1H);<br>8,62 (t, 1H);<br>10,32 (s,b, 1H)<br>ppm. | MW:<br>586.778<br><br>MS<br>(ESI)<br>$[M+1]^+$:<br>587 | 150<br>/<br>166 |
| 180 |  <br>3-({2-[(E oder Z )-Cyano-(1-hydroxymethyl-butylcarbamoyl)-methylene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-5-(E/Z)-ylidenemethyl}-amino)-N-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-benzamide | 0,89 (t, 3H);<br>1,18-1,39 (m, 5H);<br>1,39-1,60 (m, 2H);<br>1,60-1,79 (m, 6H);<br>2,35-2,48 (m, 6H);<br>3,20-3,50 (m, 4H);<br>3,80-3,94 (m, 1H);<br>4,23 (q, 2H);<br>4,79 (s, 1H);<br>6,99 (d, 1H);<br>7,31-7,45 (m, 2H);<br>7,49 (d, 1H);<br>7,70 (s, 1H);<br>8,20 (s, 1H);<br>8,61 (s, 1H);<br>10,39 (s,b, 1H)<br>ppm. | MW:<br>554.712<br><br>MS<br>(ESI)<br>$[M+1]^+$:<br>555 | 150<br>/<br>166 |
| 181 |  <br>3-[[2-((E oder Z )-Cyano-prop-2-ynylcarbamoyl-methylene)-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-5-(E/Z)-ylidenemethyl]-amino}-N-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-benzamide | 1,25 (t, 3H);<br>1,62-1,75 (m, 6H);<br>2,38-2,49 (m, 6H);<br>3,07 (t, 1H);<br>3,22-3,35 (m, 2H);<br>3,92 (m, 2H);<br>4,23 (q, 2H);<br>7,36-7,44 (m, 2H);<br>7,50 (m, 1H);<br>7,72 (s, 1H);<br>8,09 (t, 1H);<br>8,21 (s, 1H);<br>8,62 (t, 1H);<br>10,46 (s,b, 1H)<br>ppm. | MW:<br>506.628<br><br>MS<br>(ESI)<br>$[M+1]^+$:<br>507 | 150<br>/<br>166 |

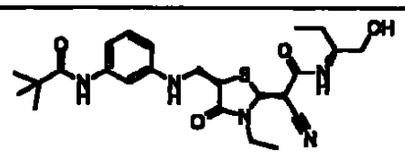
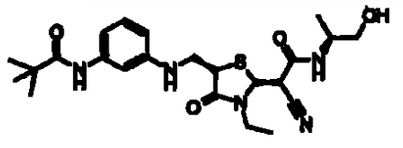
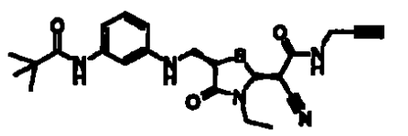
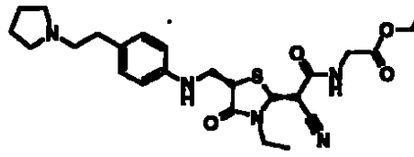
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 182 |  <br>N-[3-({2-[1-(E oder Z )-Cyano-2-(4-hydroxy-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-5-(E/Z)-ylidenemethyl}-amino)-phenyl]-2,2-dimethyl-propionamide | 1,15-1,31 (m, 12H);<br>1,31-1,45 (m, 2H);<br>1,72-1,85 (m, 2H);<br>3,14-3,28 (m, 2H);<br>3,68-3,80 (m, 1H);<br>3,80-3,93 (m, 2H);<br>4,10-4,27 (m, 2H);<br>4,80 (d, 1H);<br>6,90 (d, 1H);<br>7,23 (t, 1H);<br>7,35 (d, 1H);<br>7,69 (s, 1H);<br>8,04 (s, 1H);<br>9,23 (s, 1H);<br>10,20 (s, 1H) ppm. | MW:<br>497.617<br><br>MS<br>(ESI)<br>$[M+1]^+$:<br>498 | 151<br>/<br>166 |
| 183 |  <br>2-(E oder Z )-Cyano-2-(5-(E/Z)-[[3-(2,2-dimethyl-propionylamino)-phenylamino]-methylene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-2-ylidene)-N-ethyl-acetamide | 1,12-1,30 (m, 15H);<br>3,21 (pent., 2H);<br>4,24 (q, 2H);<br>6,93 (d, 1H);<br>7,23 (t, 1H);<br>7,35 (d, 1H);<br>7,63-7,75 (m, 2H);<br>8,00 (d, 1H);<br>9,23 (s, 1H);<br>10,38 (d, 1H) ppm. | MW:<br>441.553<br><br>MS<br>(ESI)<br>$[M+1]^+$:<br>442<br>- | 151<br>/<br>166 |
| 184 |  <br>2-(E oder Z )-Cyano-2-(5-(E/Z)-[[3-(2,2-dimethyl-propionylamino)-phenylamino]-methylene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-2-ylidene)-N-methyl-acetamide | 1,16-1,29 (m, 12H);<br>2,72 (d, 3H);<br>4,23 (q, 2H);<br>6,92 (d, 1H);<br>7,23 (t, 1H);<br>7,35 (d, 1H);<br>7,61 (s, 1H);<br>7,70 (s, 1H);<br>8,01 (s, 1H);<br>9,23 (s, 1H);<br>10,40 (s, 1H) ppm. | MW:<br>427.526<br><br>MS<br>(ESI)<br>$[M+1]^+$:<br>428 | 151<br>/<br>166 |
| 185 |  <br>N-[3-({2-[1-(E oder Z )-Cyano-2-(2-hydroxymethyl-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-5-(E/Z)-ylidenemethyl}-amino)-phenyl]-2,2-dimethyl-propionamide | 1,15-1,32 (m, 12H);<br>1,65-2,03 (m, 4H);<br>3,35-3,48 (m, 1H);<br>3,50-3,70 (m, 3H);<br>4,05-4,32 (m, 3H);<br>4,79 (t, 1H);<br>6,91 (d, 1H);<br>7,23 (t, 1H);<br>7,35 (d, 1H);<br>7,69 (s, 1H);<br>8,02 (s, 1H);<br>9,23 (s, 1H);<br>10,32 (s, 1H) ppm. | MW:<br>497.617<br><br>MS<br>(ESI)<br>$[M+1]^+$:<br>498 | 151<br>/<br>166 |

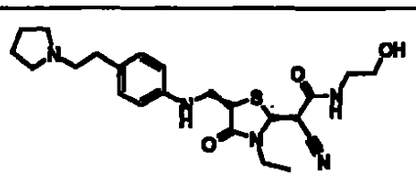
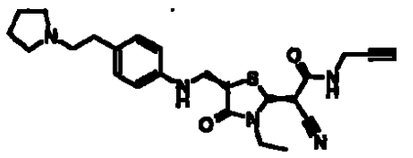
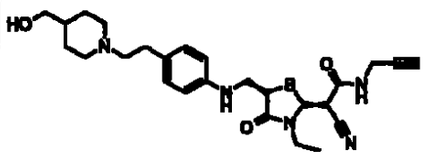
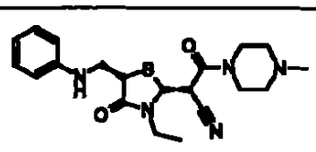
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 186 |  <br>N-[3-({2-[1-(E oder Z )-Cyano-2-(2-hydroxymethyl-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-5-(E/Z)-ylidenemethyl}-amino)-phenyl]-2,2-dimethyl-propionamide | 1,10-1,30 (m, 13H);<br>1,31-1,73 (m, 4H);<br>1,73-1,89 (m, 1H);<br>2,87-3,05 (m, 1H);<br>3,45-3,85 (m, 2H);<br>3,89-4,01 (m, 1H);<br>4,10-4,35 (m, 3H);<br>4,75 (t, 1H);<br>6,90 (d, 1H);<br>7,22 (t, 1H);<br>7,34 (d, 1H);<br>7,70 (s, 1H);<br>8,00 (s, 1H);<br>9,23 (s, 1H);<br>10,20 (s, 1H) ppm. | MW:<br>511.644<br><br>MS<br>(ESI)<br>$[M+1]^+$:<br>512 | 151<br>/<br>166 |
| 187 |  <br>N-(3-{[2-(1-(E oder Z )-Cyano-2-oxo-2-pyrrolidin-1-yl-ethylidene)-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-5-(E/Z)-ylidenemethyl]-amino}-phenyl)-2,2-dimethyl-propionamide | 1,15-1,29 (m, 12H);<br>1,83 (m, 4H);<br>3,49 (m, 4H);<br>4,21 (q, 2H);<br>6,80 (d, 1H);<br>7,17 (t, 1H);<br>7,31 (d, 1H);<br>7,50 (s, 1H);<br>8,14 (s, 1H);<br>9,13 (s, 1H);<br>10,34 (s, 1H) ppm. | MW:<br>467.591<br><br>MS<br>(ESI)<br>$[M+1]^+$:<br>468 | 151<br>/<br>166 |
| 188 |  <br>N-[3-({2-[(E oder Z )-Cyano-(N',N'-dimethyl-hydrazinocarbonyl)-methylene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-5-(E/Z)-ylidenemethyl}-amino)-phenyl]-2,2-dimethyl-propionamide | 1,17-1,28 (m, 12H);<br>2,54 (s, 6H);<br>4,23 (q, 2H);<br>6,91 (d, 1H);<br>7,22 (t, 1H);<br>7,36 (d, 1H);<br>7,68 (s, 1H);<br>8,02 (s, 1H);<br>8,58 (s, 1H);<br>9,22 (s, 1H);<br>10,40 (s, 1H) ppm. | MW:<br>456.568<br><br>MS<br>(ESI)<br>$[M+1]^+$:<br>457 | 151<br>/<br>166 |
| 189 |  <br>2-(E oder Z )-Cyano-2-(5-(E/Z)-[[3-(2,2-dimethyl-propionylamino)-phenylamino]-methylene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-2-ylidene)-N-(1-hydroxymethyl-3-methylsulfanyl-propyl)-acetamide | 1,15-1,30 (m, 12H);<br>1,65-1,91 (m, 2H);<br>2,05 (s, 3H);<br>2,40-2,52 (m, 2H);<br>3,38-3,55 (m, 2H);<br>3,90-4,05 (m, 1H);<br>4,23 (q, 2H);<br>4,84 (t, 1H);<br>6,91 (d,b, 1H);<br>7,09 (s,b, 1H);<br>7,23 (t, 1H);<br>7,35 (d, 1H);<br>7,69 (s, 1H);<br>8,04 (s, 1H); | MW:<br>531.699<br><br>MS<br>(ESI)<br>$[M+1]^+$:<br>532 | 151<br>/<br>166 |

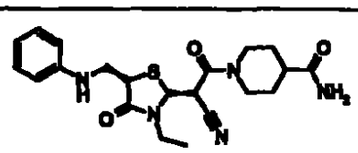
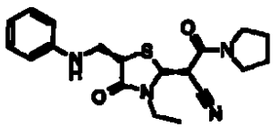
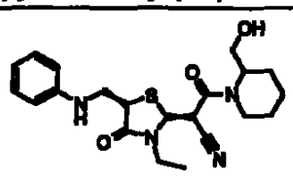
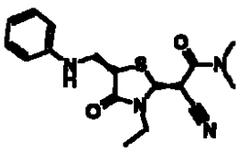
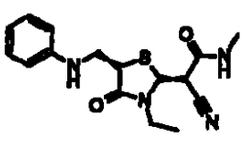
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 9,21 (s, 1H);<br>10,39 (s,b, 1H)<br>ppm. | | |
| 190 |  <br>2-(E oder Z )-Cyano-2-(5-(E/Z)-[[3-(2,2-dimethyl-propionylamino)-phenylamino]-methylene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-2-yliden)-N,N-dimethyl-acetamide | 1,15-1,32 (m, 12H);<br>3,01 (s, 6H);<br>4,20 (q, 2H);<br>6,90 (d, 1H);<br>7,22 (t, 1H);<br>7,35 (d, 1H);<br>7,69 (s, 1H);<br>8,02 (s, 1H);<br>9,22 (s, 1H);<br>10,29 (s, 1H) ppm. | MW:<br>441.553<br><br>MS<br>(ESI)<br>$[M+1]^+$:<br>442 | 151<br>/<br>166 |
| 191 |  <br>2-(E oder Z )-Cyano-2-(5-(E/Z)-[[3-(2,2-dimethyl-propionylamino)-phenylamino]-methylene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-2-yliden)-N-(2-hydroxy-ethyl)-acetamide | 1,16-1,30 (m, 12H);<br>3,28 (q, 2H);<br>3,48 (q, 2H);<br>4,24 (q, 2H);<br>4,75 (t, 1H);<br>6,91 (d, 1H);<br>7,21 (t, 1H);<br>7,34 (d, 1H);<br>7,40 (s, 1H);<br>7,68 (s, 1H);<br>8,03 (s, 1H);<br>9,21 (s, 1H);<br>10,48 (s, 1H) ppm. | MW:<br>457.552<br><br>MS<br>(ESI)<br>$[M+1]^+$:<br>458 | 151<br>/<br>166 |
| 192 |  <br>2-(E oder Z )-Cyano-2-(5-(E/Z)-[[3-(2,2-dimethyl-propionylamino)-phenylamino]-methylene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-2-yliden)-N-(1-hydroxymethyl-cyclopentyl)-acetamide | 1,17-1,30 (m, 12H);<br>1,44-1,59 (m, 2H);<br>1,59-1,84 (m, 4H);<br>1,84-2,00 (m, 2H);<br>3,42 (d, 2H);<br>4,21 (q, 2H);<br>5,10 (t, 1H);<br>6,70 (s, 1H);<br>6,91 (d, 1H);<br>7,22 (t, 1H);<br>7,35 (d, 1H);<br>7,69 (s, 1H);<br>8,04 (s, 1H);<br>9,21 (s, 1H);<br>10,38 (s, 1H) ppm. | MW:<br>511.644<br><br>MS<br>(ESI)<br>$[M+1]^+$:<br>512 | 151<br>/<br>166 |
| 193 |  <br>2-(E oder Z )-Cyano-2-(5-(E/Z)-[[3-(2,2-dimethyl-propionylamino)-phenylamino]-methylene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-2-yliden)-N-(2- | 1,17-1,28 (m, 12H);<br>1,30 (s, 6H);<br>3,38 (d, 2H);<br>4,20 (q, 2H);<br>5,19 (t, 1H);<br>6,68 (s, 1H);<br>6,94 (d, 1H);<br>7,23 (t, 1H);<br>7,37 (d, 1H);<br>7,70 (s, 1H); | MW:<br>485.606<br><br>MS<br>(ESI)<br>$[M+1]^+$:<br>486 | 151<br>/<br>166 |

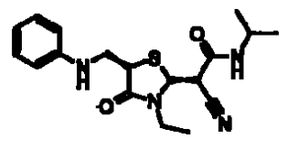
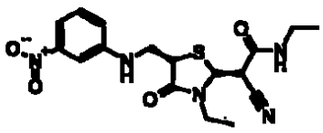
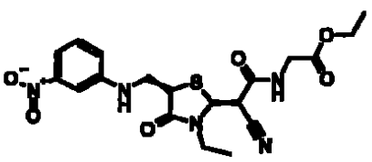
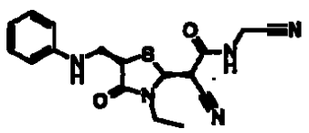
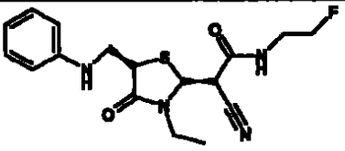
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | hydroxy-1,1-dimethyl-ethyl)-acetamide | 8,01 (d, 1H); 9,23 (s, 1H); 10,38 (d, 1H) ppm. | | |
| 194 |  N-(1-Benzyl-2-hydroxy-ethyl)-2-(E oder Z )-Cyano-2-(5-(E/Z)-[[3-(2,2-dimethyl-propionylamino)-phenylamino]-methylene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-2-yliden)-acetamide | 1,13-1,30 (m, 12H); 2,72-2,93 (m, 2H); 3,44 (m, 2H); 3,98-4,08 (m, 1H); 4,21 (q, 2H); 4,94 (t, 1H); 6,93 (d, 1H); 7,08-7,39 (m, 8H); 7,70 (s, 1H); 8,02 (s, 1H); 9,23 (s, 1H); 10,40 (s, 1H) ppm. | MW: 547.677 MS (ESI) $[M+1]^+$: 548 | 151 / 166 |
| 195 |  2-(E oder Z )-Cyano-2-(5-(E/Z)-[[3-(2,2-dimethyl-propionylamino)-phenylamino]-methylene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-2-yliden)-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide | 1,19-1,32 (m, 12H); 3,71 (m, 2H); 4,24 (q, 2H); 4,90 (q, 1H); 5,05 (t, 1H); 6,91 (d, 1H); 7,17-7,27 (m, 2H); 7,27-7,40 (m, 5H); 7,69 (s, 2H); 8,00 (s, 1H); 9,21 (s, 1H); 10,36 (s, 1H) ppm. | MW: 533.65 MS (ESI) $[M+1]^+$: 534 | 151 / 166 |
| 196 |  2-[2-(E oder Z )-Cyano-2-(5-(E/Z)-[[3-(2,2-dimethyl-propionylamino)-phenylamino]-methylene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-2-yliden)-acetylamino]-3-hydroxy-propionic acid methyl ester | 1,19-1,31 (m, 12H); 3,67 (s, 3H); 3,69-3,88 (m, 2H); 4,25 (q, 2H); 4,43 (m, 1H); 5,25 (t, 1H); 6,93 (d, 1H); 7,23 (t, 1H); 7,30-7,41 (m, 2H); 7,71 (s, 1H); 8,07 (s, 1H); 9,24 (s, 1H); 10,48 (s, 1H) ppm. | MW: 515.588 MS (ESI) $[M+1]^+$: 516 | 151 / 166 |
| 197 |  2-(E oder Z )-Cyano-2-(5-(E/Z)-[[3-(2,2-dimethyl-propionylamino)-phenylamino]-methylene]-3-ethyl-4- | 0,89 (t, 3H); 1,15-1,35 (m, 14H); 1,40-1,55 (m, 2H); 3,35-3,50 (m, 2H); 3,87 (m, 1H); 4,24 (q, 2H); 4,78 (t, 1H); 6,95 (d, 1H); 6,99 (d, 1H); | MW: 499.633 MS (ESI) $[M+1]^+$: 500 | 151 / 166 |

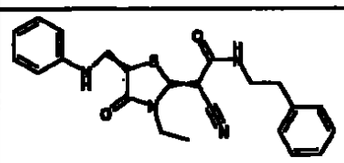
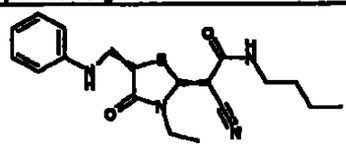
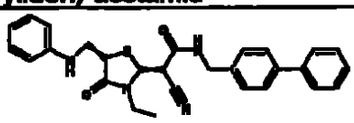
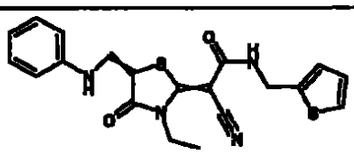
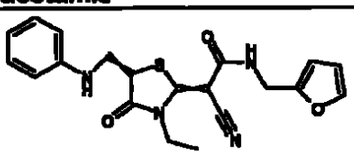
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | oxo-thiazolidin-2-ylidene)-N-(1-hydroxymethyl-butyl)-acetamide | 7,25 (t, 1H); 7,36 (d, 1H); 7,70 (s, 1H); 8,01 (d, 1H); 9,24 (s, 1H); 10,38 (d, 1H) ppm. | | |
| 198 |  2-(E oder Z )-Cyano-2-(5-(E/Z)-[[3-(2,2-dimethyl-propionylamino)-phenylamino]-methylene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-2-ylidene)-N-(1-hydroxymethyl-3-methyl-butyl)-acetamide | 0,83-0,94 (m, 6H); 1,18-1,65 (m, 15H); 3,41 (m, 2H); 3,97 (m, 1H); 4,21 (q, 2H); 4,78 (t, 1H); 6,54 (d, 1H); 7,00 (d, 1H); 7,23 (t, 1H); 7,35 (d, 1H); 7,71 (s, 1H); 8,00 (d, 1H); 9,24 (s, 1H); 10,39 (d, 1H) ppm. | MW: 513.659 MS (ESI) $[M+1]^+$: 514 | 151 / 166 |
| 199 |  2-(E oder Z )-Cyano-2-(5-(E/Z)-[[3-(2,2-dimethyl-propionylamino)-phenylamino]-methylene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-2-ylidene)-N-(1-hydroxymethyl-2,2-dimethyl-propyl)-acetamide | 0,91 (s, 9H); 1,20-1,32 (m, 12H); 3,58 (t, 2H); 3,73 (m, 1H); 4,25 (q, 2H); 4,68 (t, 1H); 6,75 (d, 1H); 6,95 (d, 1H); 7,24 (t, 1H); 7,36 (d, 1H); 7,72 (s, 1H); 8,02 (d, 1H); 9,24 (s, 1H); 10,40 (d, 1H) ppm. | MW: 513.659 MS (ESI) $[M+1]^+$: 514 | 151 / 166 |
| 200 |  2-(E oder Z )-Cyano-2-(5-(E/Z)-[[3-(2,2-dimethyl-propionylamino)-phenylamino]-methylene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-2-ylidene)-N-(1-hydroxymethyl-2-methyl-propyl)-acetamide | 0,85 (d, 3H); 0,90 (d, 3H); 1,17-1,30 (m, 12H); 1,90 (octett, 1H); 3,41-3,60 (m, 2H); 3,68 (m, 1H); 4,23 (q, 2H); 4,75 (t, 1H); 6,88 (d, 1H); 6,94 (d, 1H); 7,25 (t, 1H); 7,37 (d, 1H); 7,72 (d, 1H); 8,02 (d, 1H); 9,24 (s, 1H); 10,40 (d, 1H) ppm. | MW: 499.633 MS (ESI) $[M+1]^+$: 500 | 151 / 166 |

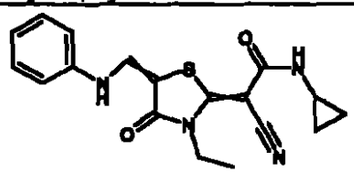
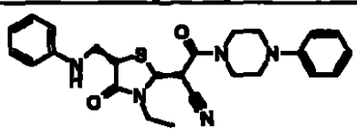
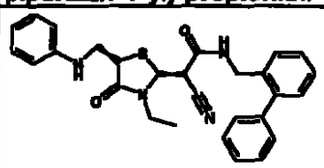
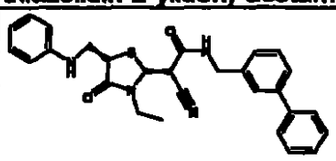
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 201 |  2-(E oder Z )-Cyano-2-(5-(E/Z)-[[3-(2,2-dimethyl-propionylamino)-phenylamino]-methylene}-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-2-yliden)-N-(1-hydroxymethyl-propyl)-acetamide | 0,85 (t, 3H); 1,20-1,31 (m, 12H); 1,40-1,68 (m, 2H); 3,45 (m, 2H); 3,76 (m, 1H); 4,23 (q, 2H); 4,28 (t, 1H); 6,94 (d, 1H); 7,00 (d, 1H); 7,24 (t, 1H); 7,36 (d, 1H); 7,72 (s, 1H); 8,02 (d, 1H); 9,24 (s, 1H); 10,38 (d, 1H) ppm. | MW: 485.606 MS (ESI) $[M+1]^+$: 486 | 151 / 166 |
| 202 |  2-(E oder Z )-Cyano-2-(5-(E/Z)-[[3-(2,2-dimethyl-propionylamino)-phenylamino]-methylene}-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-2-yliden)-N-(2-hydroxy-1-methyl-ethyl)-acetamide | 1,11 (d, 2H); 1,19-1,30 (m, 12H); 3,41 (m, 2H); 3,91 (m, 1H); 4,23 (q, 2H); 4,83 (t, 1H); 6,94 (d, 1H); 7,06 (d, 1H); 7,24 (t, 1H); 7,36 (d, 1H); 7,71 (s, 1H); 8,02 (d, 1H); 9,25 (s, 1H); 10,40 (d, 1H) ppm. | MW: 471.579 MS (ESI) $[M+1]^+$: 472 | 151 / 166 |
| 203 |  2-(E oder Z )-Cyano-2-(5-(E/Z)-[[3-(2,2-dimethyl-propionylamino)-phenylamino]-methylene}-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-2-yliden)-N-prop-2-ynyl-acetamide | 1,15-1,29 (m, 12H); 3,05 (t, 1H); 3,91 (m, 2H); 4,23 (q, 2H); 6,90 (d, 1H); 7,21 (t, 1H); 7,34 (d, 1H); 7,63 (s, 1H); 7,98 (s, 1H); 8,09 (s, 1H); 9,20 (s, 1H); 10,45 (s, 1H) ppm. | MW: 451.548 MS (ESI) $[M+1]^+$: 452 | 151 / 166 |
| 204 |  [2-(E oder Z )-Cyano-2-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-[[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-phenylamino]-methylene}- | 1,12-1,30 (m, 6H); 1,65 (m, 4H); 2,39-2,48 (m, 2H); 2,52-2,61 (m, 2H); 2,61-2,72 (m, 2H); 3,88 (d, 2H); 4,11 (q, 2H); 4,22 (q, 2H); 6,96-7,19 (m, 4H); 7,69 (s,b, 1H); | MW: 497.617 MS (ESI) $[M+1]^+$: 498 | 142 / 166 |

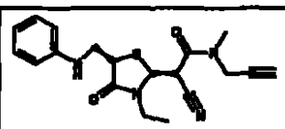
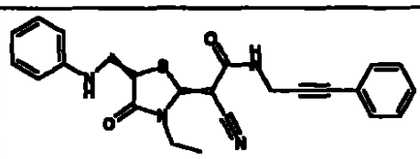
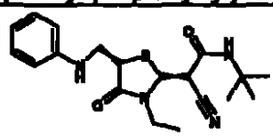
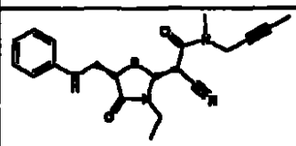
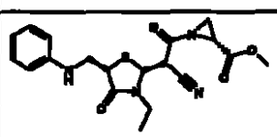
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | thiazolidin-2-ylidene)-acetylamino]-acetic acid ethyl ester | 8,15 (s, 1H); 10,30 (s,b, 1H) ppm. | | |
| 205 |  2-(E oder Z )-Cyano-2-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-{[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-phenylamino]-methylene}-thiazolidin-2-ylidene)-N-(2-hydroxy-ethyl)-acetamide | 1,21 (t, 3H); 1,88 (m, 4H); 2,35-2,49 (m, 2H); 2,54-2,62 (m, 2H); 2,62-2,72 (m, 2H); 3,24 (q, 2H); 3,45 (q, 2H); 4,20 (q, 2H); 4,74 (t, 1H); 7,06-7,19 (m, 3H); 7,86-7,06 (m, 2H); 8,20 (s, 1H); 10,30 (s, 1H) ppm. | MW: 455.58 MS (ESI) $[M+1]^+$: 456 | 142 / 166 |
| 206 |  2-(E oder Z )-Cyano-2-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-{[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-phenylamino]-methylene}-thiazolidin-2-ylidene)-N-prop-2-ynyl-acetamide | 1,25 (t, 3H); 1,86 (m, 4H); 2,38-2,48 (m, 4H); 2,54-2,61 (m, 2H); 2,61-2,76 (m, 2H); 3,07 (t, 1H); 3,93 (m, 2H); 4,24 (q, 2H); 7,10-7,28 (m, 4H); 8,40 (s, 1H); 8,90 (s, 1H); 10,31 (s, 1H) ppm. | MW: 449.576 MS (ESI) $[M+1]^+$: 450 | 142 / 166 |
| 207 |  2-(E oder Z )-Cyano-2-[3-ethyl-5-(E/Z)-({4-[2-(4-hydroxymethyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-phenylamino}-methylene)-4-oxo-thiazolidin-2-ylidene]-N-prop-2-ynyl-acetamide | 1,00-1,45 (m, 6H); 1,57-1,73 (m, 2H); 1,88-2,12 (m, 2H); 2,38-2,55 (m, 2H); 2,62-2,78 (m, 2H); 2,89-3,05 (m, 2H); 3,06 (t, 1H); 3,24 (t, 2H); 3,90 (m, 2H); 4,24 (q, 2H); 4,44 (m, 1H); 7,10-7,30 (m, 5H); 8,09 (t, 1H); 10,32 (d, 1H) ppm. | MW: 493.629 MS (ESI) $[M+1]^+$: 494 | 152 / 166 |
| 208 |  2-(E oder Z)-(3-Ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylene-thiazolidin-2-ylidene)-3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-3-oxo-propionitrile | 1,25 (t, 3H); 2,20 (s, 3H); 2,35 (m, 4H); 3,55 (m, 4H); 4,20 (q, 2H); 7,17 (t, 1H); 7,24-7,40 (m, 4H); 8,10 (s, 1H); 10,20 (s, 1H) ppm. | MW: 397.501 MS (ESI) $[M+1]^+$: 398 | INT138 / 166 |

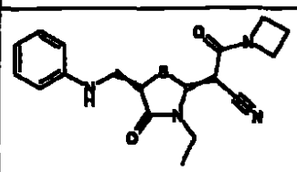
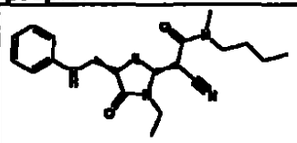
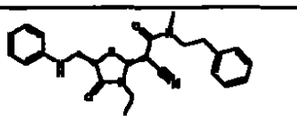
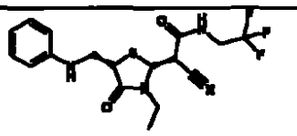
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 209 |  <br>1-[2-(E oder Z )-Cyano-2-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylene-thiazolidin-2-ylidene)-acetyl]-piperidine-4-carboxylic acid amide | 1,24 (t, 3H);<br>1,50 (m, 2H);<br>1,78 (m, 2H);<br>2,40 (t, 1H);<br>2,97 (t, 2H);<br>4,05-4,29 (m, 4H);<br>6,81 (s, 1H);<br>7,05 (t, 1H);<br>7,20-7,40 (m, 5H);<br>8,10 (s, 1H);<br>10,15 (s, 1H) ppm. | MW:<br>425.511<br><br>MS<br>(ESI)<br>$[M+1]^+$:<br>426 | INT13<br>8<br>/<br>166 |
| 210 |  <br>2-(E oder Z )-(3-Ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylene-thiazolidin-2-ylidene)-3-oxo-3-pyrrolidin-1-yl-propionitrile | 1,27 (t, 3H);<br>1,87 (m,b, 4H);<br>3,51 (m,b, 4H);<br>4,23 (q, 2H);<br>7,05 (t, 1H);<br>7,25-7,39 (m, 4H);<br>8,20 (s, 1H);<br>10,23 (s, 1H) ppm. | MW:<br>368.459<br><br>MS<br>(ESI)<br>$[M+1]^+$:<br>369 | INT13<br>8<br>/<br>166 |
| 211 |  <br>2-(E oder Z )-(3-Ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylene-thiazolidin-2-ylidene)-3-(2-hydroxymethyl-piperidin-1-yl)-3-oxo-propionitrile | 1,15-1,90 (m, 8H);<br>2,85-3,05 (m, 1H);<br>3,24-3,40 (m, 1H);<br>3,56 (m, 2H);<br>3,95 (d, 1H);<br>4,18 (q, 2H);<br>4,30 (s,b, 1H);<br>4,74 (t, 1H);<br>7,05 (t, 1H);<br>7,20-7,38 (m, 4H);<br>8,18 (s, 1H);<br>10,20 (s, 1H) ppm. | MW:<br>412.512<br><br>MS<br>(ESI)<br>$[M+1]^+$:<br>413 | INT13<br>8<br>/<br>166 |
| 212 |  <br>disclosed, but not claimed<br>2-(E oder Z )-Cyano-2-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylene-thiazolidin-2-ylidene)-N,N-dimethyl-acetamide | 1,25 (t, 3H);<br>3,02 (s, 6H);<br>4,20 (q, 2H);<br>7,06 (t, 1H);<br>7,23-7,40 (m, 4H);<br>8,09 (d, 1H);<br>10,18 (d, 1H) ppm. | MW:<br>342.421<br><br>MS<br>(ESI)<br>$[M+1]^+$:<br>343 | INT13<br>8<br>/<br>166 |
| 213 |  <br>2-(E oder Z )-Cyano-2-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)- | 1,26 (t, 3H);<br>2,71 (d, 3H);<br>4,21 (q, 2H);<br>7,06 (t, 1H);<br>7,23-7,39 (m, 4H);<br>7,63 (q, 1H);<br>8,08 (s, 1H); | MW:<br>328.394<br><br>MS<br>(ESI)<br>$[M+1]^+$: | INT13<br>8<br>/<br>166 |

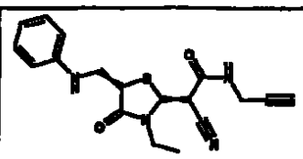
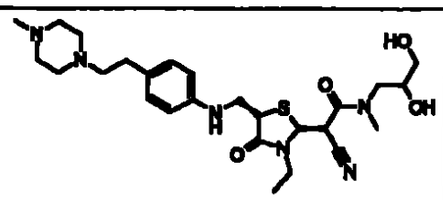
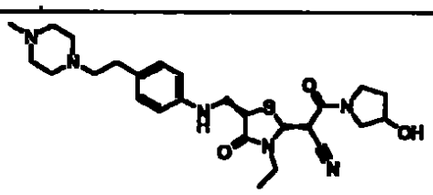
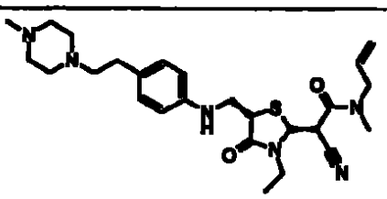
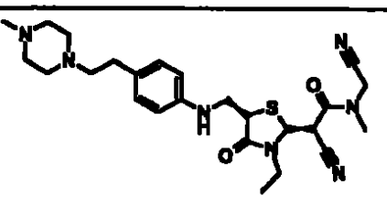
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | phenylaminomethylene-thiazolidin-2-ylidene)-N-methyl-acetamide | 10,30 (s, 1H) ppm. | 329 | |
| 214 |  2-(E oder Z )-Cyano-2-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylene-thiazolidin-2-ylidene)-N-isopropyl-acetamide | 1,15 (d, 6H); 1,25 (t, 3H); 3,99 (octett, 1H); 4,22 (q, 2H); 7,05 (t, 1H); 7,23-7,40 (m, 4H); 8,09 (d, 1H); 10,28 (d, 1H) ppm. | MW: 356.448 MS (ESI) $[M+1]^+$: 357 | INT13 8 / 166 |
| 215 |  2-(E oder Z )-Cyano-N-ethyl-2-{3-ethyl-5-(E/Z)-[(3-nitro-phenylamino)-methylene]-4-oxo-thiazolidin-2-ylidene}-acetamide | 1,08 (t, 3H); 1,25 (t, 3H); 3,24 (q, 2H); 4,24 (q, 2H); 7,61 (t, 1H); 7,71-7,81 (m, 2H); 7,86 (d, 1H); 8,10 (s, 1H); 8,20 (s, 1H); 10,50 (s, 1H) ppm. | MW: 387.420 MS (ESI) $[M+1]^+$: 388 | 89 / 166 |
| 216 |  (2-(E oder Z )-Cyano-2-{3-ethyl-5-(E/Z)-[(3-nitro-phenylamino)-methylene]-4-oxo-thiazolidin-2-ylidene}-acetylamino)-acetic acid ethyl ester | 1,22 (t, 3H); 1,28 (t, 3H); 3,90 (d, 2H); 4,14 (q, 2H); 4,25 (q, 2H); 7,60 (t, 1H); 7,79 (d, 1H); 7,86 (d, 1H); 8,01-8,15 (m, 2H); 8,23 (s, 1H); 10,55 (s, 1H) ppm. | MW: 445.454 MS (ESI) $[M+1]^+$: 446 | 89 / 166 |
| 217 |  2-(E oder Z )-Cyano-N-cyanomethyl-2-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylene-thiazolidin-2-ylidene)-acetamide | 1,25 (t, 3H); 4,16 (d, 2H); 4,23 (q, 2H); 7,08 (t, 1H); 7,18-7,43 (m, 4H); 8,17 (s, 1H); 8,30 (s, 1H); 10,40 (s, 1H) ppm. | MW: 353.405 MS (ESI) $[M+1]^+$: 354 | INT13 8 / 166 |
| 218 |  2-(E oder Z )-Cyano-2-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylene-thiazolidin-2-ylidene)-N-(2- | 1.27 (m, 3H), 3.45 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 4.21 (m, 2H), 4.40 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.30 (m, 4H), 7.70 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 10.31 (s, 1H). | MW: 360.411 MS (ESI) $[M+1]^+$: | INT13 8 / 166 |

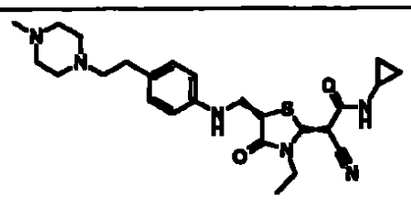
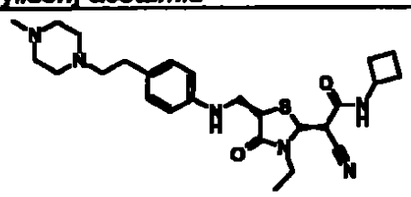
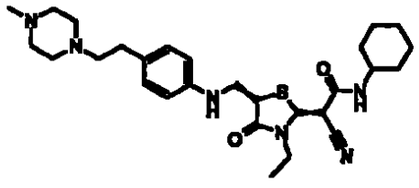
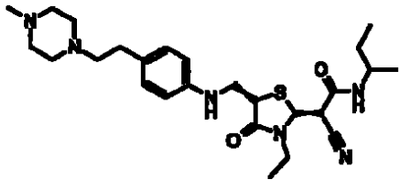
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | fluoro-ethyl)-acetamide | | 361 | |
| 219 |  2-(E oder Z)-Cyano-2-(3-ethyl-4-oxo-5- (E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)- N-phenethyl-acetamid | 1.22 (m, 3H), 2.78 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 4.20 (m, 2H), 7.00 (m, 1H), 7.20 (m, 4H), 7.31 (m, 5H), 7.97 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 10.30 (s, 1H). | MW: 418.519 MS (ESI) $[M+1]^+$: 419 | INT138 / 166 |
| 220 |  N-Butyl-2-(E oder Z)-cyano-2-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-acetamid | 0.89 (m, 3H), 1.28 (m, 5H), 1.46 (m, 2H), 3.19 (m, 2H), 4.21 (m, 2H), 7.08 (m, 1H), 7.32 (m, 4H), 7.63 (m, 1H), 8.08 (m, 1H), 10.27 (d, 1H). | MW: 370.475 MS (ESI) $[M+1]^+$: 371 | INT138 / 166 |
| 221 |  N-Biphenyl-4-ylmethyl-2-(E oder Z)-cyano-2-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-acetamid | 1.25 (m, 3H), 4.26 (m, 2H), 4.39 (d, 2H), 7.06 (m, 1H), 7.45 (m, 8H), 7.61 (m, 5H), 8.10 (d, 1H), 8.32 (m, 1H), 10.30 (d, 1H). | MW: 480.59 MS (ESI) $[M+1]^+$: 481 | INT136 / 166 |
| 222 |  2-(E oder Z)-Cyano-2-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)- N-thiophen-2-ylmethyl-acetamid | 1.25 (m, 3H), 4.20 (m, 2H), 4.50 (m, 2H), 6.96 (m, 2H), 7.08 (m, 1H), 7.35 (m, 4H), 7.97 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.33 (m, 1H), 10.31 (s, 1H). | MW: 410.52 MS (ESI) $[M+1]^+$: 411 | INT138 / 166 |
| 223 |  2-(E oder Z)-Cyano-2-(3- | 1.25 (m, 3H), 4.20 (m, 2H), 4.35 (m, 2H), 6.21 (m, 1H), 6.40 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.31 (m, 4H, 7.55 (s, 1H), 8.13 (m, 2H), 10.31 | MW: 394.453 MS (ESI) | INT138 / 166 |

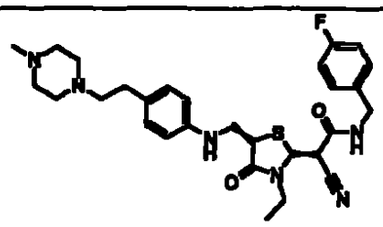
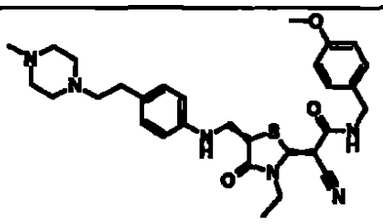
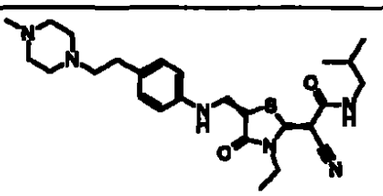
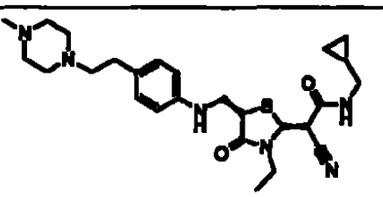
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)- N-furan-2-ylmethyl-acetamid | (s, 1H). | $[M+1]^+$: 395 | |
| 224 |  2-(E oder Z )-Cyano-N-cyclopropyl-2-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-acetamid | 0.60 (m, 4H), 1.21 (m, 3H), 3.30 (m, 1H), 4.20 (m, 2H), 7.07 (m, 1H), 7.30 (m, 4H), 7.65 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 10.30 (s, 1H). | MW: 354.432 MS (ESI) $[M+1]^+$: 355 | INT138 / 166 |
| 225 |  2-(3-Ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-(E oder Z)-yliden)-3-oxo-3-(4-phenyl-piperazin-1-yl)-propionitril | 1.25 (m, 3H), 3.71 (m, 4H), 4.22 (m, 2H), 6.81 (m, 1H), 6.97 (m, 2H), 7.07 (m, 1H), 7.30 (m, 6H), 8.11 (d, 1H), 10.21 (d, 1H). | MW: 459.572 MS (ESI) $[M+1]^+$: 460 | INT138 / 166 |
| 226 |  N-Biphenyl-2-ylmethyl-2-(E oder Z)-cyano-2-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-acetamid | 1.23 (m, 3H), 4.21 (m, 2H), 4.31 (d, 2H), 7.05 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.35 (m, 12H), 8.08 (d, 1H), 8.16 (m, 1H), 10.29 (d, 1H). | MW: 480.59 MS (ESI) $[M+1]^+$: 481 | INT138 / 166 |
| 227 |  N-Biphenyl-3-ylmethyl-2-(E oder Z)-cyano-2-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-acetamid | 1.23 (m, 3H), 4.20 (m, 2H), 4.42 (d, 2H), 7.06 (m, 1H), 7.35 (m, 13H), 8.08 (d, 1H), 8.36 (m, 1H), 10.28 (d, 1H). | MW: 480.59 MS (ESI) $[M+1]^+$: 481 | INT138 / 166 |

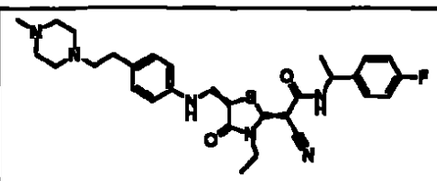
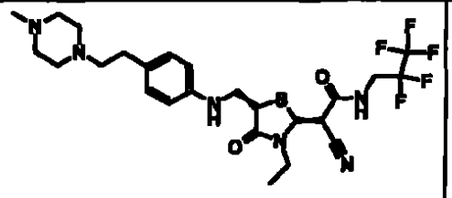
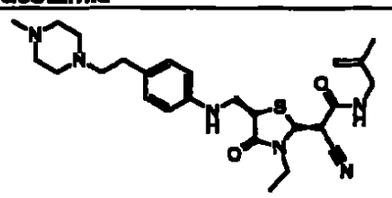
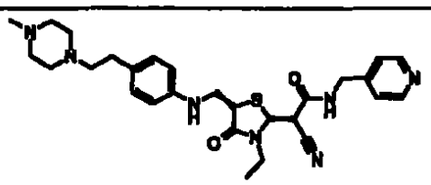
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 228 |  2-(E oder Z )-Cyano-2-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)- N-methyl-N-prop-2-ynyl-acetamid | 1.26 (m, 3H), 3.28 (m, 1H), 4.21 (m, 4H), 7.06 (m, 1H), 7.31 (m, 4H), 8.10 (d, 1H), 10.26 (d, 1H). | MW: 366.443 MS (ESI) $[M+1]^+$: 367 | INT138 / 166 |
| 229 |  2-(E oder Z)-Cyano-2-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)- N-(3-phenyl-prop-2-ynyl)-acetamid | 1.25 (m, 3H), 4.21 (m, 4H), 7.08 (m, 1H), 7.49 (m, 9H), 8.10 (d, 1H), 8.20 (m, 1H), 10.38 (d, 1H). | MW: 428.514 MS (ESI) $[M+1]^+$: 429 | INT138 / 166 |
| 230 |  N-tert-Butyl-2-(E oder Z)-cyano-2-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-acetamid | 1.22 (m, 3H), 1.36 (s, 9H), 4.22 (m, 2H), 6.11 (s, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.32 (m, 4H), 8.11 (d, 1H), 10.27 (d, 1H). | MW: 370.475 MS (ESI) $[M+1]^+$: 371 | INT138 / 166 |
| 231 |  (E oder Z )-N-But-2-ynyl-2-cyano-2-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)- N-methyl-acetamid | 1.36 (m, 3H), 1.81 (m, 3H), 3.20 (s, 3H), 4.35 (m, 2H), 7.03 (m, 3H), 7.36 (m, 2H), 8.08 (d, 1H), 10.47 (d, 1H). | MW: 380.47 MS (ESI) $[M+1]^+$: 381 | INT138 / 166 |
| 232 |  | 1.23 (m, 3H), 2.52 (d, 1H), 2.71 (d, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 4.25 (m, 2H), 7.10 (m, | MW: 398.441 | INT138 / 166 |

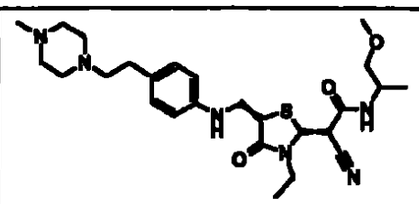
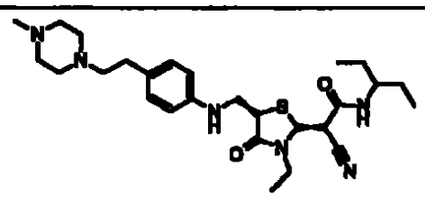
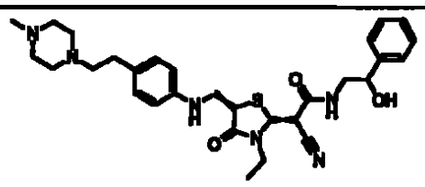
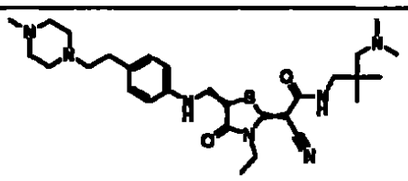
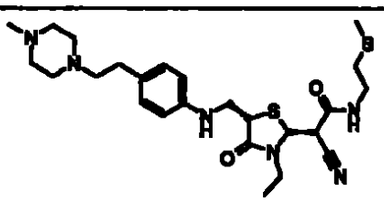
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 1-[2-(E oder Z)-Cyano-2-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-acetyl]-aziridin-2-carbonsäuremethylester | 1H), 7.38 (m, 4H), 8.22 (s, 1H), 10.61 (s, 1H). | MS (ESI) $[M+1]^+$: 399 | |
| 233 |  3-(E oder Z )-Azetidin-1-yl-2-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)-3-oxo-propionitril | 1.25 (m, 3H), 2.22 (m, 2H), 4.21 (m, 6H), 7.06 (m, 1H), 7.31 (m, 4H), 8.10 (s, 1H), 10.37 (s, 1H). | MW: 354.432 MS (ESI) $[M+1]^+$: 355 | INT138 / 166 |
| 234 |  N-Butyl-2-(E oder Z)-cyano-2-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)- N-methyl-acetamid | 0.91 (m, 3H), 1.22 (m, 5H), 1.54 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 3.41 (m, 2H), 4.20 (m, 2H), 7.08 (m, 1H), 7.31 (m, 4H), 8.07 (d, 1H), 10.16 (d, 1H). | MW: 384.502 MS (ESI) $[M+1]^+$: 385 | INT138 / 166 |
| 235 |  2-(E oder Z)-Cyano-2-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)- N-methyl-N-phenethyl-acetamid | 1.21 (m, 3H), 2.88 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 3.61 (m, 2H), 4.19 (m, 2H), 7.08 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.35 (m, 8H), 8.07 (s, 1H), 10.10 (s, 1H). | MW: 432.546 MS (ESI) $[M+1]^+$: 433 | INT138 / 166 |
| 236 |  2-(E oder Z )-Cyano-2-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)- N-(2,2,2-trifluorethyl)-acetamid | 1.26 (m, 3H), 3.95 (m, 2H), 4.22 (m, 2H), 7.09 (m, 1H), 7.33 (m, 4H), 7.96 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 10.39 (d, 1H). | MW: 396.392 MS (ESI) $[M+1]^+$: 397 | INT138 / 166 |

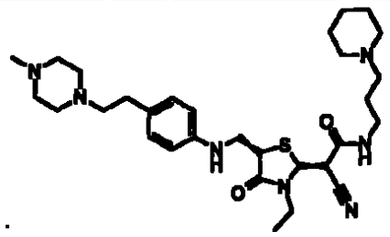
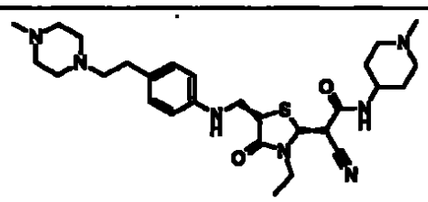
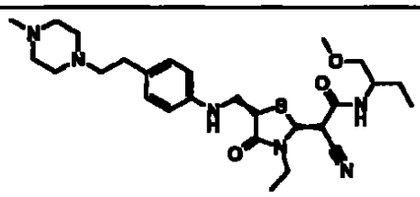
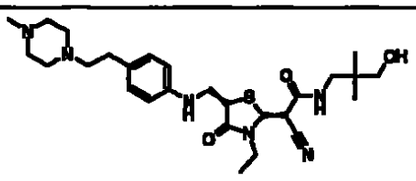
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 237 |  2-(E oder Z )-Cyano-2-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-phenylaminomethylen-thiazolidin-2-yliden)- N-prop-2-ynyl-acetamid | 1.26 (m, 3H), 3.08 (m, 1H), 3.92 (m, 2H), 4.20 (m, 2H), 7.08 (m, 1H), 7.31 (m, 4H), 8.10 (m, 2H), 10.35 (d, 1H). | MW: 352.42 MS (ESI) $[M+1]^+$: 353 | INT138 / 166 |
| 238 |  | | MW: 528.67 MS (ESI) $[M+1]^+$: 529 | 153 / 166 |
| 239 |  | | MW: 510.66 MS (ESI) $[M+1]^+$: 511 | 153 / 166 |
| 240 |  | | MW: 494.66 MS (ESI) $[M+1]^+$: 495 | 153 / 166 |
| 241 |  | | MW: 493.63 | 153 / 166 |

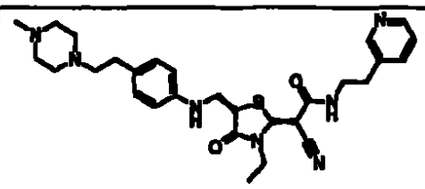
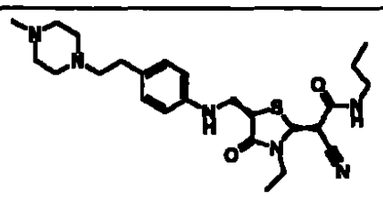
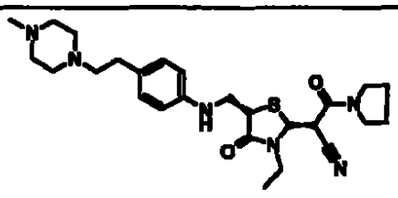
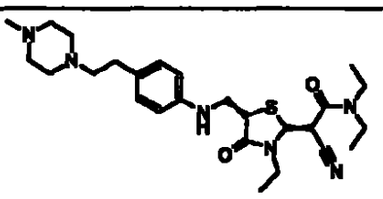
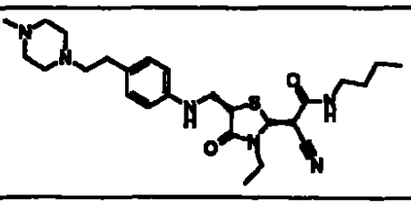
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | MS (ESI) [M+1]+: 494 | |
| 242 |  (E oder Z)-2-Cyano-N-cyclopropyl-2-[3-ethyl-5-(E/Z)-({4-[2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-ethyl]-phenylamino}-methylen)-4-oxo-thiazolidin-2-yliden]-acetamid | | MW: 480.63 MS (ESI) [M+1]+: 481 | 153 / 166 |
| 243 |  | | MW: 494.66 MS (ESI) : [M+1]+: 495 | 153 / 166 |
| 244 |  | | MW: 522.71 MS (ESI) [M+1]+: 523 | 153 / 166 |
| 245 |  | | MW: 496.68 MS (ESI) [M+1]+: 497 | 153 / 166 |

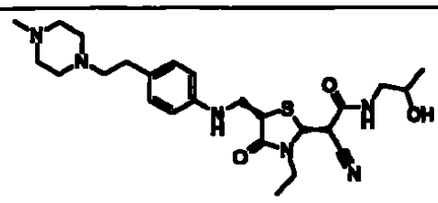
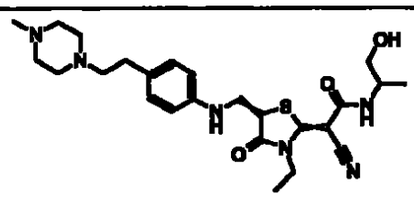
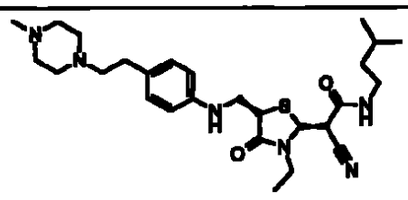
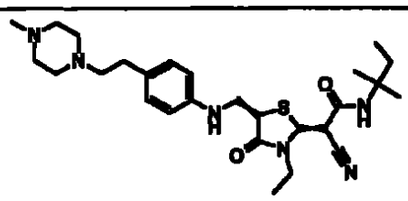
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 246 |  | | MW: 548.68<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 549 | 153 / 166 |
| 247 |  | | MW: 560.72<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 561 | 153 / 166 |
| 248 |  | | MW: 496.68<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 497 | 153 / 166 |
| 249 |  <br>(E oder Z)-2-Cyano-N-cyclopropylmethyl-2-[3-ethyl-5-(E/Z)-({4-[2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-ethyl]-phenylamino}-methylen)-4-oxo-thiazolidin-2-yliden]-acetamide | | MW: 494.66<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 495 | 153 / 166 |

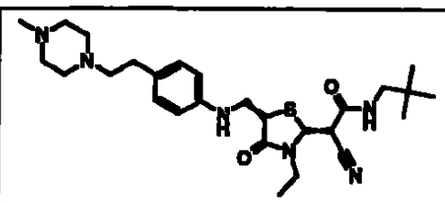
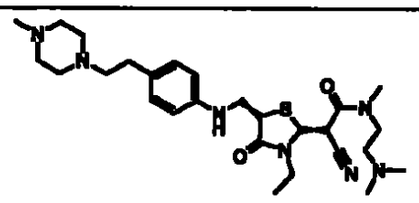
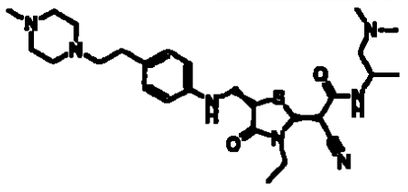
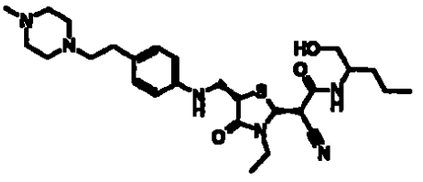
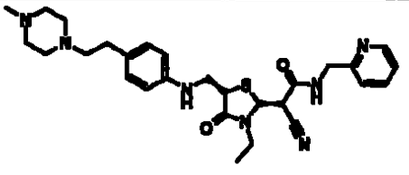
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 250 |  | | MW: 562.71<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 563 | 153 / 166 |
| 251 |  <br>(E oder Z)-2-Cyano-2-[3-ethyl-5-(E/Z)-({4-[2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-ethyl]-phenylamino}-methylen)-4-oxo-thiazolidin-2-yliden]-N-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propyl)-acetamid | | MW: 572.60<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 573 | 153 / 166 |
| 252 |  | | MW: 494.66<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 495 | 153 / 166 |
| 253 |  | | MW: 531.68<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 532 | 153 / 166 |

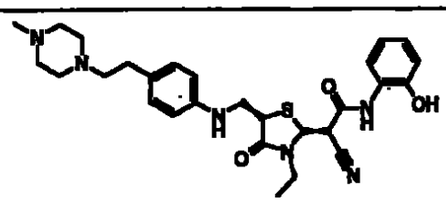
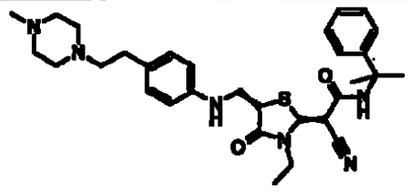
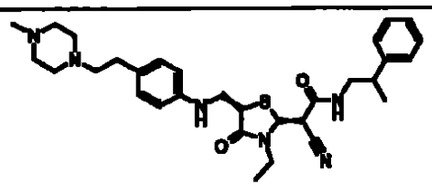
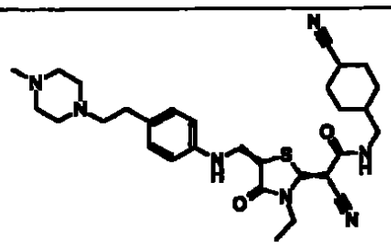
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 254 |  | | MW: 512.68<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 513 | 153 / 166 |
| 255 |  | | MW: 510.70<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 511 | 153 / 166 |
| 256 |  | | MW: 560.72<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 561 | 153 / 166 |
| 257 |  | | MW: 553.77<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 554 | 153 / 166 |
| 258 |  | | MW: 514.72 | 153 / 166 |

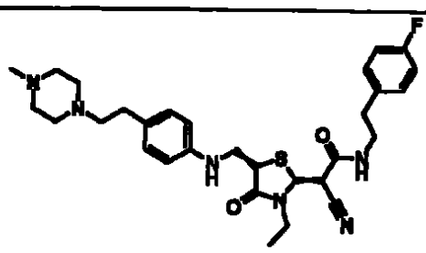
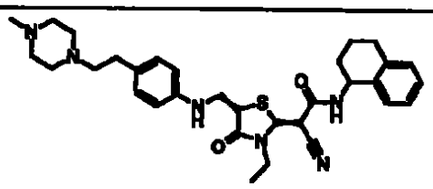
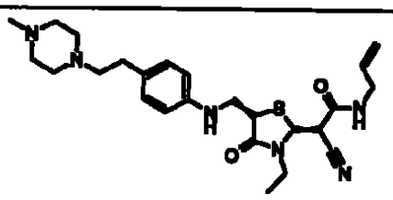
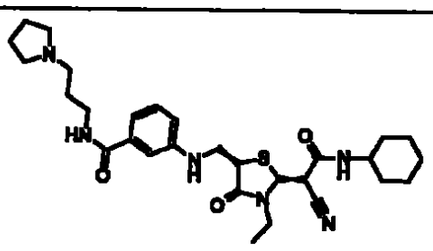
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | MS (ESI) $[M+1]^+$: 515 | |
| 259 |  | | MW: 565.78 MS (ESI) $[M+1]^+$: 566 | 153 / 166 |
| 260 |  | | MW: 537.73 MS (ESI) $[M+1]^+$: 538 | 153 / 166 |
| 261 |  | | MW: 526.70 MS (ESI) $[M+1]^+$: 527 | 153 / 166 |
| 262 |  | | MW: 526.70 MS (ESI) $[M+1]^+$: 527 | 153 / 166 |

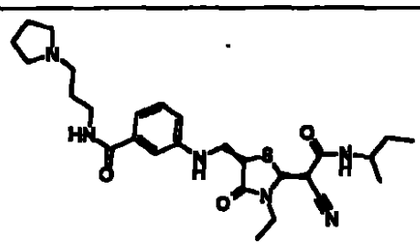
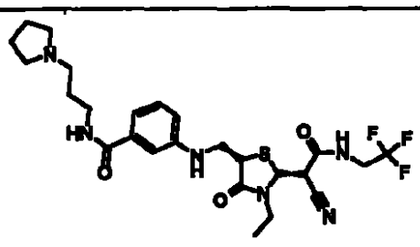
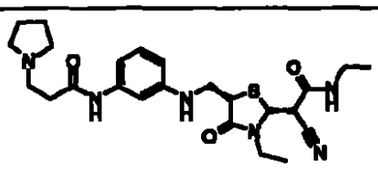
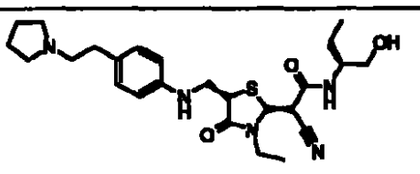
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 263 |  | | MW: 545.71<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 546 | 153 / 166 |
| 264 |  | | MW: 482.65<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 483 | 153 / 166 |
| 265 |  | | MW: 494.66<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 495 | 153 / 166 |
| 266 |  | | MW: 496.68<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 497 | 153 / 166 |
| 267 |  | | MW: 496.68 | 153 / 166 |

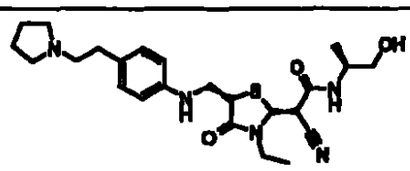
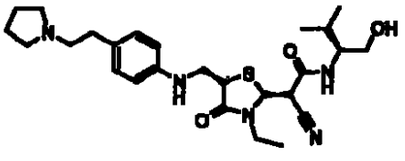
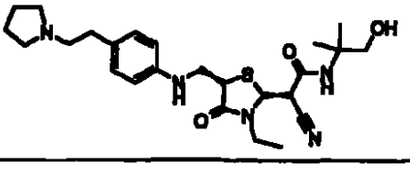
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | MS (ESI) $[M+1]^+$: 497 | |
| 268 |  | | MW: 498.65 MS (ESI) $[M+1]^+$: 499 | 153 / 166 |
| 269 |  | | MW: 498.65 MS (ESI) $[M+1]^+$: 499 | 153 / 166 |
| 270 |  | | MW: 510.70 MS (ESI) $[M+1]^+$: 511 | 153 / 166 |
| 271 |  | | MW: 510.70 MS (ESI) $[M+1]^+$: 511 | 153 / 166 |

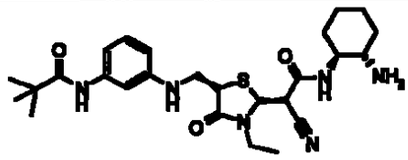
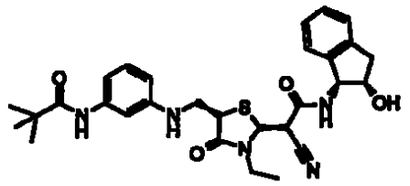
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 272 |  | | MW: 510.70<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 511 | 153 / 166 |
| 273 |  | | MW: 525.72<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 526 | 153 / 166 |
| 274 |  | | MW: 525.72<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 526 | 153 / 166 |
| 275 |  | | MW: 526.70<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 527 | 153 / 166 |
| 276 |  | | MW: 531.68<br>MS (ESI) | 153 / 166 |

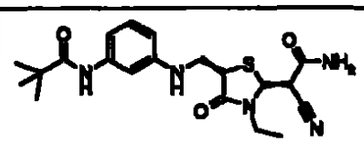
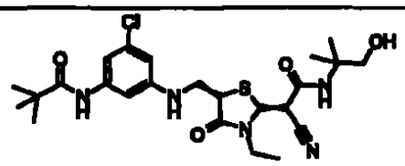
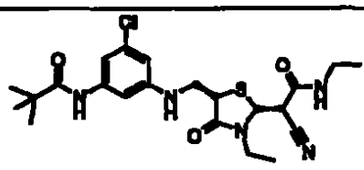
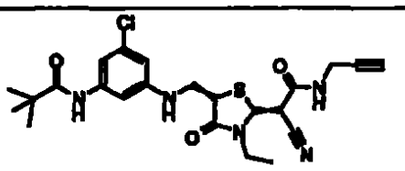
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | [M+1]$^+$: 532 | |
| 277 |  | | MW: 532.67 MS (ESI) [M+1]$^+$: 533 | 153 / 166 |
| 278 |  | | MW: 558.75 MS (ESI) [M+1]$^+$: 559 | 153 / 166 |
| 279 |  | | MW: 558.75 MS (ESI) [M+1]$^+$: 559 | 153 / 166 |
| 280 |  | | MW: 561.75 MS (ESI) [M+1]$^+$: 562 | 153 / 166 |

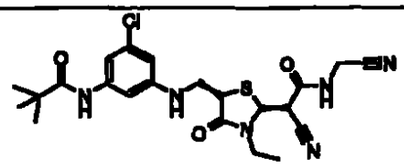
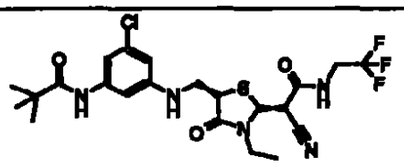
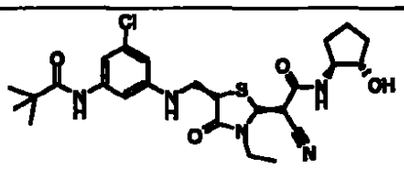
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 281 |  | | MW: 562.71<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 563 | 153 / 166 |
| 282 |  | | MW: 570.76<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 571 | 153 / 166 |
| 283 |  | | MW: 480.63<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 481 | 153 / 166 |
| 284 |  | | MW: 550.724<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 551 | 150 / 166 |

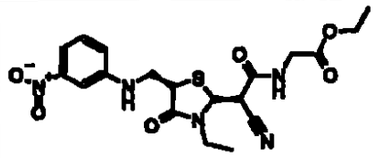
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 285 |  | | MW: 524.686<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 525 | 150 / 166 |
| 286 |  | | MW: 550.603<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 551 | 150 / 166 |
| 287 |  <br>2-Cyano-N-ethyl-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-[3-(3-pyrrolidin-1-yl-propionylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-yildene]-acetamide | (DMSO-d6, über $K_2CO_3$ gelagert, Hauptisomer):<br>δ =<br>1,08 (t, 3H);<br>1,24 (t, 3H);<br>1,70 (m, 4H);<br>2,39-2,60 (m, 6H);<br>2,73 (t, 2H);<br>3,20 (pentuplett, 2H);<br>4,23 (q, 2H);<br>6,96 (d, 1H);<br>7,18 (d, 1H);<br>7,25 (t, 1H);<br>7,65-7,77 (m, 2H);<br>7,99 (d, 1H);<br>10,14 (s, 1H);<br>10,39 (d, 1H) ppm. | MW: 482.61<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 483 | 146 / 166 |
| 288 |  <br>2-Cyano-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E | (CDCl₃, über $K_2CO_3$ gelagert, Hauptisomer):<br>δ =<br>1,00 (t, 3H);<br>1,27 (t, 3H);<br>1,47-1,73 (m, 2H);<br>1,81 (m, 4H);<br>2,57 (m, 2H); | MW: 483.63<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 484 | 142 / 166 |

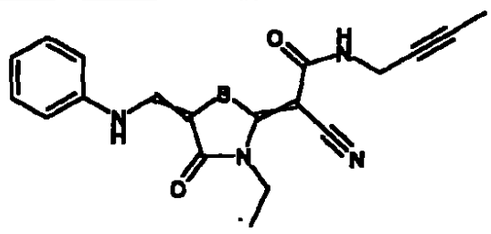
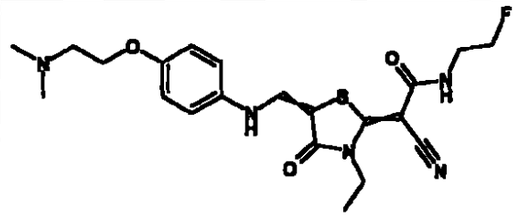
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | oder Z))-yildene]-N-((S)-1-hydroxymethyl-propyl)-acetamide | 2,67 (m, 2H); 2,80 (m, 2H); 3,60-3,79 (m, 2H); 3,97 (m, 1H); 4,38 (q, 2H); 6,22 (d, 1H); 7,00 (d, 2H); 7,21 (d, 2H); 7,54 (d, 1H); 10,47 (d, 1H) ppm. | | |
| 289 |  2-Cyano-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-phenylamino]-meth-(E/Z)-yildene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-yildene]-N-((S)-2-hydroxy-1-methyl-ethyl)-acetamide | (DMSO-d6, über $K_2CO_3$ gelagert, Hauptisomer): δ = 1,11 (d, 3H); 1,25 (t, 3H); 1,68 (m, 4H); 2,47 (m, 4H); 2,59 (m, 2H); 2,70 (m, 2H); 3,41 (m, 1H); 3,91 (m, 1H); 4,21 (q, 2H); 4,83 (t, 1H); 7,03 (d, 1H); 7,13-7,24 (m, 4H); 8,08 (s, 1H); 10,28 (s, 1H) ppm. | MW: 469.61 MS (ESI) $[M+1]^+$: 470 | 142 / 166 |
| 290 |  2-Cyano-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-phenylamino]-meth-(E/Z)-yildene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-yildene]-N-((S)-1-hydroxymethyl-2-methyl-propyl)-acetamide | ($CDCl_3$, über $K_2CO_3$ gelagert, Hauptisomer): δ = 0,90-1,03 (m, 6H); 1,40 (t, 3H); 1,80 (m, 4H); 1,96 (m, 1H); 2,57 (m, 4H); 2,67 (m, 2H); 2,80 (m, 2H); 3,63-3,90 (m, 3H); 4,38 (q, 2H); 6,30 (d, 2H); 6,99 (d, 2H); 7,20 (d, 2H); 7,52 (d, 1H); 10,47 (d, 1H) ppm. | MW: 497.67 MS (ESI) $[M+1]^+$: 498 | 142 / 166 |
| 291 |  | (DMSO-d6, über $K_2CO_3$ gelagert, Hauptisomer): δ = 1,22 (t, 3H); | MW: 483.63 MS (ESI) | 142 / 166 |

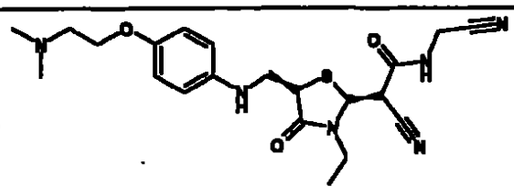
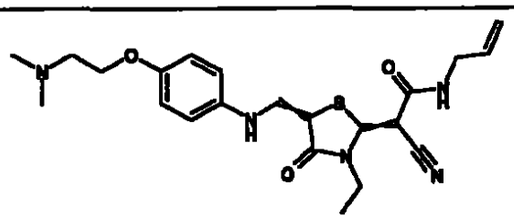
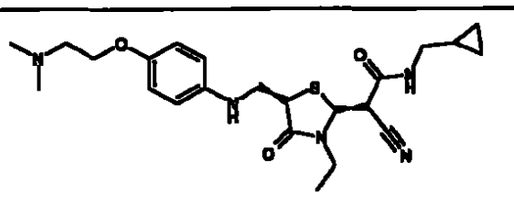
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 2-Cyano-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-phenylamino]-meth-(E/Z)-yliden]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-yliden]-N-(2-hydroxy-1,1-dimethyl-ethyl)-acetamide | 1,29 (s, 6H); 1,68 (m, 4H); 2,45 (m, 4H); 2,58 (m, 2H); 2,69 (m, 2H); 3,38 (d, 2H); 4,20 (q, 2H); 5,20 (t, 1H); 6,66 (s, 1H); 7,15-7,25 (m, 4H); 8,08 (s, 1H); 10,25 (s, 1H) ppm. | [M+1] $^+$: 484 | |
| 292 |  N-((1S,2S)-2-Amino-cyclohexyl)-2-cyano-2-[5-[1-[3-(2,2-dimethyl-propionylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-yliden]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-yliden]-acetamide | (DMSO-d6, über $K_2CO_3$ gelagert, Hauptisomer): δ = 1,07-1,32 (m, 16H); 1,63 (s,b, 2H); 1,84 (d, 2H); 2,59-2,75 (m, 1H); 3,35 (m,b, 3H); 4,22 (q, 2H); 6,80 (d, 1H); 7,04-7,28 (m, 2H); 7,34 (d, 1H); 7,67 (d, 1H); 8,03 (s, 1H); 9,21 (s, 1H) ppm. | MW: 510.66 MS (ESI) [M+1] $^+$: 511 | 151 / 166 |
| 293 |  2-Cyano-2-[5-[1-[3-(2,2-dimethyl-propionylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-yliden]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-yliden]-N-((1S,2R)-2-hydroxy-indan-1-yl)-acetamide | (DMSO-d6, über $K_2CO_3$ gelagert, Hauptisomer): δ = 1,24 (s, 9H); 1,28 (t, 3H); 2,85 (d, 1H); 3,13 (dd, 1H); 4,25 (q, 2H); 4,50 (m, 1H); 5,27 (m, 1H); 5,56 (d, 1H); 6,94 (d, 1H); 7,15-7,30 (m, 6H); 7,36 (d, 1H); 7,72 (s, 1H); 8,08 (s, 1H); 9,23 (s, 1H); 10,50 (s, 1H) ppm. | MW: 545.66 MS (ESI) [M+1] $^+$: 546 | 151 / 166 |

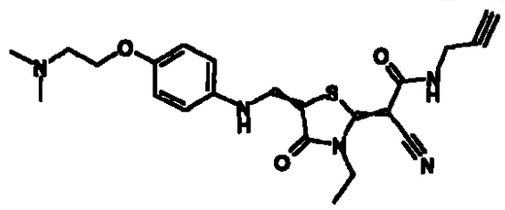
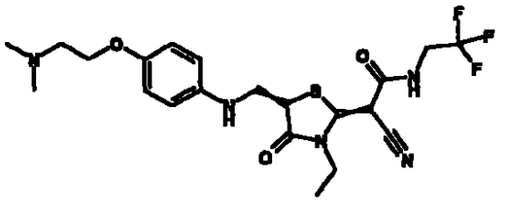
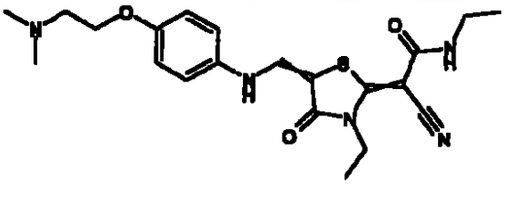
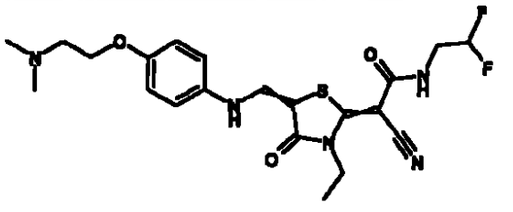
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 294 |  <br>2-Cyano-2-[5-[1-[3-(2,2-dimethyl-propionylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide | (DMSO-d6, über $K_2CO_3$ gelagert, Hauptisomer):<br>δ =<br>1,10-1,30 (m, 12H);<br>4,24 (q, 2H);<br>6,94 (d, 1H);<br>7,10-7,41 (m, 4H);<br>7,71 (s, 1H);<br>8,01 (d, 1H);<br>9,23 (s, 1H);<br>10,41 (d, 1H) ppm. | MW:<br>413.50<br><br>MS<br>(ESI)<br>$[M+1]^+$:<br>414 | 151<br>/<br>166 |
| 295 |  <br>2-[5-[1-[3-Chloro-5-(2,2-dimethyl-propionylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-2-cyano-N-(2-hydroxy-1,1-dimethyl-ethyl)-acetamide | (DMSO-d6, über $K_2CO_3$ gelagert, Hauptisomer):<br>δ =<br>1,13-1,28 (m, 12H);<br>1,30 (s, 6H);<br>3,36 (d, 2H);<br>4,20 (q, 2H);<br>5,16 (s,b, 1H);<br>6,35-6,70 (s,b, 1H);<br>6,70-6,98 (s,b, 1H);<br>7,48 (s, 2H);<br>8,13 (s, 1H);<br>9,27 (s, 1H);<br>10,37 (s, 1H) ppm. | MW:<br>520.05<br><br>MS<br>(ESI)<br>$[M+1]^+$:<br>521 | 155<br>/<br>166 |
| 296 |  <br>2-[5-[1-[3-Chloro-5-(2,2-dimethyl-propionylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-2-cyano-N-ethyl-acetamide | (DMSO-d6, über $K_2CO_3$ gelagert, Hauptisomer):<br>δ =<br>1,06 (t, 3H);<br>1,15-1,32 (m, 12H);<br>3,21 (pentuplett, 2H);<br>4,23 (q, 2H);<br>7,01 (s, 1H);<br>7,51 (s, 1H);<br>7,64 (s, 1H);<br>7,72 (s, 1H);<br>7,99 (s, 1H);<br>9,35 (s, 1H);<br>10,36 (s, 1H) ppm. | MW:<br>476.00<br><br>MS<br>(ESI)<br>$[M+1]^+$:<br>477 | 155<br>/<br>166 |
| 297 |  <br>2-[5-[1-[3-Chloro-5-(2,2-dimethyl-propionylamino)-phenylamino]- | (DMSO-d6, über $K_2CO_3$ gelagert, Hauptisomer):<br>δ =<br>1,14-1,32 (m, 12H);<br>3,06 (s,b, 1H);<br>3,94 (m, 2H);<br>4,23 (q, 2H); | MW:<br>485.99<br><br>MS<br>(ESI)<br>$[M+1]^+$:<br>486 | 155<br>/<br>166 |

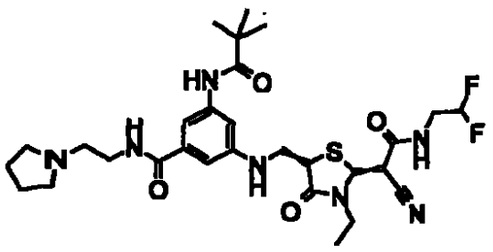
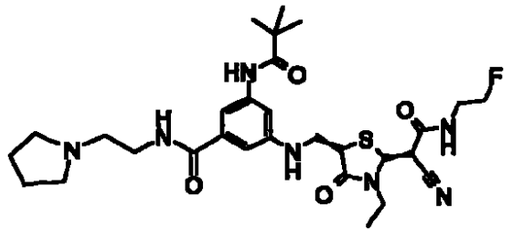
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-2-cyano-N-prop-2-ynyl-acetamide | 7,03 (s, 1H); 7,52 (s, 1H); 7,65 (s, 1H); 8,03 (s, 1H); 8,12 (s, 1H); 9,37 (s, 1H); 10,42 (s, 1H) ppm. | | |
| 298 |  2-[5-[1-[3-Chloro-5-(2,2-dimethyl-propionylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-2-cyano-N-cyanomethyl-acetamide | (DMSO-d6, über $K_2CO_3$ gelagert, Hauptisomer): δ = 1,13-1,34 (m, 12H); 4,17 (d, 2H); 4,22 (q, 2H); 7,00 (s, 1H); 7,51 (s, 1H); 7,63 (s, 1H); 8,09 (s, 1H); 8,32 (s, 1H); 9,35 (s, 1H); 10,50 (s, 1H) ppm. | MW: 486.98 MS (ESI) [M+1] $^+$: 487 | 155 / 166 |
| 299 |  2-[5-[1-[3-Chloro-5-(2,2-dimethyl-propionylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-2-cyano-N-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-acetamide | (DMSO-d6, über $K_2CO_3$ gelagert, Hauptisomer): δ = 1,12-1,34 (m, 12H); 3,95 (m, 2H); 4,24 (q, 2H); 7,00 (s, 1H); 7,51 (s, 1H); 7,62 (s, 1H); 8,09 (s, 1H); 8,18 (s, 1H); 9,33 (s, 1H); 10,48 (s, 1H) ppm. | MW: 529.97 MS (ESI) [M+1] $^+$: 530 | 155 / 166 |
| 300 |  2-[5-[1-[3-Chloro-5-(2,2-dimethyl-propionylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-2-cyano-N-((1S,2S)-2-hydroxy-cyclopentyl)-acetamide | (DMSO-d6, über $K_2CO_3$ gelagert, Hauptisomer): δ = 1,17-1,31 (m, 12H); 1,39-1,52 (m, 2H); 1,62 (m, 2H); 1,77-2,01 (m, 2H); 3,85 (m, 1H); 4,00 (m, 1H); 4,23 (q, 2H); 4,78 (d, 1H); 7,02 (s, 1H); 7,39 (s, 1H); 7,51 (s, 1H); 7,65 (s, 1H); | MW: 532.06 MS (ESI) [M+1] $^+$: 533 | 155 / 166 |

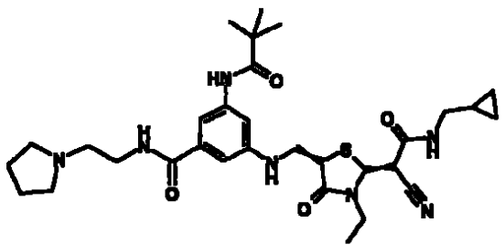
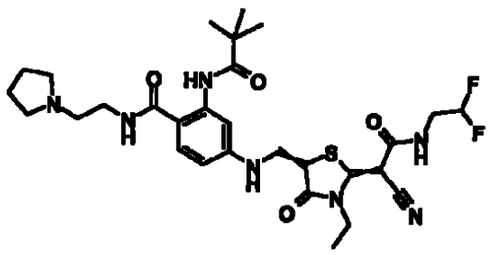
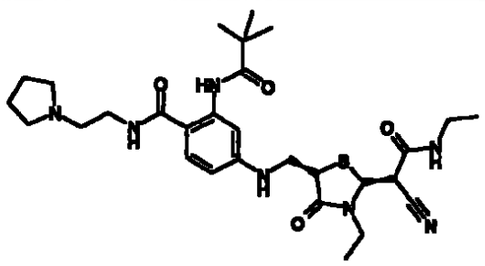
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 8,01 (s, 1H);<br>9,34 (s, 1H);<br>10,37 (s, 1H) ppm. | | |
| 301 |  <br>{2-Cyano-2-[3-ethyl-5-[1-(3-nitro-phenylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetylamino}-acetic acid ethyl ester | (DMSO-d6, über $K_2CO_3$ gelagert, Hauptisomer):<br>δ =<br>1,22 (t, 3H);<br>1,28 (t, 3H);<br>3,91 (d, 2H);<br>4,12 (q, 2H);<br>4,25 (q, 2H);<br>7,61 (t, 1H);<br>7,79 (d, 1H);<br>7,86 (d, 1H);<br>8,02-8,15 (m, 2H);<br>8,22 (s, 1H);<br>10,56 (s, 1H) ppm. | MW:<br>445.45<br><br>MS<br>(ESI)<br>[M+1] $^+$:<br>446 | 155<br>/<br>166 |

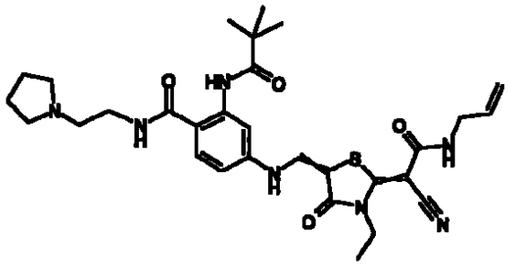
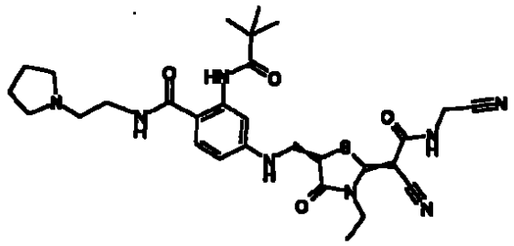
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 302 |  <br>N-But-2-ynyl-2-cyano-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-phenylamino-meth-(E or Z)-ylidene]-thiazolidin-(2Z/E)-ylidene]-acetamide | $^1$H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) (selected peaks) δ =<br>1.38 (m, 3H);<br>1.83 (s, 3H);<br>4.09 (m, 2H);<br>4.36 (m, 2H);<br>6.40 (m, 1H);<br>7.09 (m, 3H);<br>7.38 (m, 2H);<br>8.10 (d, 1H);<br>10.50 (d, 1H). | MW:<br>366.443<br><br>MS (ESI)<br>[M+1]$^+$:<br>367 | INT138<br>/ 166 |
| 303 |  <br>2-Cyano-2-[5-[1-[4-(2-dimethylamino-ethoxy)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2Z or E)-ylidene]-N-(2-fluoro-ethyl)-acetamide | $^1$H-NMR (DSMO-d6, 300 MHz) (selected peaks) δ =<br>1.24 (m, 3H);<br>2.21 (s, 6H);<br>2.61 (m, 2H);<br>3.45 (m, 1H);<br>3.52 (m, 1H);<br>4.03 (m, 2H);<br>4.22 (m, 2H);<br>4.40 (m, 1H);<br>4.58 (m, 1H);<br>6.95 (d, 2H);<br>7.23 (d, 2H);<br>7.77 (m, 1H);<br>8.01 (m, 1H); | MW:<br>447.532<br><br>MS (ESI)<br>[M+1]$^+$:<br>448 | 157 /<br>166 |

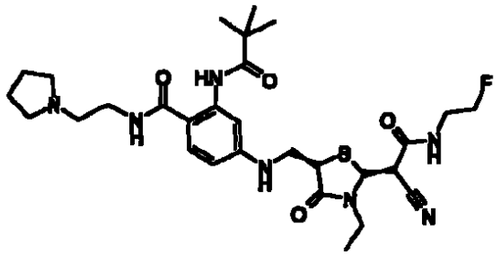
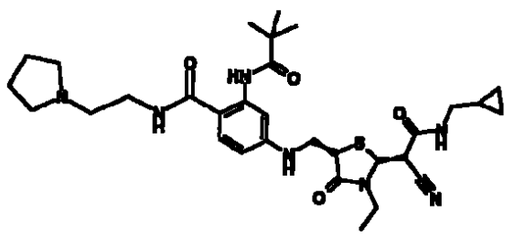
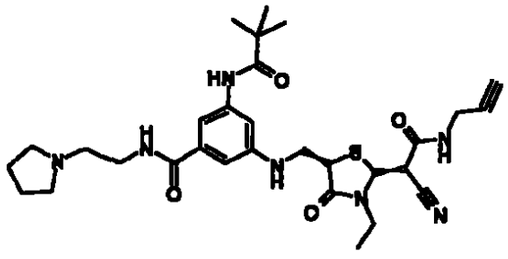
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 10.28 (s, 1H). | | |
| 304 |  2-Cyano-N-cyanomethyl-2-[5-[1-[4-(2-dimethylamino-ethoxy)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2Z or E)-ylidene]-acetamide | $^1$H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (selected peaks) δ = 1.25 (m, 3H); 2.20 (s, 6H); 2.60 (m, 2H); 4.02 (m, 2H); 4.15 (d, 2H); 4.25 (m, 2H); 6.91 (d, 2H); 7.26 (d, 2H); 8.08 (s, 1H); 8.30 (m, 1H); 10.39 (s, 1H). | MW: 440.525 MS (ESI) $[M+1]^+$: 441 | 157 / 166 |
| 305 |  N-Allyl-2-cyano-2-[5-[1-[4-(2-dimethylamino-ethoxy)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2Z or E)-ylidene]-acetamide | $^1$H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 1.40 (m, 3H); 2.32 (s, 6H); 2.72 (m, 2H); 4.00 (m, 4H); 4.39 (m, 2H); 5.18 (dd, 1H); 5.25 (dd, 1H); 5.90 (m, 1H); 6.27 (m, 1H); 6.92 (d, 2H); 7.01 (d, 2H); 7.47 (d, 1H); 10.48 (d, 1H). | MW: 441.553 MS (ESI) $[M+1]^+$: 442 | 157 / 166 |
| 306 |  2-Cyano-N-cyclopropylmethyl-2-[5-[1-[4-(2-dimethylamino-ethoxy)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2Z or E)-ylidene]-acetamide | $^1$H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) δ = 0.22 (m, 2H); 0.40 (m, 2H); 1.01 (m, 1H); 1.22 (m, 3H); 2.19 (s, 6H); 2.60 (m, 2H); 3.02 (m, 2H); 4.00 (m, 2H); 4.22 (m, 2H); 6.91 (d, 2H); 7.20 (d, 2H); 7.70 (m, 1H); 8.00 (s, 1H); 10.19 (s, 1H). | MW: 455.580 MS (ESI) $[M+1]^+$: 456 | 157 / 166 |

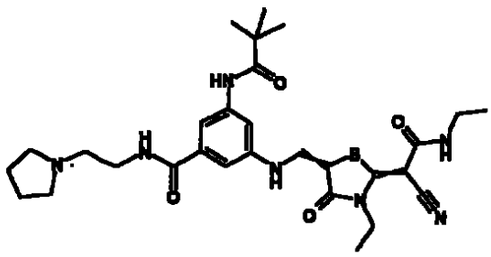
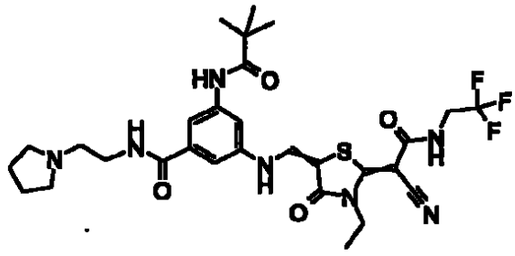
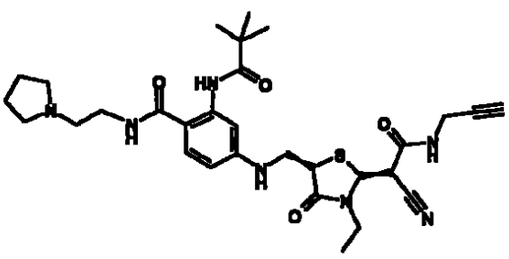
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 307 |  <br>2-Cyano-2-[5-[1-[4-(2-dimethylamino -ethoxy)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2Z or E) -ylidene]-N-prop-2-ynyl-acetamide | $^1$H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) δ = 1.23 (m, 3H); 2.19 (s, 6H); 2.58 (m, 2H); 3.05 (m, 1H); 3.90 (m, 2H); 4.01 (m, 2H); 4.22 (m, 2H); 6.92 (d, 2H); 7.22 (d, 2H); 8.03 (m, 2H); 10.27 (s, 1H). | MW: 439.537<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 440 | 157 / 166 |
| 308 |  <br>2-Cyano-2-[5-[1-[4-(2-dimethylamino -ethoxy)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2Z or E) -ylidene]-N-(2,2,2-trifluoro-ethyl) -acetamide | $^1$H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) δ = 1.25 (m, 3H); 2.19 (s, 6H); 2.59 (m, 2H); 3.98 (m, 4H); 4.22 (m, 2H); 6.91 (d, 2H); 7.22 (d, 2H); 8.06 (s, 1H); 8.16 (m, 1H); 10.31 (s, 1H). | MW: 483.512<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 484 | 157 / 166 |
| 309 |  <br>2-Cyano-2-[5-[1-[4-(2-dimethylamino -ethoxy)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2Z or E) -ylidene]-N-ethyl-acetamide | $^1$H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) δ = 1.05 (m, 3H); 1.22 (m, 3H); 2.21 (s, 6H); 2.60 (m, 2H); 3.20 (m, 2H); 4.00 (m, 2H); 4.21 (m, 2H); 6.92 (d, 2H); 7.22 (d, 2H); 7.63 (m, 1H); 7.99 (s, 1H); 10.20 (s, 1H). | MW: 429.542<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 430 | 157 / 166 |
| 310 |  <br>2-Cyano-N-(2,2-difluoro-ethyl)-2-[5 | $^1$H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) δ = 1.20 (m, 3H); 2.20 (s, 6H); 2.49 (m, 2H); 3.52 (m, 2H); 4.00 (m, 2H); | MW: 465.522<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 466 | 157 / 166 |

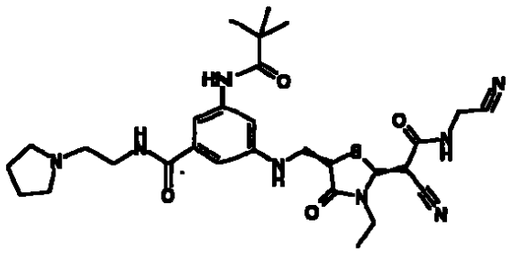
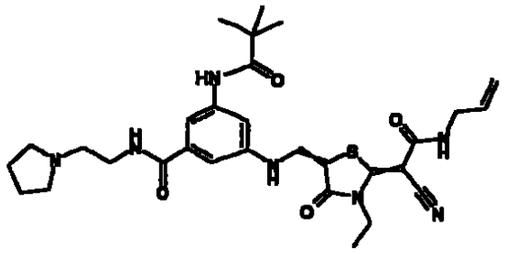
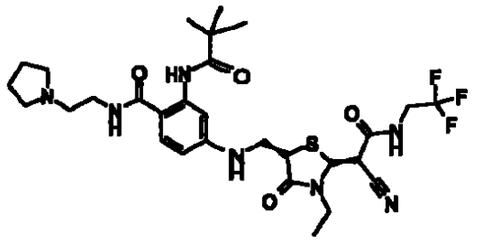
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | -[1-[4-(2-dimethylamino-ethoxy)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2Z or E)-ylidene]-acetamide | 4.20 (m, 2H); 6.03 (tt, 1H); 6.82 (d, 1H); 6.97 (m, 1H); 7.33 (s, 1H); 8.20 (s, 1H). | | |
| 311 |  3-{[2-[1-Cyano-1-(2,2-difluoro-ethylcarbamoyl)-meth-(Z or E)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5E /Z)-ylidenemethyl]-amino}-5-(2,2-dimethyl-propionylamino)-N-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzamide | $^1$H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (selected peaks) δ = 1.24 (m, 12H); 1.69 (m, 4H); 2.58 (m, 2H); 3.60 (m, 2H); 4.23 (m, 2H); 6.09 (tt, 1H); 7.41 (s, 1H); 7.71 (s, 1H); 7.93 (m, 2H); 8.19 (m, 1H); 8.50 (m, 1H); 9.41 (s, 1H); 10.60 (s, 1H). | MW: 617.718<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 618 | 162 / 166 |
| 312 |  3-{[2-[1-Cyano-1-(2-fluoro-ethylcarbamoyl)-meth-(Z or E)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5E/Z)-ylidenemethyl]-amino}-5-(2,2-dimethyl-propionylamino)-N-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzamide | $^1$H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (selected peaks) δ = 1.26 (m, 12H); 1.68 (m, 4H); 2.58 (m, 2H); 3.46 (m, 1H); 3.53 (m, 1H); 4.23 (m, 2H); 4.40 (m, 1H); 4.59 (m, 1H); 7.41 (s, 1H); 7.71 (s, 1H); 7.82 (m, 1H); 7.92 (s, 1H); 8.18 (m, 1H); 8.50 (m, 1H); 9.41 (s, 1H); 10.57 (d, 1H). | MW: 599.728<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 600 | 162 / 166 |

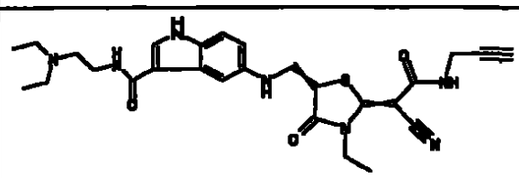
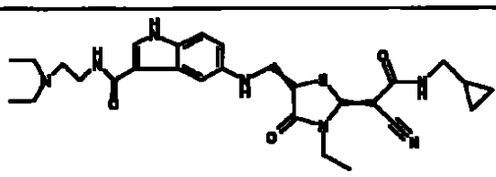
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 313 |  <br>3-[[2-[1-Cyano-1-(cyclopropylmethyl-carbamoyl)-meth-(Z or E)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5E/Z)-ylidenemethyl]-amino]-5-(2,2-dimethyl-propionylamino)-N-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzamide | $^1$H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (selected peaks) δ = 0.21 (m, 2H); 0.40 (m, 2H); 1.02 (m, 1H); 1.69 (m, 4H); 2.57 (m, 2H); 3.03 (m, 2H); 4.22 (m, 2H); 7.38 (s, 1H); 7.70 (s, 2H); 7.90 (m, 1H); 8.16 (s, 1H); 8.49 (m, 1H); 9.40 (s, 1H); 10.51 (s, 1H). | MW: 607.775<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 608 | 162 / 166 |
| 314 |  <br>4-[[2-[1-Cyano-1-(2,2-difluoro-ethylcarbamoyl)-meth-(Z or E)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5E/Z)-ylidenemethyl]-amino]-2-(2,2-dimethyl-propionylamino)-N-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzamide | $^1$H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (selected peaks) δ = 1.24 (m, 12H); 1.67 (m, 4H); 2.59 (m, 2H); 3.60 (m, 2H); 4.23 (m, 2H); 6.08 (tt, 1H); 7.06 (dd, 1H); 7.78 (d, 1H); 8.00 (m, 1H); 8.08 (s, 1H); 8.52 (d, 1H); 8.69 (m, 1H); 10.68 (s, 1H); 12.13 (s, 1H). | MW: 617.718<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 618 | 161 / 166 |
| 315 |  <br>4-[[2-[1-Cyano-1-ethylcarbamoyl-meth-(Z or E)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5E/Z)-ylidenemethyl]-amino]-2-(2,2-dimethyl-propionylamino)-N-(2-pyrrolidin- | $^1$H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (selected peaks) δ = 1.07 (m, 3H); 1.26 (m, 12H); 1.67 (m, 4H); 2.58 (m, 2H); 3.21 (m, 2H); 3.39 (m, 2H); 4.23 (m, 2H); 7.08 (dd, 1H); 7.77 (m, 2H); 8.04 (s, 1H); | MW: 581.738<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 582 | 161 / 166 |

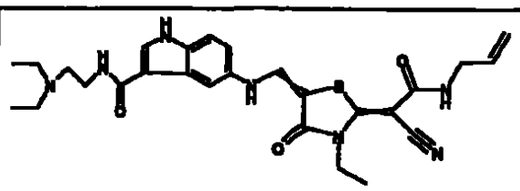
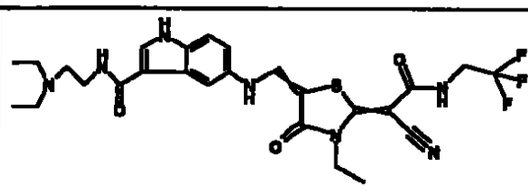
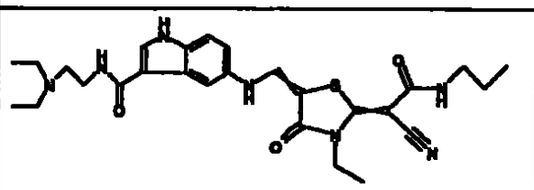
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 1-yl-ethyl)-benzamide | 8.53 (d, 1H); 8.65 (m, 1H); 10.58 (s, 1H); 12.13 (s, 1H). | | |
| 316 |  4-[[2-[1-Allylcarbamoyl-1-cyano-meth-(Z or E)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5E/Z)-ylidenemethyl]-amino}-2-(2,2-dimethyl-propionylamino)-N-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzamide | $^1$H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (selected peaks) δ = 1.25 (m, 12H); 1.69 (m, 4H); 2.59 (m, 2H); 3.39 (m, 2H); 3.80 (m, 2H); 4.22 (m, 2H); 5.07 (dd, 1H); 5.12 (dd, 1H); 5.83 (m, 1H); 7.07 (dd, 1H); 7.77 (d, 1H); 7.88 (m, 1H); 8.06 (s, 1H); 8.52 (d, 1H); 8.68 (m, 1H); 10.58 (s, 1H); 12.12 (s, 1H). | MW: 593.749 MS (ESI) $[M+1]^+$: 594 | 161 / 166 |
| 317 |  4-[[2-[1-Cyano-1-(cyanomethyl-carbamoyl)-meth-(Z or E)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5E/Z)-ylidenemethyl]-amino}-2-(2,2-dimethyl-propionylamino)-N-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzamide | $^1$H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (selected peaks) δ = 1.26 (m, 12H); 1.69 (m, 4H); 2.59 (m, 2H); 3.38 (m, 2H); 4.15 (m, 2H); 4.22 (m, 2H); 7.10 (dd, 1H); 7.77 (d, 1H); 8.12 (s, 1H); 8.39 (m, 1H); 8.57 (d, 1H); 8.69 (m, 1H); 10.70 (s, 1H); 12.15 (s, 1H). | MW: 592.721 MS (ESI) $[M+1]^+$: 593 | 161 / 166 |

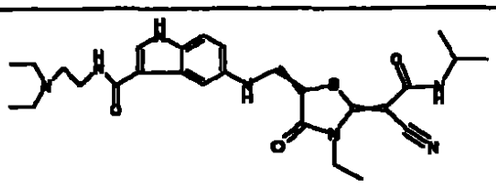
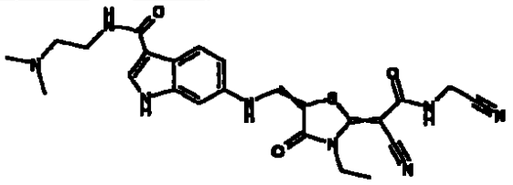
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 318 |  <br>4-[[2-[1-Cyano-1-(2-fluoro-ethylcarbamoyl)-meth-(Z or E)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5E/Z)-ylidenemethyl]-amino]-2-(2,2-dimethyl-propionylamino)-N-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzamide | $^1$H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (selected peaks) δ = 1.22 (m, 12H); 1.68 (m, 4H); 2.60 (m, 2H); 3.45 (m, 1H); 3.52 (m, 1H); 4.21 (m, 2H); 4.41 (m, 1H); 4.57 (m, 1H); 7.08 (dd, 1H); 7.77 (d, 1H); 7.83 (m, 1H); 8.08 (s, 1H); 8.55 (d, 1H); 8.67 (m, 1H); 10.60 (s, 1H); 12.16 (s, 1H). | MW: 599.728<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 600 | 161 / 166 |
| 319 |  <br>4-[[2-[1-Cyano-1-(cyclopropylmethyl-carbamoyl)-meth-(Z or E)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5E/Z)-ylidenemethyl]-amino]-2-(2,2-dimethyl-propionylamino)-N-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzamide | $^1$H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (selected peaks) δ = 0.21 (m, 2H); 0.41 (m, 2H); 1.02 (m, 1H); 10.22 (m, 12H); 1.65 (m, 4H); 2.59 (m, 2H); 3.05 (m, 2H); 4.22 (m, 2H); 7.07 (dd, 1H); 7.77 (m, 2H); 8.04 (s, 1H); 8.56 (d, 1H); 8.68 (m, 1H); 10.58 (s, 1H); 12.11 (s, 1H). | MW: 607.775<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 608 | 161 / 166 |
| 320 |  <br>3-[[2-[1-Cyano-1-prop-2-ynylcarbamoyl- | $^1$H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (selected peaks) δ = 1.23 (m, 12H); 1.68 (m, 4H); 2.57 (m, 2H); 3.08 (m, 1H); 3.92 (m, 2H); 4.26 (m, 2H); 7.41 (s, 1H); | MW: 591.733<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 592 | 162 / 166 |

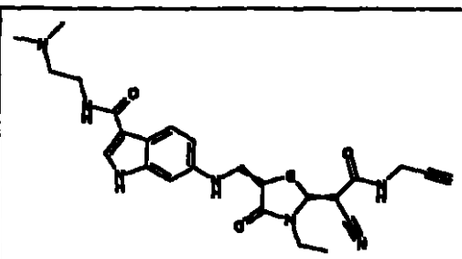
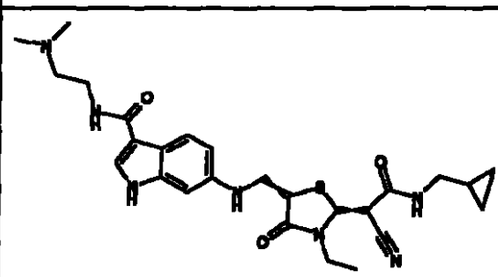
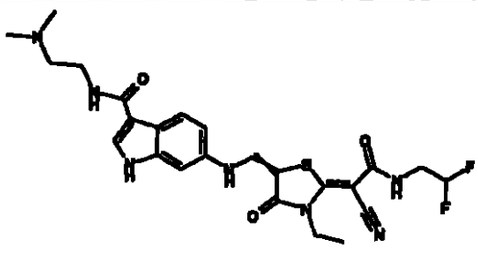
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | meth-(Z or E)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5E/Z)-lidenemethyl]-amino}-5-(2,2-dimethyl-propionylamino)-N-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzamide | 7.71 (s, 1H); 7.93 (s, 1H); 8.15 (m, 2H); 8.52 (m, 1H); 9.42 (s, 1H); 10.58 (d, 1H). | | |
| 321 |  3-{[2-[1-Cyano-1-ethylcarbamoyl-meth-(Z or E)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5E/Z)-ylidenemethyl]-amino}-5-(2,2-dimethyl-propionylamino)-N-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzamide | $^1$H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (selected peaks) δ = 1.06 (m, 3H); 1.22 (m, 12H); 1.68 (m, 4H); 2.59 (m, 2H); 3.20 (m, 2H); 4.22 (m, 2H); 7.40 (s, 1H); 7.72 (m, 2H); 7.93 (s, 1H); 8.12 (m, 1H); 8.51 (m, 1H); 9.42 (s, 1H); 10.50 (d, 1H). | MW: 581.738 MS (ESI) $[M+1]^+$: 582 | 162 / 166 |
| 322 |  3-{[2-[1-Cyano-1-(2,2,2-trifluoro-ethylcarbamoyl)-meth-(Z or E)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5E/Z)-ylidenemethyl]-amino}-5-(2,2-dimethyl-propionylamino)-N-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzamide | $^1$H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (selected peaks) δ = 1.28 (m, 12H); 1.69 (m, 4H); 2.58 (m, 2H); 3.92 (m, 2H); 4.24 (m, 2H); 7.41 (s, 1H); 7.72 (s, 1H); 7.93 (s, 1H); 8.21 (m, 2H); 8.51 (m, 1H); 9.42 (s, 1H); 10.62 (s, 1H). | MW: 635.708 MS (ESI) $[M+1]^+$: 636 | 162 / 166 |
| 323 |  | $^1$H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (selected peaks) δ = 1.24 (m, 12H); 1.68 (m, 4H); 2.58 (m, 2H); 3.09 (m, 1H); □□□□□□□□□ □□□□□□□□□ □□□□□□□□□ □□□□□□□□□ □□□□□□□□□ | □□□□ □□□□□ □□□ MS (ESI) $[M+1]^+$: 592 | 161 / 166 |

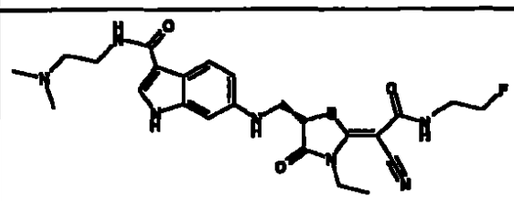
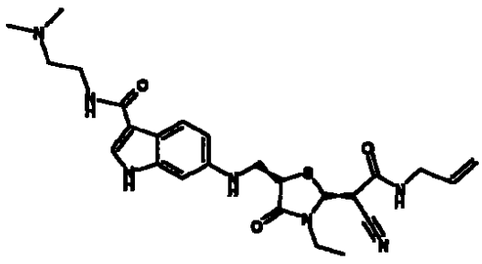
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 4-[[2-[1-Cyano-1-prop-2-ynylcarbamoyl-meth-(Z or E)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5E/Z)-ylidenemethyl]-amino}-2-(2,2-dimethyl-propionylamino)-N-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzamide | 7.78 (d, 1H); 8.12 (m, 2H); 8.53 (d, 1H); 8.68 (m, 1H); 10.62 (s, 1H); 12.12 (s, 1H). | | |
| 324 |  3-[[2-[1-Cyano-1-(cyanomethyl-carbamoyl)-meth-(Z or E)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5E/Z)-ylidenemethyl]-amino}-5-(2,2-dimethyl-propionylamino)-N-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzamide | $^1$H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (selected peaks) δ = 1.25 (m, 12H); 1.70 (m, 4H); 2.60 (m, 2H); 4.15 (m, 2H); 4.25 (m, 2H); 7.41 (s, 1H); 7.76 (s, 1H); 7.98 (s, 1H); 8.21 (s, 1H); 8.37 (s, 1H); 8.52 (m, 1H); 9.45 (s, 1H); 10.64 (s, 1H). | MW: 592.721<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 593 | 162 / 166 |
| 325 |  3-[[2-[1-Allylcarbamoyl-1-cyano-meth-(Z or E)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5E/Z)-ylidenemethyl]-amino}-5-(2,2-dimethyl-propionylamino)-N-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzamide | $^1$H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (selected peaks) δ = 1.25 (m, 12H); 1.70 (m, 4H); 2.58 (m, 2H); 3.80 (m, 2H); 4.25 (m, 2H); 5.08 (dd, 1H); 5.12 (dd, 1H); 5.83 (m, 1H); 7.41 (s, 1H); 7.71 (s, 1H); 7.88 (m, 1H); 7.98 (s, 1H); 8.52 (m, 1H); 9.42 (s, 1H); 10.51 (d, 1H). | MW: 593.749<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 594 | 162 / 166 |
| 326 |  | $^1$H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (selected peaks) δ = 1.22 (m, 12H); 1.68 (m, 4H); 2.61 (m, 2H); 3.40 (m, 2H); | MW: 635.708<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 636 | 161 / 166 |

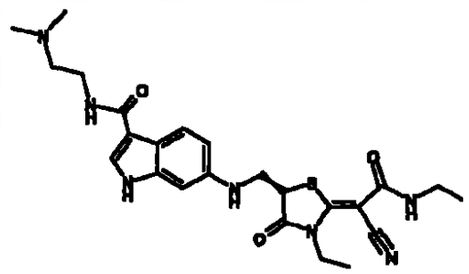
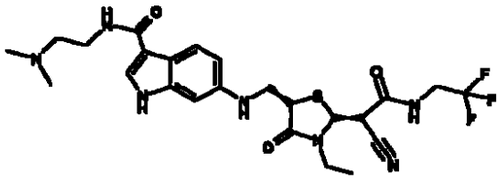
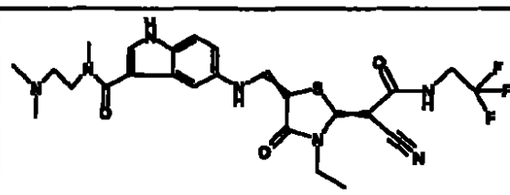
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 4-[[2-[1-Cyano-1-(2,2,2-trifluoro-ethylcarbamoyl)-meth-(Z or E)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5E/Z)-ylidenemethyl]-amino]-2-(2,2-dimethyl-propionylamino)-N-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzamide | 3.95 (m, 2H); 4.23 (m, 2H); 7.09 (dd, 1H); 7.77 (d, 1H); 8.11 (s, 1H); 8.25 (m, 1H); 8.56 (s, 1H); 8.67 (m, 1H); 10.67 (s, 1H); 12.12 (s, 1H). | | |
| 327 |  5-[[2-[1-Cyano-1-prop-2-ynylcarbamoyl-meth-(Z or E)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5E/Z)-lidenemethyl]-amino]-1H-indole-3-carboxylic acid (2-diethylamino-ethyl)-amide | $^1$H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) δ = 0.97 (m, 6H); 1.28 (m, 3H); 3.07 (s, 1H); 3.93 (m, 2H); 4.25 (m, 2H); 7.15 (dd, 1H); 7.41 (d, 1H); 7.86 (m, 1H); 8.05 (m, 4H); 10.52 (d, 1H); 11.59 (s, 1H). | MW: 533.654 MS (ESI) $[M+1]^+$: 534 | 159 / 166 |
| 328 |  5-[[2-[1-Cyano-1-(cyclopropylmethyl-carbamoyl)-meth-(Z or E)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5E/Z)-ylidenemethyl]-amino]-1H-indole-3-carboxylic acid (2-diethylamino-ethyl)-amide | $^1$H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 0.26 (m, 2H); 0.57 (m, 2H); 1.10 (m, 7H); 1.41 (m, 3H); 2.62 (m, 4H); 2.72 (m, 2H); 3.22 (m, 2H); 3.55 (m, 2H); 4.40 (m, 2H); 6.29 (m, 1H); 6.90 (m, 1H); 6.98 (dd, 1H); 7.40 (d, 1H); 7.68 (d, 1H); 7.80 (s, 1H); 7.90 (d, 1H); 8.90 (s, 1H); 10.66 (d, 1H). | MW: 549.696 MS (ESI) $[M+1]^+$: 550 | 159 / 166 |

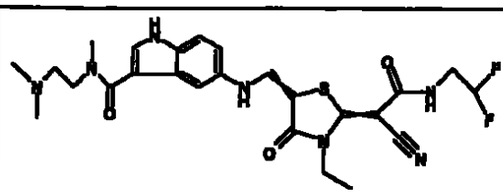
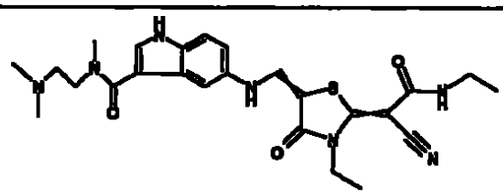
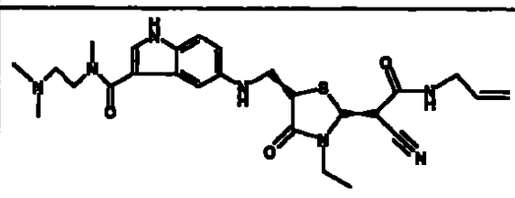
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 329 |  <br>5-[[2-[1-Allylcarbamoyl-1-cyano-meth-(Z or E)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5E/Z)-ylidenemethyl]-amino]-1H-indole-3-carboxylic acid (2-diethylamino-ethyl)-amide | $^1$H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) (selected peaks) δ = 1.10 (m, 6H); 1.42 (m, 3H); 2.66 (m, 4H); 2.75 (m, 2H); 3.56 (m, 2H); 4.0 (m, 2H); 4.40 (m, 2H); 5.19 (dd, 1H); 5.26 (dd, 1H); 5.90 (m, 1H); 6.28 (m, 1H); 6.90 (s, 1H); 6.98 (dd, 1H); 7.40 (d, 1H); 7.65 (m, 1H); 7.77 (s, 1H); 7.88 (m, 1H); 9.17 (s, 1H); 10.65 (s, 1H). | MW: 535.67<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 536 | 159 / 166 |
| 330 |  <br>5-[[2-[1-Cyano-1-(2,2,2-trifluoro-ethylcarbamoyl)-meth-(Z or E)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5E/Z)-ylidenemethyl]-amino]-1H-indole-3-carboxylic acid (2-diethylamino-ethyl)-amide | $^1$H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) (selected peaks) δ = 1.0 (m, 6H); 1.29 (m, 3H); 3.97 (m, 2H); 4.25 (m, 2H); 7.13 (dd, 1H); 7.42 (d, 1H); 7.85 (m, 1H); 8.01 (dd, 1H); 8.16 (m, 1H); 10.58 (s, 1H); 11.59 (d, 1H). | MW: 577.629<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 578 | 159 / 166 |
| 331 |  <br>5-[[2-[1-Cyano-1-propylcarbamoyl-meth-(Z or E)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5E/Z)-ylidenemethyl]-amino]-1H-indole-3-carboxylic acid (2-diethylamino-ethyl)-amide | $^1$H-NMR ($CDCl_3$ + DMSO-d6, 300 MHz) δ = 0.88 (m, 3H); 1.01 (m, 6H); 1.35 (m, 3H); 1.52 (m, 2H); 2.52 (m, 4H); 2.60 (m, 2H); 3.25 (m, 2H); 3.48 (m, 2H); 4.31 (m, 2H); | MW: 537.685<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 538 | 159 / 166 |

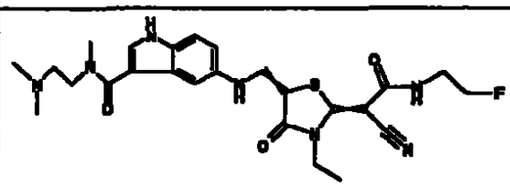
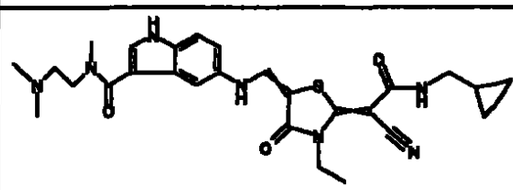
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 6.12 (m, 1H); 6.75 (s, 1H); 6.88 (dd, 1H); 7.31 (d, 1H); 7.61 (d, 1H); 7.68 (s, 1H); 7.80 (d, 1H); 10.08 (s, 1H); 10.60 (d, 1H). | | |
| 332 |  5-{[2-[1-Cyano-1-isopropylcarbamoyl -meth-(Z or E)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5E/Z)-ylidenemethyl]-amino}-1H-indole-3-carboxylic acid (2-diethylamino-ethyl)-amide | $^1$H-NMR ($CDCl_3$ and DMSO-d6, 300 MHz) δ = 1.06 (m, 6H); 1.18 (m, 6H); 1.36 (m, 3H); 2.57 (m, 4H); 2.69 (m, 2H); 3.50 (m, 2H); 4.10 (m, 1H); 4.31 (m, 2H); 5.92 (m, 1H); 6.81 (s, 1H); 6.90 (dd, 1H); 7.35 (d, 1H); 7.72 (s, 1H); 7.88 (d, 1H); 10.42 (s, 1H); 10.61 (d, 1H). | MW: 537.685 MS (ESI) $[M+1]^+$: 538 | 159 / 166 |
| 333 |  6-{[2-[1-Cyano-1-(cyanomethyl-carbamoyl)-meth-(Z or E)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5E/Z)-ylidenemethyl]-amino}-1H-indole-3-carboxylic acid (2-dimethylamino-ethyl)-amide | $^1$H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (selected peaks) δ = 1.26 (m, 3H); 2.20 (s, 6H); 2.38 (m, 2H); 4.14 (d, 2H); 4.22 (m, 2H); 7.11 (d, 1H); 7.30 (s, 1H); 7.80 (m, 1H); 7.97 (d, 1H); 8.08 (d, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.30 (m, 1H); 10.50 (s, 1H); 11.49 (s, 1H). | MW: 506.588 MS (ESI) $[M+1]^+$: 507 | 160 / 166 |

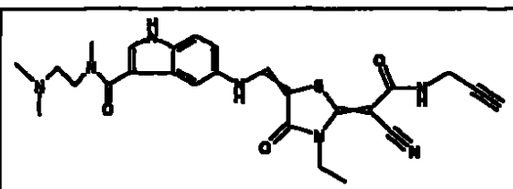
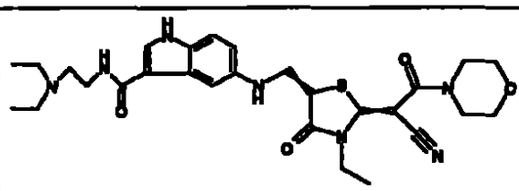
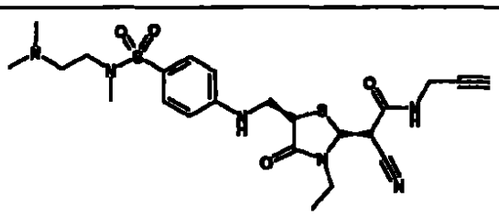
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 334 |  6-[[2-[1-Cyano-1-prop-2-ynylcarbamoyl-meth-(Z or E)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5E/Z)-ildenemethyl]-amino}-1H-indole-3-carboxylic acid (2-dimethylamino-ethyl)-amide | $^1$H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (selected peaks) δ = 1.25 (m, 3H); 2.20 (s, 6H); 2.39 (m, 2H); 2.90 (m, 2H); 3.08 (m, 1H); 3.92 (m, 2H); 4.25 (m, 2H); 7.10 (dd, 1H); 7.30 (s, 1H); 7.80 (m, 1H); 7.95 (d, 1H); 8.05 (m, 2H); 8.13 (s, 1H); 10.40 (s, broad, 1H); 11.48 (s, 1H). | MW: 505.600 MS (ESI) [M+1]$^+$: 506 | 160 / 166 |
| 335 |  6-[[2-[1-Cyano-1-(cyclopropylmethyl-carbamoyl)-meth-(Z or E)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5E/Z)-ylidenemethyl]-amino}-1H-indole-3-carboxylic acid (2-dimethylamino-ethyl)-amide | $^1$H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (selected peaks) δ = 0.22 (m, 2H); 0.40 (m, 2H); 1.02 (m, 1H); 1.25 (m, 3H); 2.20 (s, 6H); 2.39 (m, 2H); 3.03 (m, 2H); 4.22 (m, 2H); 7.11 (d, 1H); 7.30 (s, 1H); 7.71 (m, 1H); 7.80 (m, 1H); 7.97 (d, 1H); 8.09 (m, 2H); 10.48 (s, 1H); 11.48 (s, 1H). | MW: 521.642 MS (ESI) [M+1]$^+$: 522 | 160 / 166 |
| 336 |  | $^1$H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (selected peaks) δ = 1.23 (m, 3H); 2.18 (s, 6H); 2.39 (m, 2H); 3.60 (m, 2H); 4.25 (m, 2H); 6.08 (tt, 1H); | MW: 531.585 MS (ESI) [M+1]$^+$: 532 | 160 / 166 |

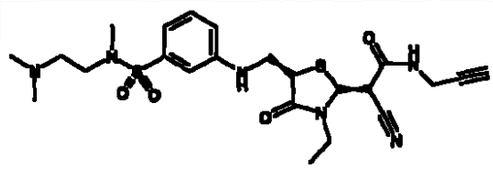
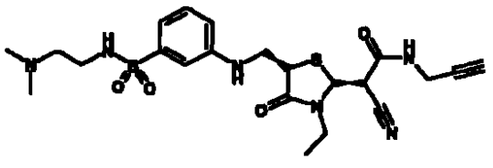
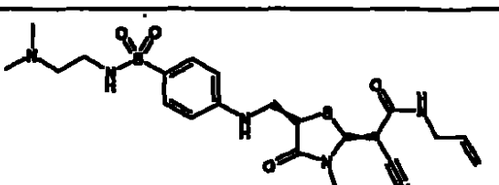
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 6-[[2-[1-Cyano-1-(2,2-difluoro-ethylcarbamoyl)-meth-(Z or E)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5E/Z)-ylidenemethyl]-amino}-1H-indole-3-carboxylic acid (2-dimethylamino-ethyl)-amide | 7.11 (dd, 1H); 7.31 (s, 1H); 7.80 (m, 1H); 7.95 (m, 2H); 8.09 (d, 1H); 8.12 (s, 1H); 10.48 (s, 1H); 11.48 (s, 1H). | | |
| 337 |  6-[[2-[1-Cyano-1-(2-fluoro-ethylcarbamoyl)-meth-(Z or E)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5E/Z)-ylidenemethyl]-amino}-1H-indole-3-carboxylic acid (2-dimethylamino-ethyl)-amide | $^1$H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (selected peaks) δ = 1.25 (m, 3H); 2.19 (s, 6H); 2.40 (m, 2H); 3.50 (dq, 2H); 4.25 (m, 2H); 4.40 (m, 1H); 4.58 (m, 1H); 7.10 (dd, 1H); 7.30 (s, 1H); 7.79 (m, 1H); 7.95 (d, 1H); 8.05 (d, 1H); 8.12 (s, 1H); 10.41 (s, 1H); 11.49 (s, 1H). | MW: 513.595<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 514 | 160 / 166 |
| 338 |  6-[[2-[1-Allylcarbamoyl-1-cyano-meth-(Z or E)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5E/Z)-ylidenemethyl]-amino}-1H-indole-3-carboxylic acid (2-dimethylamino-ethyl)-amide | $^1$H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (selected peaks) δ = 1.25 (m, 3H); 2.18 (s, 6H); 2.39 (m, 2H); 3.80 (m, 2H); 4.25 (m, 2H); 5.08 (dd, 1H); 5.12 (dd, 1H); 5.81 (m, 1H); 7.10 (dd, 1H); 7.30 (s, 1H); 7.80 (m, 1H); 7.95 (d, 1H); 8.08 (d, 1H); 8.10 (s, 1H); 10.38 (s, 1H); 11.48 (s, 1H). | MW: 507.616<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 508 | 160 / 166 |

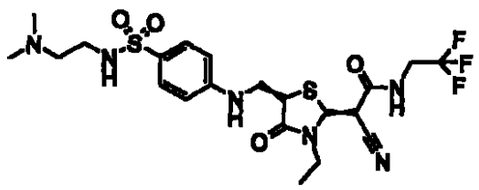
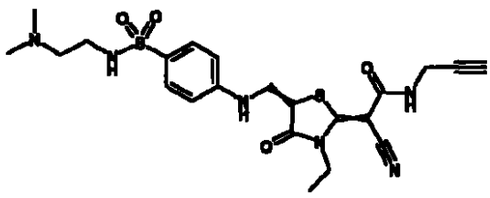
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 339 |  6-[[2-[1-Cyano-1-ethylcarbamoyl-meth-(Z or E)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5E/Z)-ylidenemethyl]-amino}-1H-indole-3-carboxylic acid (2-dimethylamino-ethyl)-amide | $^1$H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (selected peaks) δ = 1.05 (m, 3H); 1.25 (m, 3H); 2.20 (s, 6H); 2.40 (m, 2H); 3.20 (m, 2H); 4.22 (m, 2H); 7.11 (dd, 1H); 7.30 (s, 1H); 7.67 (m, 1H); 7.80 (m, 1H); 7.93 (d, 1H); 8.06 (d, 1H); 8.12 (s, 1H); 10.48 (d, 1H); 11.48 (s, 1H). | MW: 495.605 MS (ESI) $[M+1]^+$: 496 | 160 / 166 |
| 340 |  6-[[2-[1-Cyano-1-(2,2,2-trifluoro-ethylcarbamoyl)-meth-(Z or E)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5E/Z)-ylidenemethyl]-amino}-1H-indole-3-carboxylic acid (2-dimethylamino-ethyl)-amide | $^1$H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (selected peaks) δ = 1.25 (m, 3H); 2.19 (s, 6H); 2.40 (m, 2H); 3.96 (m, 2H); 4.25 (m, 2H); 7.12 (dd, 1H); 7.33 (s, 1H); 7.80 (m, 1H); 7.97 (d, 1H); 8.08 (d, 1H); 8.16 (m, 2H); 10.49 (s, 1H); 11.49 (s, 1H). | MW: 549.575 MS (ESI) $[M+1]^+$: 550 | 160 / 166 |
| 341 |  5-[[2-[1-Cyano-1-(2,2,2-trifluoro-ethylcarbamoyl)-meth-(Z or E)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5E/Z)-ylidenemethyl]-amino}-1H-indole-3-carboxylic acid (2-dimethylamino-ethyl)-methyl-amide | $^1$H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) δ = 1.25 (m, 3H); 2.18 (s, 6H); 2.48 (m, 2H); 3.11 (s, 3H); 3.60 (m, 2H); 3.95 (m, 2H); 4.26 (m, 2H); 7.14 (dd, 1H); 7.41 (d, 1H); 7.70 (s, 1H); 7.78 (d, 1H); | MW: 563.602 MS (ESI) $[M+1]^+$: 564 | 158 / 166 |

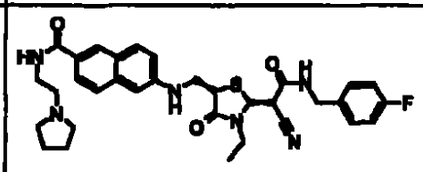
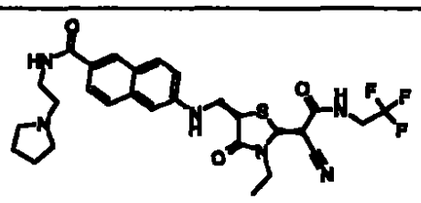
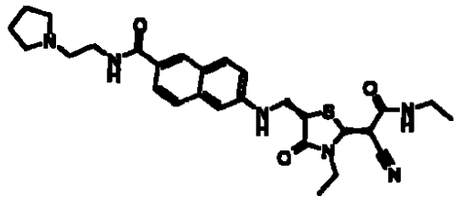
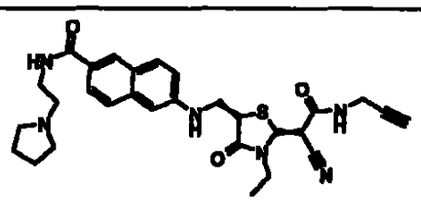
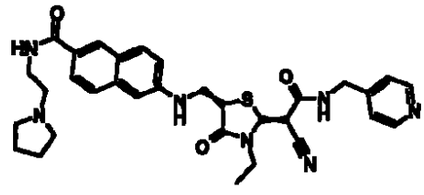
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 8.12 (m, 2H); 10.50 (s, 1H); 11.60 (s, 1H). | | |
| 342 |  5-[[2-[1-Cyano-1-(2,2-difluoro-ethylcarbamoyl)-meth-(Z or E)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5E/Z)-ylidenemethyl]-amino}-1H-indole-3-carboxylic acid (2-dimethylamino-ethyl)-methyl-amide | $^1$H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) δ = 1.24 (m, 3H); 2.18 (s, 6H); 2.48 (m, 2H); 3.12 (s, 3H); 3.57 (m, 4H); 4.22 (m, 2H); 6.08 (tt, 1H); 7.11 (dd, 1H); 7.40 (d, 1H); 7.61 (s, 1H); 7.71 (s, 1H); 7.79 (m, 1H); 8.11 (s, 1H); 10.0 (s, broad, 1H); 11.58 (s, 1H). | MW: 545.612 MS (ESI) $[M+1]^+$: 546 | 158 / 166 |
| 343 |  5-[[2-[1-Cyano-1-ethylcarbamoyl-meth-(Z or E)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5E/Z)-ylidenemethyl]-amino}-1H-indole-3-carboxylic acid (2-dimethylamino-ethyl)-methyl-amide | $^1$H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) δ = 1.07 (m, 3H); 1.29 (m, 3H); 2.18 (s, 6H); 2.45 (m, 2H); 3.11 (s, 3H); 3.21 (m, 2H); 3.60 (m, 2H); 4.22 (m, 2H); 7.15 (dd, 1H); 7.42 (d, 1H); 7.62 (m, 1H); 7.69 (s, 1H); 7.75 (d, 1H); 8.05 (d, 1H); 10.40 (d, 1H); 11.60 (d, 1H). | MW: 509.631 MS (ESI) $[M+1]^+$: 510 | 158 / 166 |
| 344 |  5-[[2-[1-Allylcarbamoyl-1-cyano-meth-(Z or E)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin- | $^1$H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) δ = 1.25 (m, 3H); 2.17 (s, 6H); 2.42 (m, 2H); 3.11 (s, 3H); 3.58 (m, 2H); 3.79 (m, 2H); | MW: 521.642 MS (ESI) $[M+1]^+$: 522 | 158 / 166 |

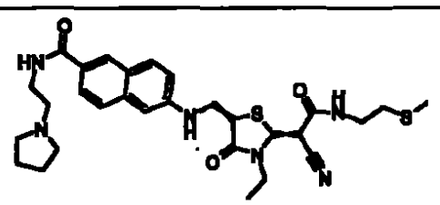
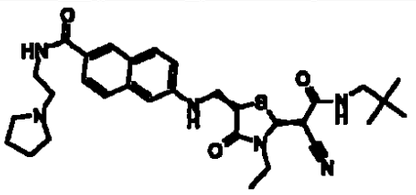
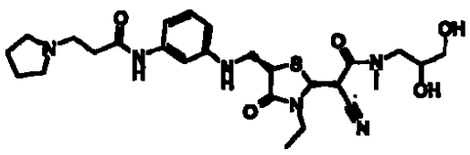
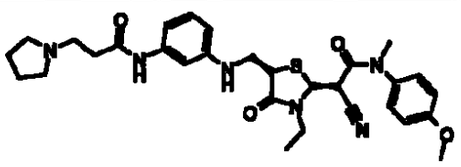
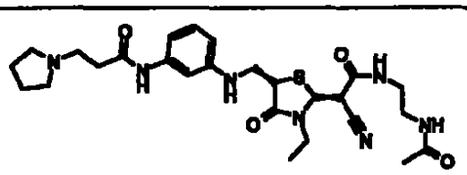
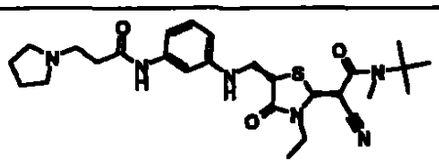
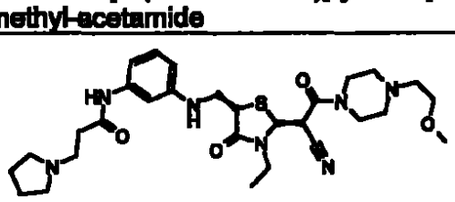
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | (5E/Z)-ylidenemethyl]-amino}-1H-indole-3-carboxylic acid (2-dimethylamino-ethyl)-methyl-amide | 4.26 (m, 2H); 5.06 (dd, 1H); 5.12 (dd, 1H); 5.88 (m, 1H); 7.13 (dd, 1H); 7.41 (d, 1H); 7.69 (s, 1H); 7.73 (d, 1H); 7.80 (m, 1H); 8.06 (s, 1H); 10.39 (s, 1H); 11.60 (s, 1H). | | |
| 345 |  5-{[2-[1-Cyano-1-(2-fluoro-ethylcarbamoyl)-meth-(Z or E)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5E/Z)-ylidenemethyl]-amino}-1H-indole-3-carboxylic acid (2-dimethylamino-ethyl)-methyl-amide | $^1$H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (selected peaks) δ = 1.26 (m, 3H); 2.18 (s, 6H); 3.11 (s, 3H); 3.49 (dd, 2H); 3.60 (m, 2H); 4.24 (m, 2H); 4.50 (dt, 2H); 7.18 (dd, 1H); 7.41 (d, 1H); 7.69 (s, 1H); 7.77 (d, 1H); 8.08 (d, 1H); 10.47 (d, 1H); 11.60 (s, 1H). | MW: 527.622<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 528 | 158 / 166 |
| 346 |  5-{[2-[1-Cyano-1-(cyclopropylmethyl-carbamoyl)-meth-(Z or E)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5E/Z)-ylidenemethyl]-amino}-1H-indole-3-carboxylic acid (2-dimethylamino-ethyl)-methyl-amide | $^1$H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) δ = 0.21 (m, 2H); 0.40 (m, 2H); 1.02 (m, 1H); 1.25 (m, 3H); 2.16 (s, 6H); 2.48 (m, 2H); 3.07 (m, 2H); 3.10 (s, 3H); 3.60 (m, 2H); 4.27 (m, 2H); 7.12 (dd, 1H); 7.42 (d, 1H); 7.70 (s, 1H); 7.78 (d, 1H); 8.05 (s, 1H); 10.40 (s, 1H); 11.60 (s, 1H). | MW: 535.669<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 536 | 158 / 166 |

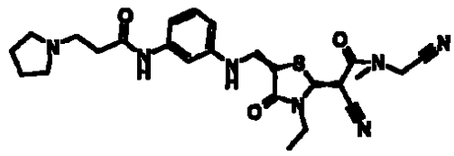
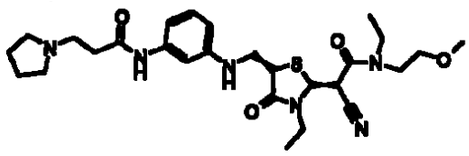
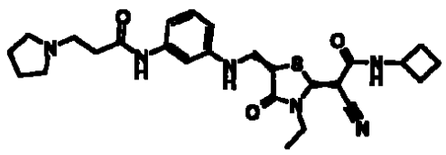
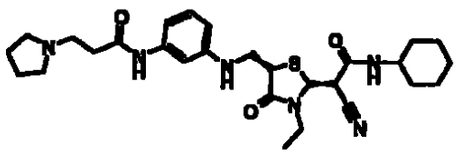
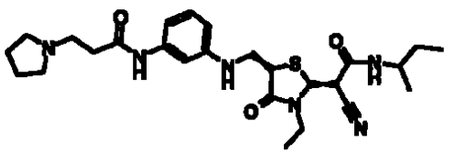
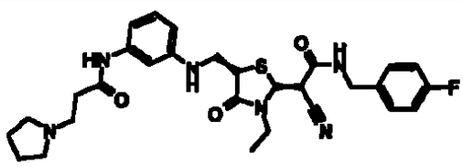
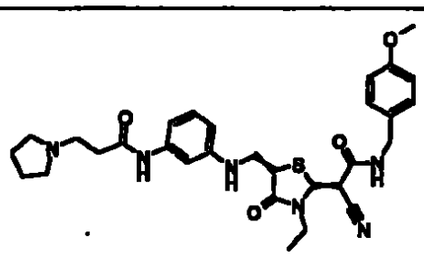
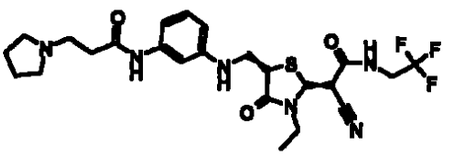
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 347 |  <br>5-{[2-[1-Cyano-1-prop-2-ynylcarbamoyl-meth-(Z or E)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5E/Z)-ylidenemethyl]-amino}-1H-indole-3-carboxylic acid (2-dimethylamino-ethyl)-methyl-amide | $^1$H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) δ = 1.22 (m, 3H); 2.15 (s, 6H); 2.47 (m, 2H); 3.08 (m, 1H); 3.12 (s, 3H); 3.58 (m, 2H); 3.92 (m, 2H); 4.22 (m, 2H); 7.11 (dd, 1H); 7.41 (d, 1H); 7.69 (s, 1H); 7.75 (s, 1H); 8.0 (s, 1H); 8.08 (s, 1H); 10.40 (s, broad, 1H); 11.58 (s, 1H). | MW: 519.627<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 520 | 158 / 166 |
| 348 |  <br>5-{[2-[1-Cyano-2-morpholin-4-yl-2-oxo-eth-(Z or E)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5E/Z)-ylidenemethyl]-amino}-1H-indole-3-carboxylic acid (2-diethylamino-ethyl)-amide | $^1$H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 1.09 (m, 6H); 1.42 (m, 3H); 2.68 (m, 4H); 2.75 (m, 3H); 3.59 (m, 2H); 3.70 (m, 4H); 7.76 (m, 4H); 4.40 (m, 2H); 6.94 (m, 2H); 7.48 (d, 1H); 7.61 (d, 1H); 7.78 (s, 1H); 7.88 (d, 1H); 9.32 (s, 1H); 10.63 (d, 1H). | MW: 565.695<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 566 | 159 / 166 |
| 349 |  <br>2-Cyano-2-[5-[1-{4-[(2-dimethylamino-ethyl)-methyl-sulfamoyl]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2Z or E)-ylidene]-N-prop-2- | $^1$H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (selected peaks) δ = 1.28 (m, 3H); 2.12 (s, 6H); 2.40 (m, 2H); 2.69 (s, 3H); 3.02 (m, 2H); 3.09 (m, 1H); 3.93 (m, 2H); 4.24 (m, 2H); 7.50 | MW: 516.644<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 517 | 156 / 166 |

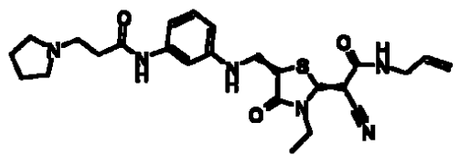
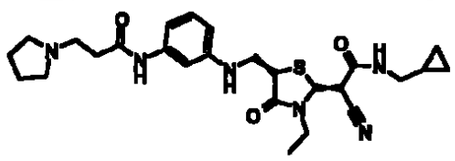
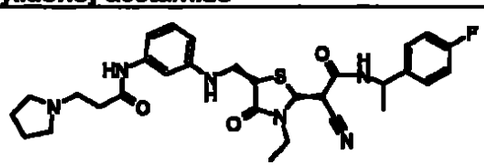
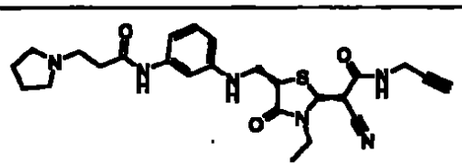
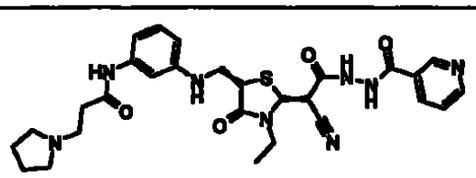
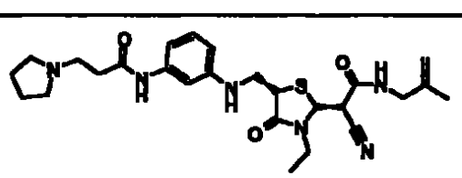
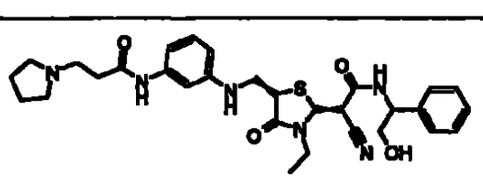
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | ynyl-acetamide | (d, 2H); 7.71 (d, 2H); 8.19 (s, 1H); 10.58 (s, 1H). | | |
| 350 |  2-Cyano-2-[5-[1-[3-[(2-dimethylamino-ethyl)-methyl-sulfamoyl]-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2Z or E)-ylidene]-N-prop-2-ynyl-acetamide | $^1$H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (selected peaks) δ = 1.24 (m, 3H); 2.19 (s, 6H); 2.42 (m, 2H); 2.72 (s, 3H); 3.08 (m, 2H); 3.92 (m, 2H); 4.23 (m, 2H); 7.42 (d, 1H); 7.60 (m, 1H); 7.68 (m, 2H); 8.19 (m, 2H); 10.50 (s, 1H). | MW: 516.644 MS (ESI) $[M+1]^+$: 517 | 164 / 166 |
| 351 |  2-Cyano-2-[5-[1-[3-(2-dimethylamino -ethylsulfamoyl)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2Z or E)-ylidene]-N-prop-2-ynyl-acetamide | $^1$H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (selected peaks) δ = 1.24 (m, 3H); 2.06 (s, 6H); 2.27 (m, 2H); 2.82 (m, 2H); 2.91 (s, 3H); 3.08 (m, 1H); 3.92 (m, 2H); 4.22 (m, 2H); 7.44 (m, 1H); 7.54 (m, 2H); 7.71 (s, 1H); 8.16 (m, 2H); 10.55 (s, 1H). | MW: 502.617 MS (ESI) $[M+1]^+$: 503 | 165 / 166 |
| 352 |  N-Allyl-2-cyano-2-[5-[1-[4-(2-dimeth-ylamino-ethylsulfamoyl)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2Z or E)-ylidene]- | $^1$H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (selected peaks) δ = 1.28 (m, 3H); 2.08 (s, 6H); 2.25 (m, 2H); 2.80 (m, 2H); 3.80 (m, 2H); 4.22 (m, 2H); 5.05 (dd, 1H); 5.13 (dd, 1H); 5.82 (m, 1H); 7.41 | MW: 504.633 MS (ESI) $[M+1]^+$: 505 | 163 / 166 |

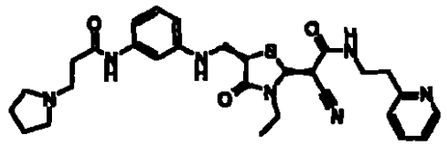
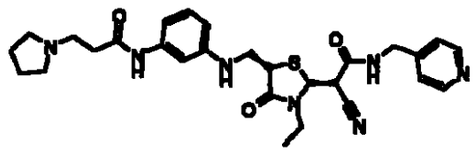
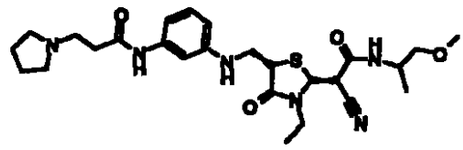
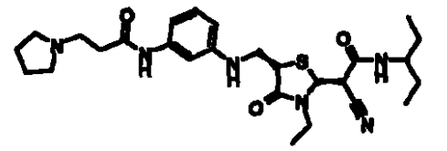
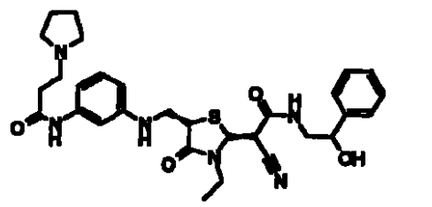
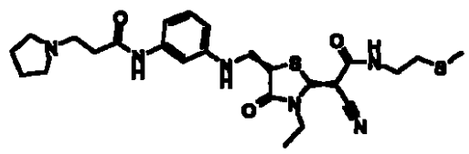
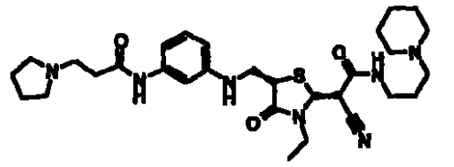
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | acetamide | (s, 1H); 7.46 (d, 2H); 7.73 (d, 2H); 7.92 (m, 1H); 8.17 (m, 1H); 10.50 (d, 1H). | | |
| 353 |  <br>2-Cyano-2-[5-[1-[4-(2-dimethylamino-ethylsulfamoyl)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2Z or E)-ylidene]-N-(2,2,2-trifluor-o-ethyl)-acetamide | $^1$H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (selected peaks) δ = 1.28 (m, 3H); 2.07 (s, 6H); 2.25 (m, 2H); 2.80 (m, 2H); 3.96 (m, 2H); 4.25 (m, 2H); 7.41 (s, 1H); 7.48 (d, 2H); 7.73 (d, 2H); 8.20 (s, 1H); 8.29 (m, 1H); 10.59 (s, 1H). | MW: 546.592<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 547 | 163 / 166 |
| 354 |  <br>2-Cyano-2-[5-[1-[4-(2-dimethylamino-ethylsulfamoyl)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2Z or E)-ylidene]-N-prop-2-ynyl-acetamide | $^1$H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (selected peaks) δ = 1.26 (m, 3H); 2.08 (s, 6H); 2.28 (m, 2H); 2.80 (m, 2H); 3.08 (m, 1H); 3.93 (m, 2H); 4.22 (m, 2H); 7.41 (s, 1H); 7.47 (d, 2H); 7.72 (d, 2H); 8.18 (m, 2H); 10.52 (s, 1H). | MW: 502.617<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 503 | 163 / 166 |

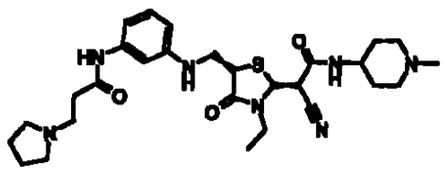
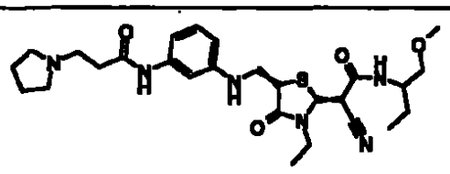
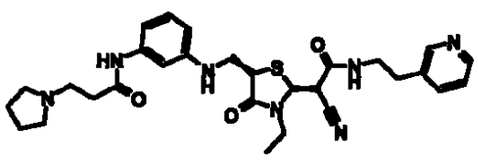
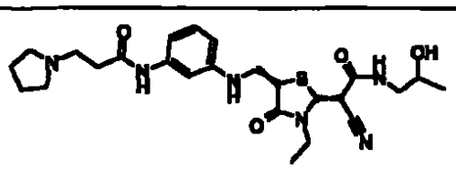
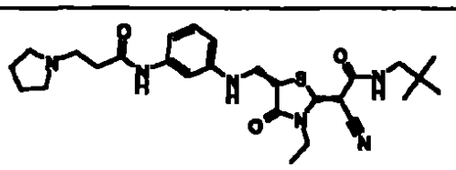
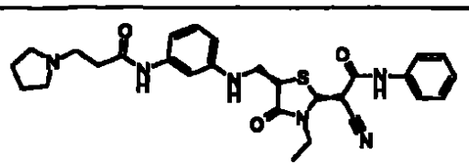
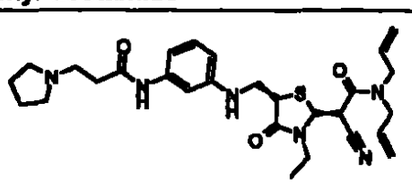
| Bei-spiel Nr | Struktur und Name | Molge-wicht/ MS (ESI) $[M+1]^+$ | Edukt/ Synthese analog |
|---|---|---|---|
| 355 |  | MW: 612.70<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 613 | 149 / 166 |
| 356 |  | MW: 586.60<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 587 | 149 / 166 |
| 357 |  | MW: 532.66<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 533 | 149 / 166 |
| 358 |  <br>6-[[2-[1-Cyano-1-prop-2-ynylcarbamoyl-meth-(E or Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5-(E/Z))-ylidenemethyl]-amino]-naphthalene-2-carboxylic acid (2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amide | MW: 542.66<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 543 | 149 / 166 |
| 359 |  | MW: 595.72<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 596 | 149 / 166 |

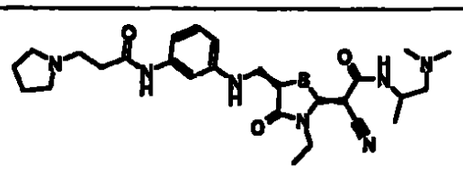
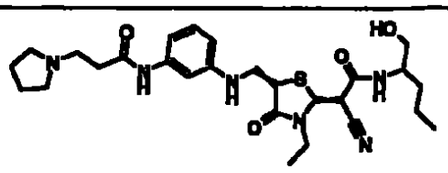
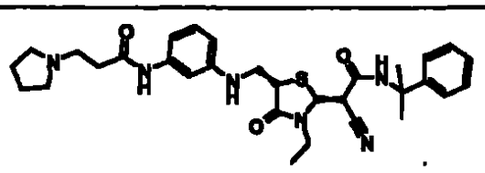
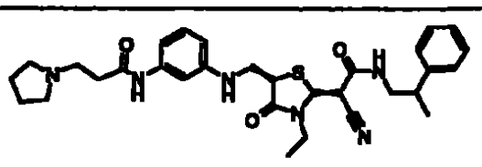
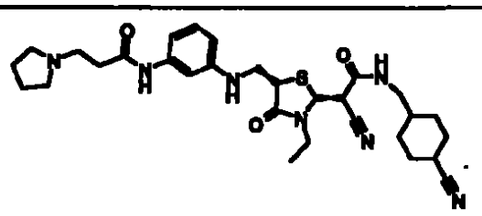
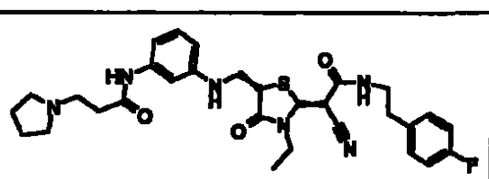
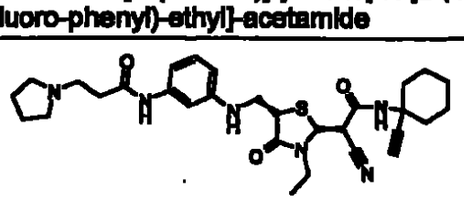
| | | | |
|---|---|---|---|
| 360 |  | MW: 578.76<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 579 | 149 / 166 |
| 361 |  | MW: 574.75<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 575 | 149 / 166 |
| 362 |  | MW: 542.66<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 543 | 146 / 166 |
| 363 |  | MW: 574.70<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 575 | 146 / 166 |
| 364 |  | MW: 539.66<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 540 | 146 / 166 |
| 365 |  <br>N-tert-Butyl-2-cyano-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-[3-(3-pyrrolidin-1-yl-propionylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin[2-(E or Z)]-ylidene]-N-methyl-acetamide | MW: 524.69<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 525 | 146 / 166 |
| 366 |  | MW: 581.74<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 582 | 146 / 166 |

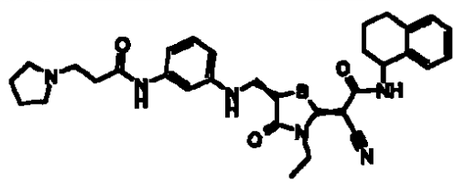
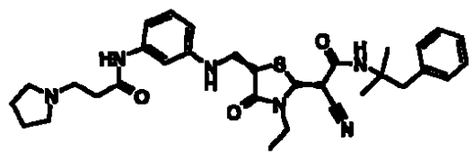
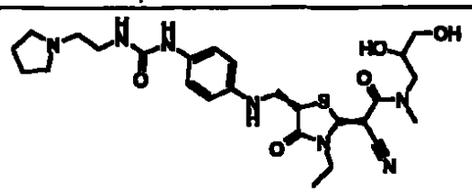
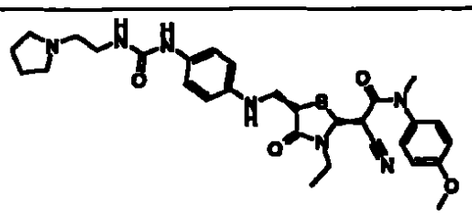
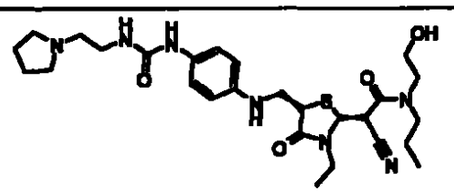
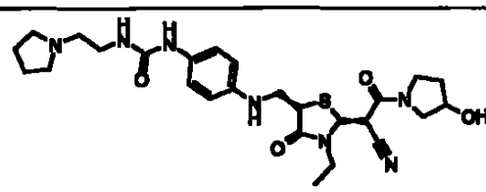
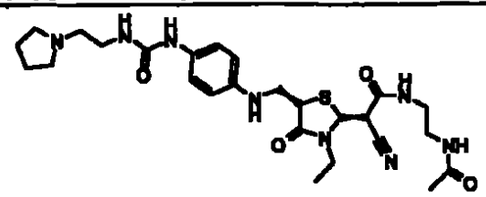
| | | | |
|---|---|---|---|
| 367 |  | MW: 507.62<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 508 | 146 / 166 |
| 368 |  | MW: 540.69<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 541 | 146 / 166 |
| 369 |  | MW: 508.64<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 509 | 146 / 166 |
| 370 |  | MW: 536.70<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 537 | 146 / 166 |
| 371 |  | MW: 510.66<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 511 | 146 / 166 |
| 372 |  | MW: 562.67<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 563 | 146 / 166 |
| 373 |  | MW: 574.70<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 575 | 146 / 166 |
| 374 |  | MW: 536.56<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 537 | 146 / 166 |

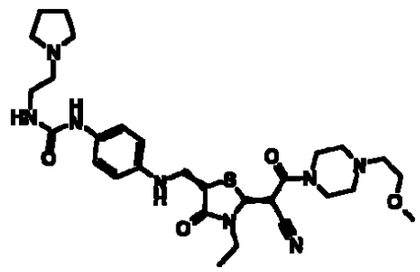
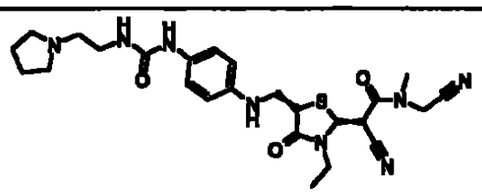
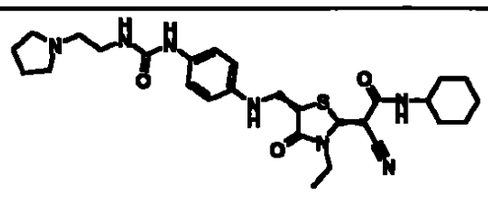
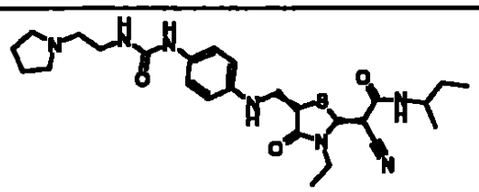
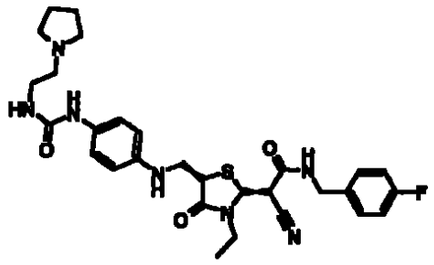
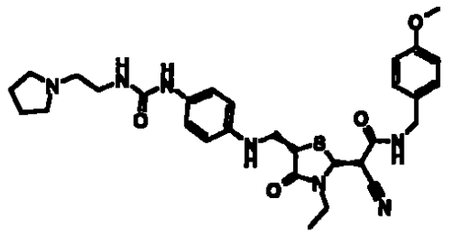
| | | | |
|---|---|---|---|
| 375 |  | MW: 494.62<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 495 | 146 / 166 |
| 376 |  <br>2-Cyano-N-cyclopropylmethyl-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-[3-(3-pyrrolidin-1-yl-propionylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-[2-(E or Z)]-ylidene]-acetamide | MW: 508.64<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 5098 | 146 / 166 |
| 377 |  | MW: 576.69<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 577 | 146 / 166 |
| 378 |  | MW: 492.60<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 493 | 146 / 166 |
| 379 |  | MW: 574.66<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 575 | 146 / 166 |
| 380 |  | MW: 508.64<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 509 | 146 / 166 |
| 381 |  | MW: 570.70<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 575 | 146 / 166 |

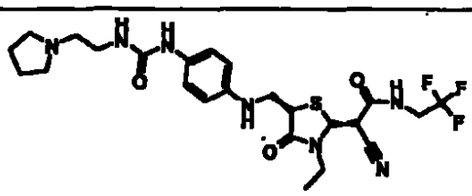
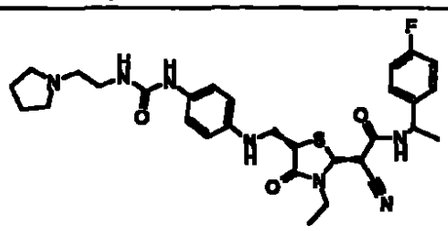
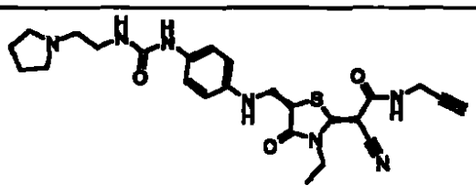
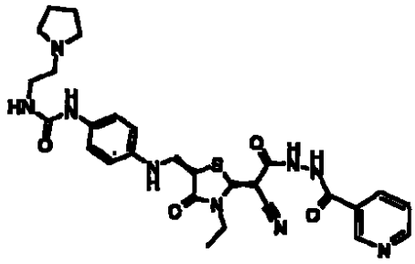
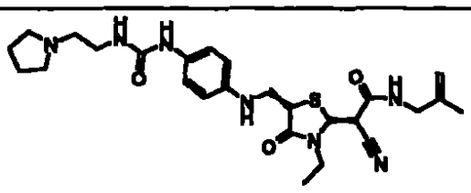
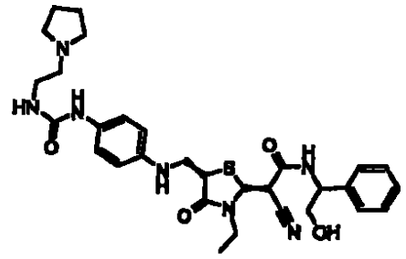
| | | | |
|---|---|---|---|
| 382 |  2-Cyano-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-[3-(3-pyrrolidin-1-yl-propionylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-[2-(E or Z)]-ylidene]-N-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-acetamide | MW: 559.69<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 560 | 146 / 166 |
| 383 |  | MW: 545.67<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 546 | 146 / 166 |
| 384 |  | MW: 526.66<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 527 | 146 / 166 |
| 385 |  | MW: 524.69<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 525 | 146 / 166 |
| 386 |  | MW: 574.70<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 575 | 146 / 166 |
| 387 |  | MW: 528.70<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 529 | 146 / 166 |
| 388 |  | MW: 579.77<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 580 | 146 / 166 |

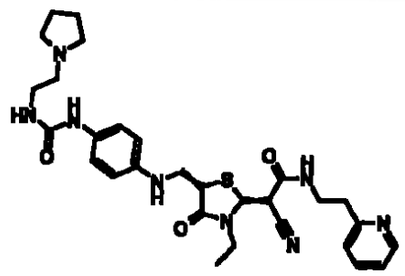
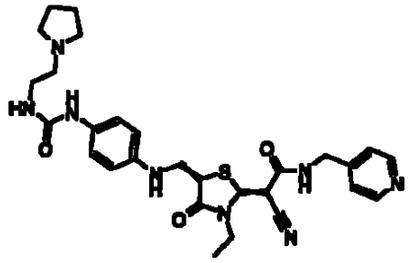
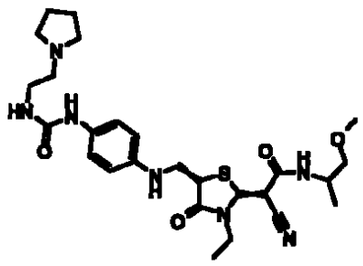
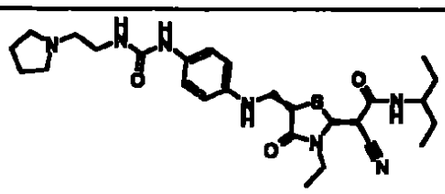
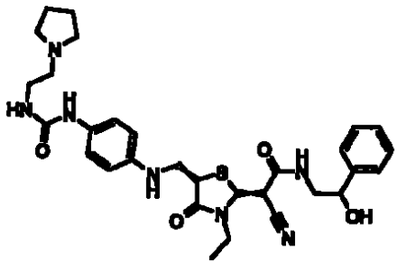
| | | | |
|---|---|---|---|
| 389 |  | MW: 551.71<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$= 552 | 146 / 166 |
| 390 |  | MW: 540.69<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 541 | 146 / 166 |
| 391 |  | MW: 559.69<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 560 | 146 / 166 |
| 392 |  | MW: 524.69<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 525 | 146 / 166 |
| 393 |  | MW: 524.69<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 525 | 146 / 166 |
| 394 |  <br>2-Cyano-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-[3-(3-pyrrolidin-1-yl-propionylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin- [2-(E or Z)]-ylidene]-N-phenyl-acetamide | MW: 530.65<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 531 | 146 / 166 |
| 395 |  | MW: 534.68<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 535 | 146 / 166 |

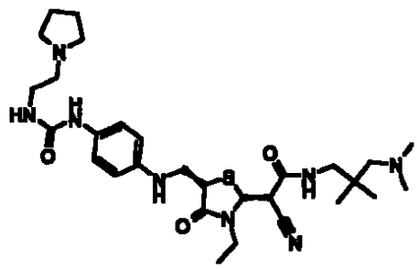
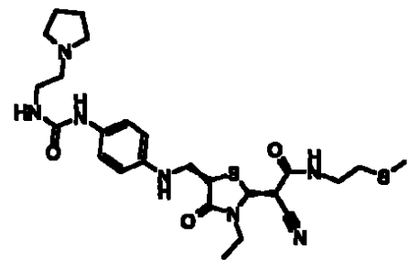
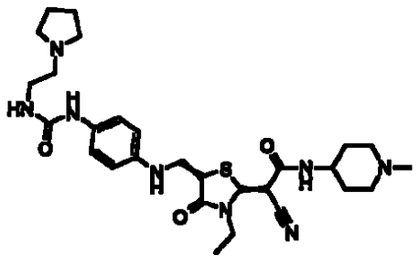
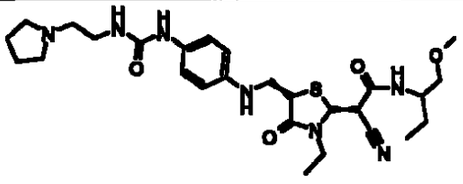
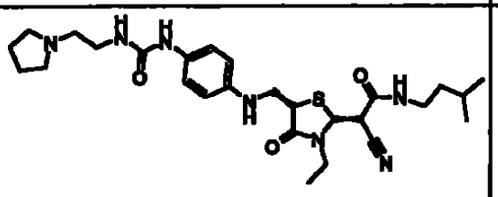
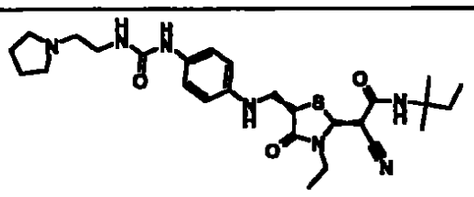
| | | | |
|---|---|---|---|
| 396 |  | MW: 539.70<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 540 | 146 / 166 |
| 397 |  | MW: 540.69<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 541 | 146 / 166 |
| 398 |  | MW: 572.73<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 573 | 146 / 166 |
| 399 |  | MW: 572.73<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 573 | 146 / 166 |
| 400 |  | MW: 575.73<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 576 | 146 / 166 |
| 401 |  <br>2-Cyano-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-[3-(3-pyrrolidin-1-yl-propionylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-[2-(E or Z)]-ylidene]-N-[2-(4-fluoro-phenyl)-ethyl]-acetamide | MW: 576.69<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 577 | 146 / 166 |
| 402 |  | MW: 560.72<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 561 | 146 / 166 |

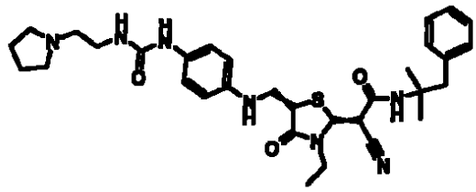
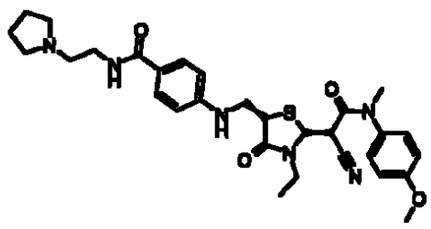
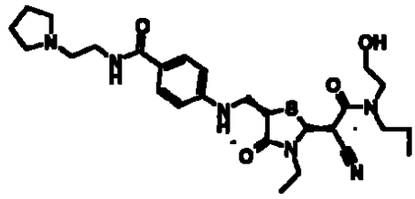
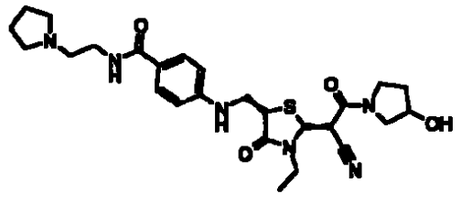
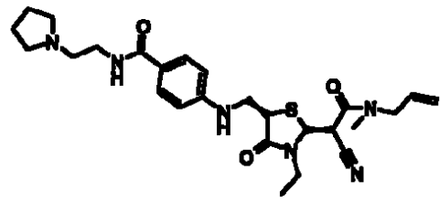
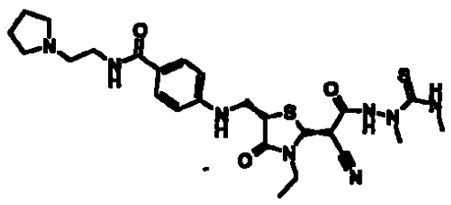
| | | | |
|---|---|---|---|
| 403 |  | MW: 584.74<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 585 | 146 / 166 |
| 404 |  | MW: 586.76<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 587 | 146 / 166 |
| 405 |  | MW: 557.67<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 558 | 145 / 166 |
| 406 |  | MW: 589.72<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 590 | 145 / 166 |
| 407 |  | MW: 555.70<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 556 | 145 / 166 |
| 408 |  <br>1-(4-{[2-[1-Cyano-2-(3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-eth-(E or Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5-(E/Z))-ylidenemethyl]-amino}-phenyl)-3-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-urea | MW: 539.66<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 540 | 145 / 166 |
| 409 |  | MW: 554.67<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 555 | 145 / 166 |

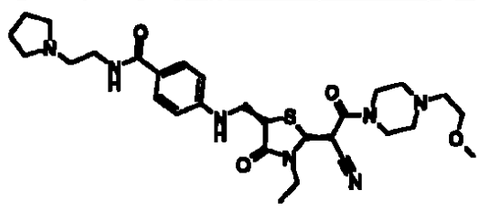
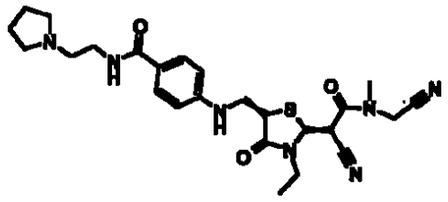
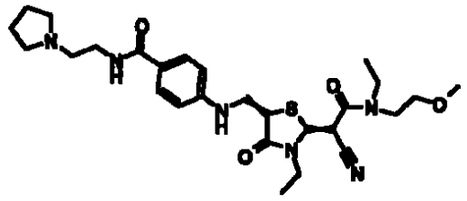
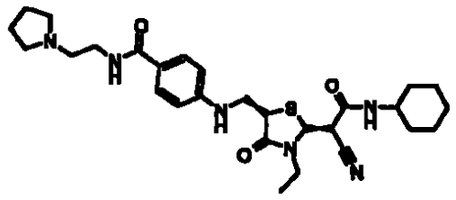
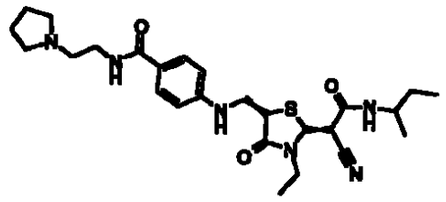
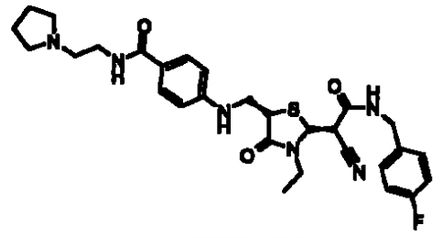
| | | | |
|---|---|---|---|
| 410 |  | MW: 596.75<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 597 | 145 / 166 |
| 411 |  | MW: 522.63<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 523 | 145 / 166 |
| 412 |  <br>2-Cyano-N-cyclohexyl-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-(4-[3-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-ureido]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-[2-(E or Z)]-ylidene]-acetamide | MW: 551.71<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 552 | 145 / 166 |
| 413 |  | MW: 525.67<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 526 | 145 / 166 |
| 414 |  | MW: 577.68<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 578 | 145 / 166 |
| 415 |  | MW: 589.72<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 590 | 145 / 166 |

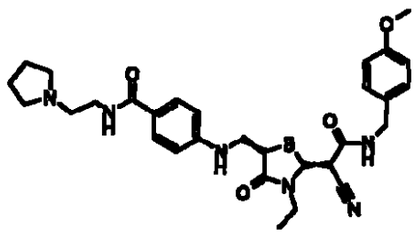
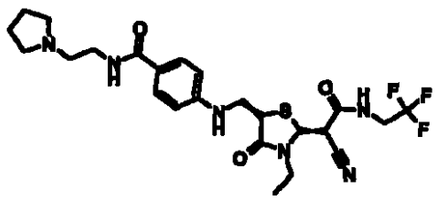
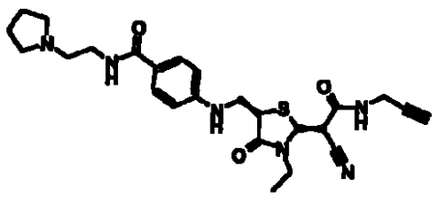
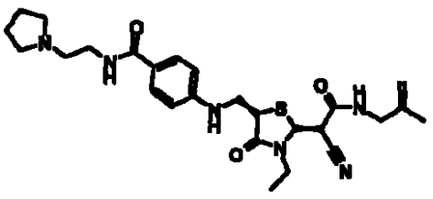
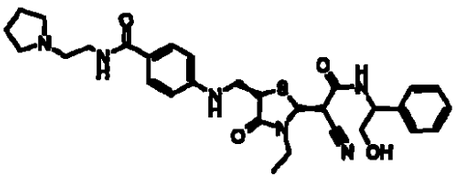
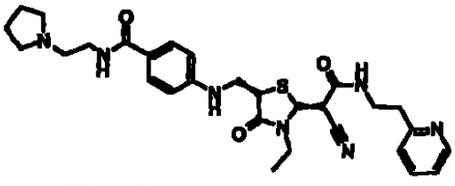
| | | | |
|---|---|---|---|
| 416 |  | MW: 551.59<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 552 | 145 / 166 |
| 417 |  | MW: 591.71<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 592 | 145 / 166 |
| 418 |  | MW: 507.62<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 508 | 145 / 166 |
| 419 |  | MW: 589.68<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 590 | 145 / 166 |
| 420 |  | MW: 523.66<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 524 | 145 / 166 |
| 421 |  <br>2-Cyano-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-[4-[3-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-ureido]-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E or Z))-ylidene]-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide | MW: 589.72<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 590 | 145 / 166 |

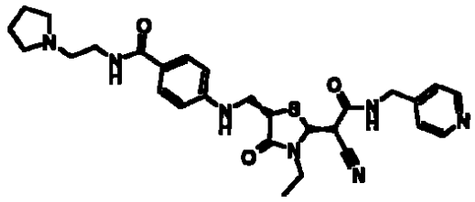
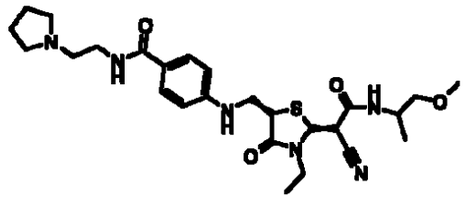
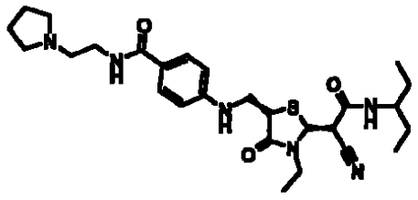
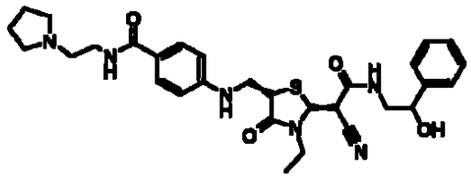
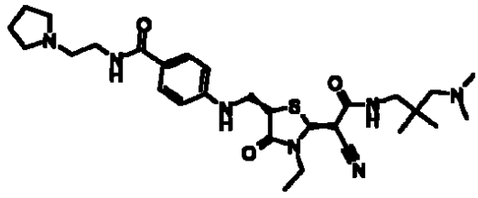
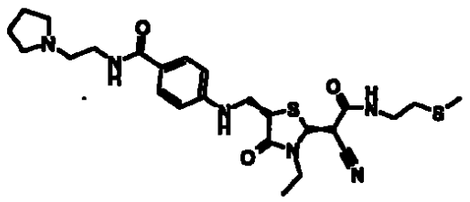
| | | | |
|---|---|---|---|
| 422 |  | MW: 574.71<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 575 | 145 / 166 |
| 423 |  | MW: 560.68<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 561 | 145 / 166 |
| 424 |  | MW: 541.67<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 542 | 145 / 166 |
| 425 |  | MW: 539.70<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 540 | 145 / 166 |
| 426 |  | MW: 589.72<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 590 | 145 / 166 |

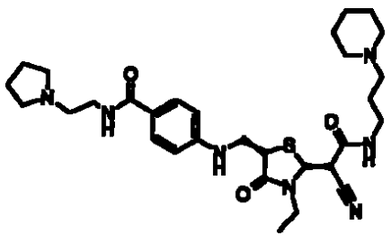
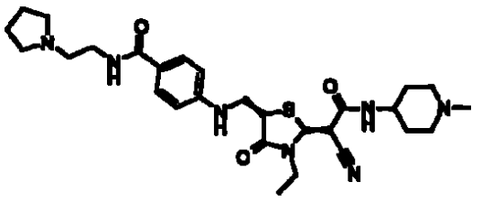
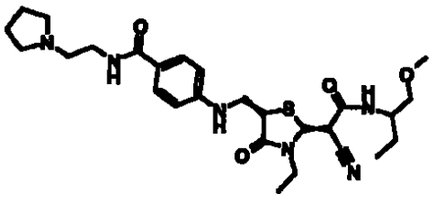
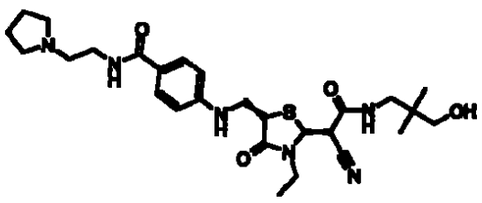
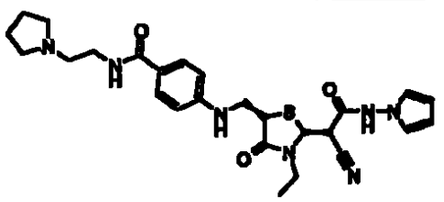
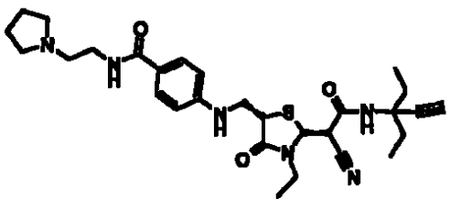
| | | | |
|---|---|---|---|
| 427 |  | MW: 582.77<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 583 | 145 / 166 |
| 428 |  | MW: 543.71<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 544 | 145 / 166 |
| 429 |  | MW: 566.73<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 567 | 145 / 166 |
| 430 |  | MW: 555.70<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 556 | 145 / 166 |
| 431 |  | MW: 539.70<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 540 | 145 / 166 |
| 432 |  | MW: 539.70<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 540 | 145 / 166 |

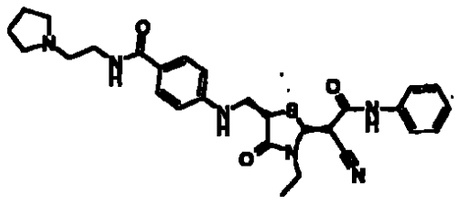
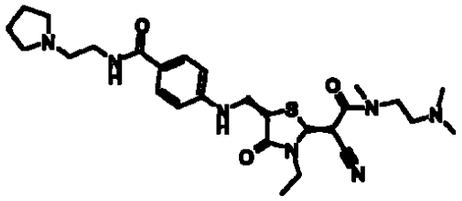
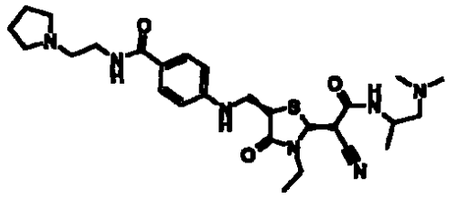
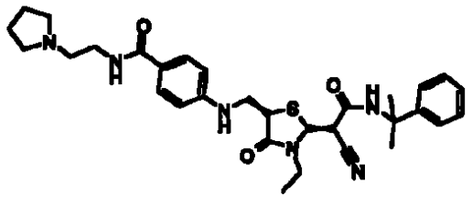
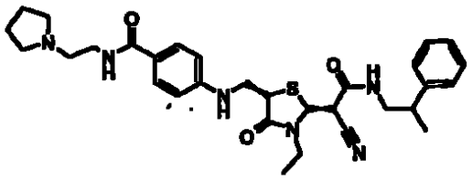
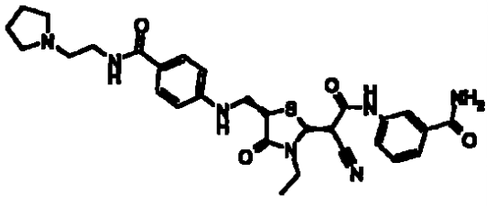
| | | | |
|---|---|---|---|
| 433 |  | MW: 542.66<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 543 | 145 / 166 |
| 434 |  | MW: 574.70<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 575 | 147 / 166 |
| 435 |  <br>4-[[2-[1-Cyano-1-[(2-hydroxy-ethyl)-propyl-carbamoyl]-meth-(E or Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5-(E/Z))-ylidenemethyl]-amino]-N-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzamide | MW: 540.69<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 541 | 147 / 166 |
| 436 |  | MW: 524.64<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 525 | 147 / 166 |
| 437 |  | MW: 508.64<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 509 | 147 / 166 |
| 438 |  | MW: 556.71<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 557 | 147 / 166 |

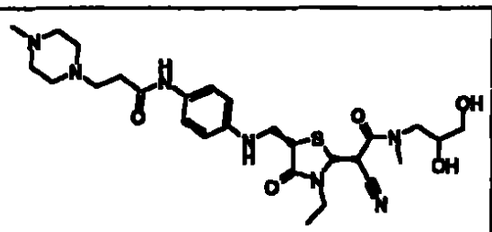
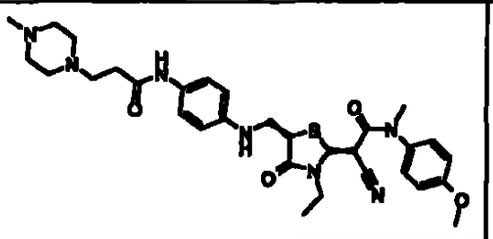
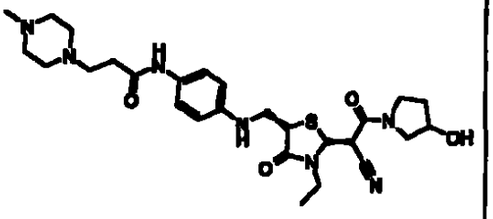
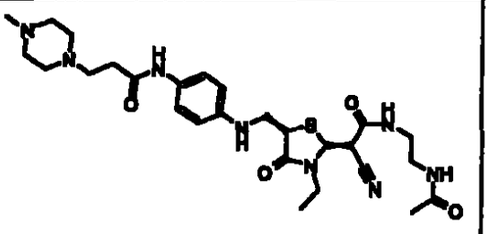
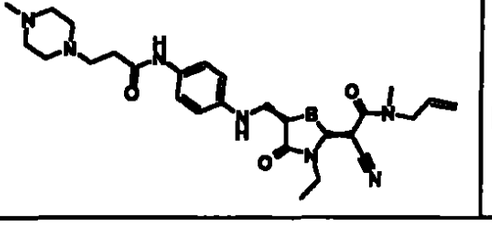
| | | | |
|---|---|---|---|
| 439 |  | MW: 581.74<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 582 | 147 / 166 |
| 440 |  | MW: 507.62<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 508 | 147 / 166 |
| 441 |  <br>4-[[2-[1-Cyano-1-[ethyl-(2-methoxy-ethyl)-carbamoyl]-meth-(E or Z)-yildene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5-(E/Z))-yildene-methyl]-amino]-N-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzamide | MW: 540.69<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 541 | 147 / 166 |
| 442 |  | MW: 536.70<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 537 | 147 / 166 |
| 443 |  | MW: 510.66<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 511 | 147 / 166 |
| 444 |  | MW: 562.67<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 563 | 147 / 166 |

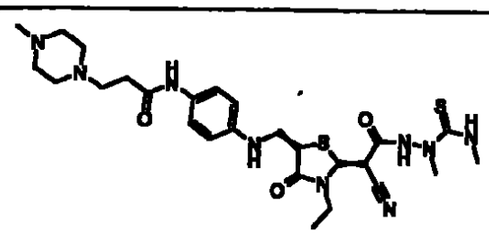
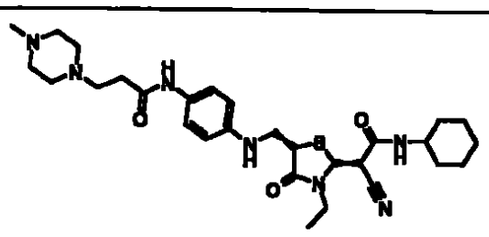
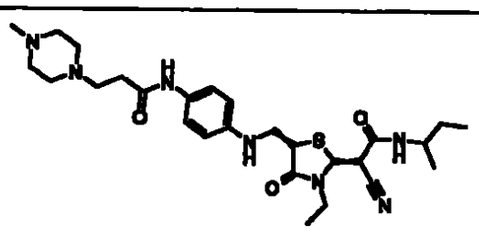
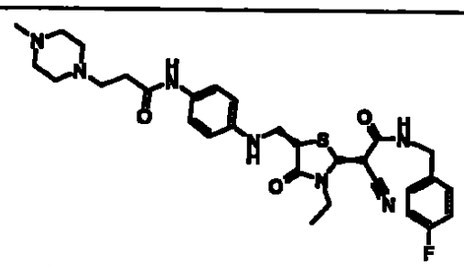
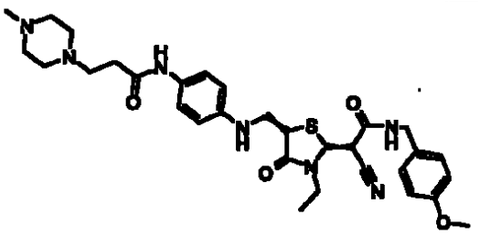
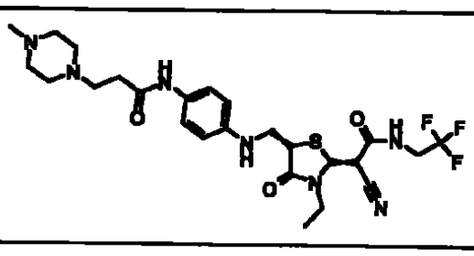
| | | | |
|---|---|---|---|
| 445 |  | MW: 574.70<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 575 | 147 / 166 |
| 446 |  <br>4-[[2-[1-Cyano-1-(2,2,2-trifluoro-ethylcarbamoyl)-meth-(E or Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5-(E/Z))-ylidenemethyl]-amino]-N-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzamide | MW: 536.58<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 537 | 147 / 166 |
| 447 |  | MW: 492.60<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 493 | 147 / 166 |
| 448 |  | MW: 508.64<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 509 | 147 / 166 |
| 449 |  | MW: 574.70<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 575 | 147 / 166 |
| 450 |  | MW: 559.69<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 560 | 147 / 166 |

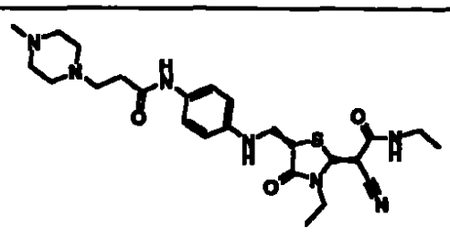
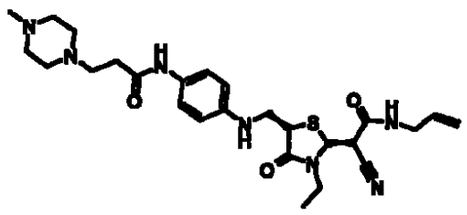
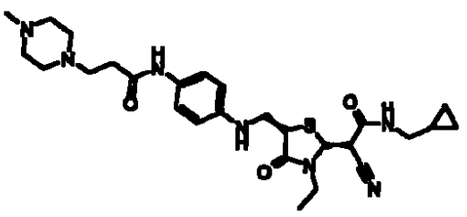
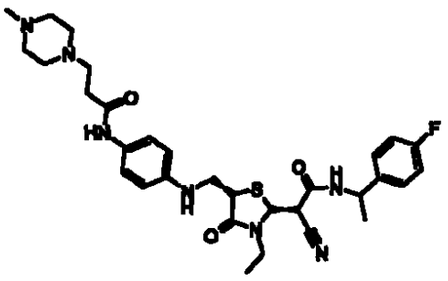
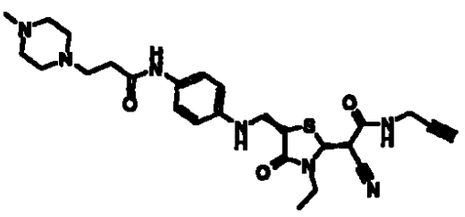
| | | | |
|---|---|---|---|
| 451 |  | MW: 545.67<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 548 | 147 / 166 |
| 452 |  | MW: 528.66<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 527 | 147 / 166 |
| 453 |  | MW: 524.69<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 525 | 147 / 166 |
| 454 |  | MW: 574.70<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 575 | 147 / 166 |
| 455 |  | MW: 567.76<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 568 | 147 / 166 |
| 456 |  <br>4-{[2-[1-Cyano-1-(2-methylsulfanyl-ethylcarbamoyl)-meth-(E or Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5-(E/Z)-ylidenemethyl]-amino}-N-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzamide | MW: 528.70<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 529 | 147 / 166 |

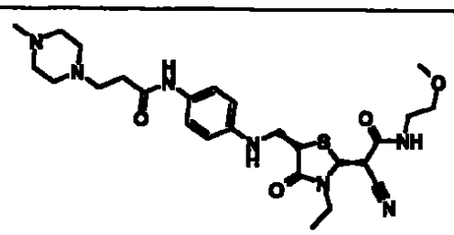
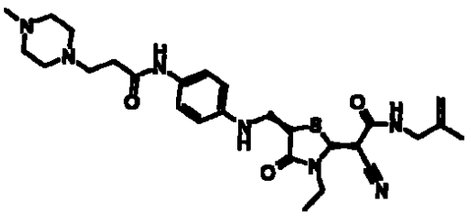
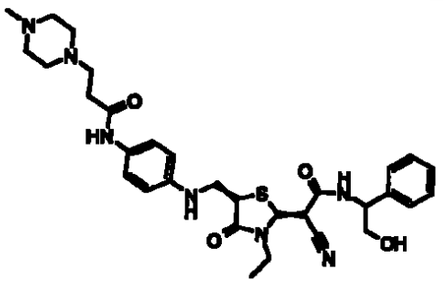
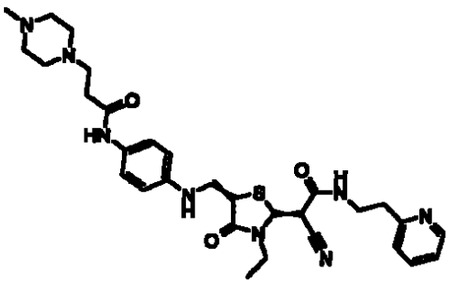
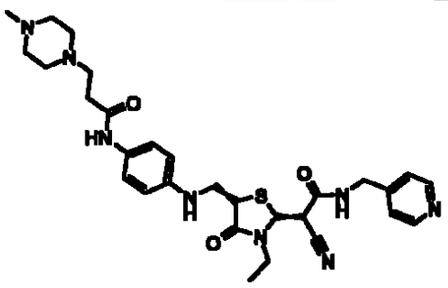
| | | | |
|---|---|---|---|
| 457 |  | MW: 579.77<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 580 | 147 / 166 |
| 458 |  | MW: 551.71<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 552 | 147 / 166 |
| 459 |  | MW: 540.69<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 541 | 147 / 166 |
| 460 |  | MW: 540.69<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 541 | 147 / 166 |
| 461 |  <br>4-{[2-[1-Cyano-1-(pyrrol-1-ylcarbamoyl)-meth-(E or Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5-(E/Z))-ylidenemethyl]-amino}-N-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzamide | MW: 519.63<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 520 | 147 / 166 |
| 462 |  | MW: 548.71<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 549 | 147 / 166 |

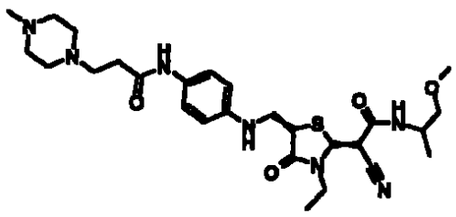
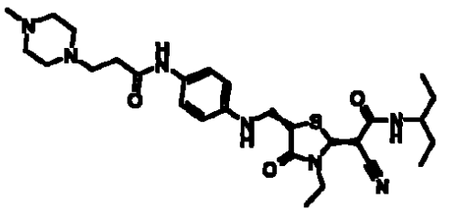
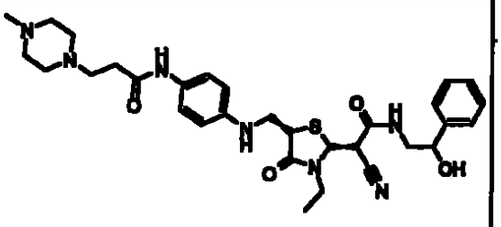
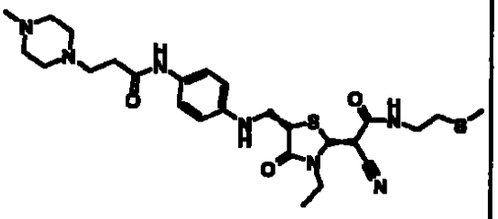
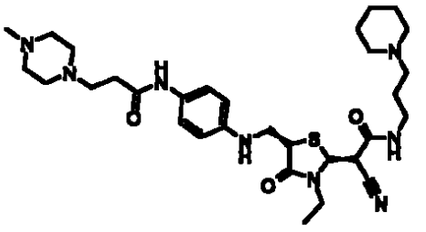
| | | | |
|---|---|---|---|
| 463 |  | MW: 530.65<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 531 | 147 / 166 |
| 464 |  | MW: 539.70<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 540 | 147 / 166 |
| 465 |  <br>4-[[2-[1-Cyano-1-(2-dimethylamino-1-methyl-ethylcarbamoyl)-meth-(E or Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5-(E/Z))-ylidenemethyl]-amino]-N-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzamide | MW: 539.70<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 540 | 147 / 166 |
| 466 |  | MW: 572.73<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 573 | 147 / 166 |
| 467 |  | MW: 572.73<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 573 | 147 / 166 |
| 468 |  | MW: 573.68<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 574 | 147 / 166 |

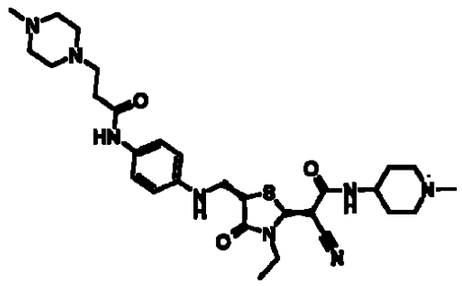
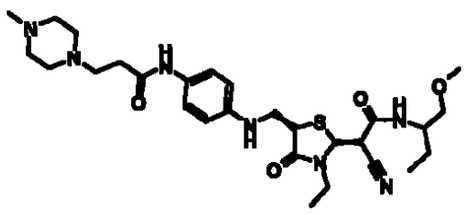
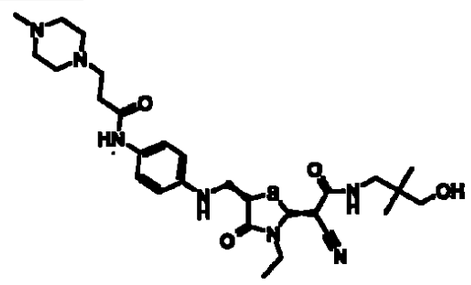
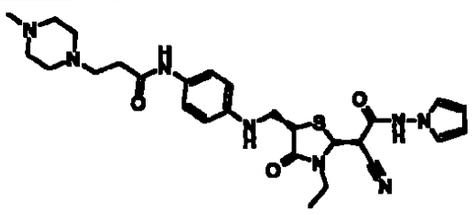
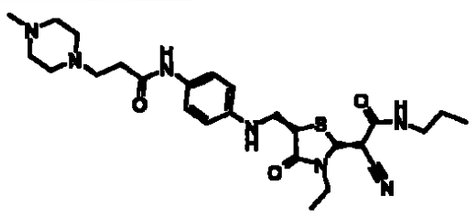
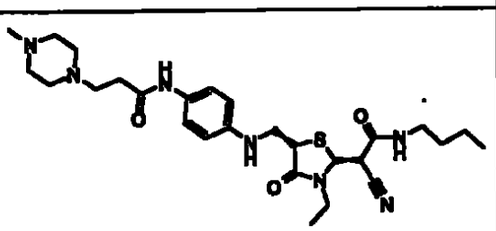
| | | | |
|---|---|---|---|
| 469 |  | MW: 571.70<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 572 | 143/166 |
| 470 |  | MW: 603.74<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 604 | 143/166 |
| 471 |  | MW: 553.69<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 554 | 143/166 |
| 472 |  <br>N-(2-Acetylamino-ethyl)-2-cyano-2-[3-ethyl-5-[1-(4-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propionylamino]-phenylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-[2-(E or Z)]-ylidene]-acetamide | MW: 568.70<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 569 | 143/166 |
| 473 |  | MW: 537.69<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 538 | 143/166 |

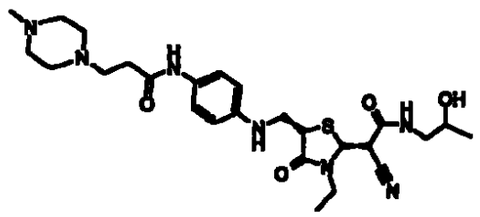
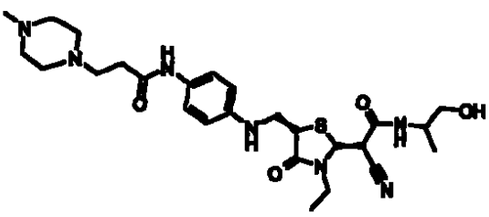
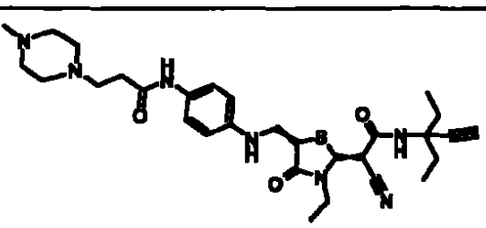
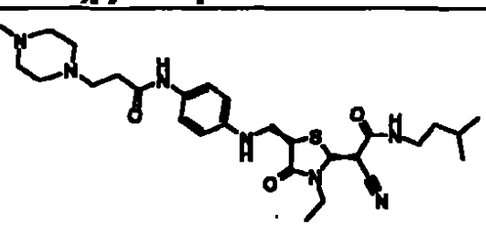
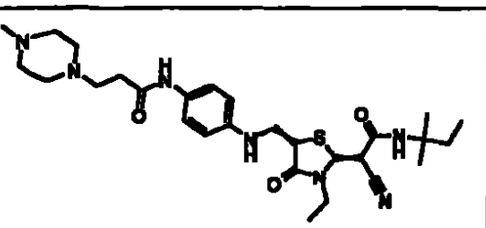
| | | | |
|---|---|---|---|
| 474 |  | MW: 585.76<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 586 | 143/166 |
| 475 |  | MW: 565.74<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 566 | 143/166 |
| 476 |  | MW: 539.70<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 540 | 143/166 |
| 477 |  | MW: 591.71<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 592 | 143/166 |
| 478 |  | MW: 603.74<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 604 | 143/166 |
| 479 |  | MW: 565.62<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 566 | 143/166 |

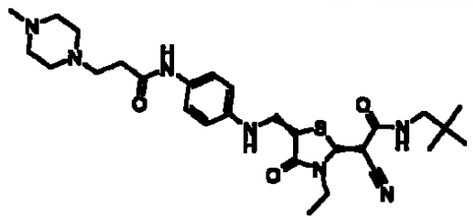
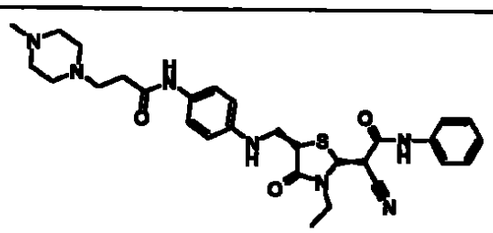
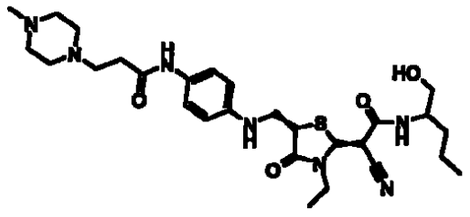
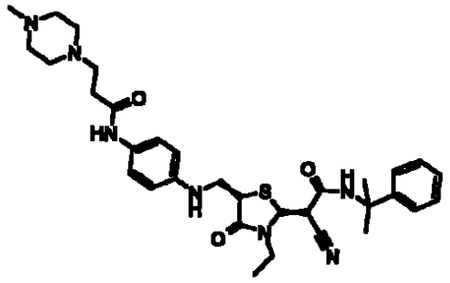
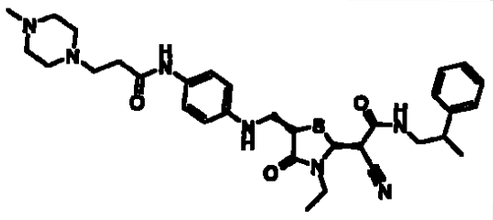
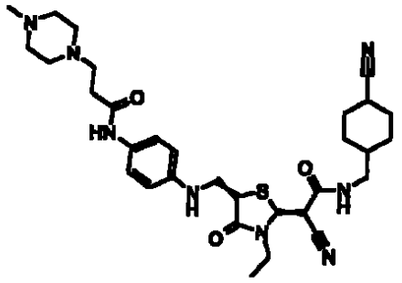
| | | | |
|---|---|---|---|
| 480 |  | MW: 511.65<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 512 | 143/166 |
| 481 |  | MW: 523.66<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 524 | 143/166 |
| 482 |  | MW: 537.69<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 538 | 143/166 |
| 483 |  | MW: 605.74<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 606 | 143/166 |
| 484 |  <br>2-Cyano-2-[3-ethyl-5-[1-{4-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propionylamino]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E or Z))-ylidene]-N-prop-2-ynyl-acetamide | MW: 521.64<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 522 | 143/166 |

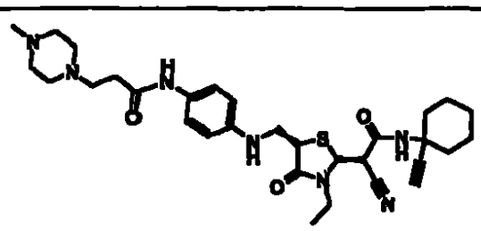
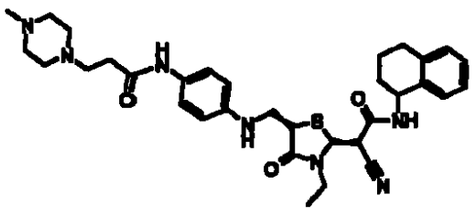
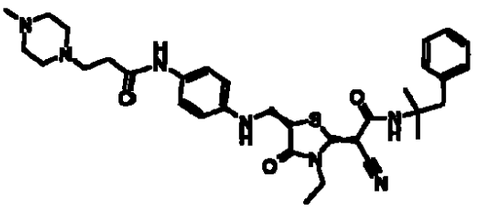
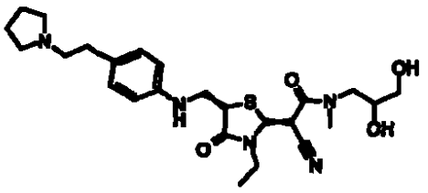
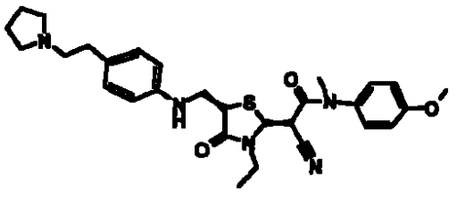
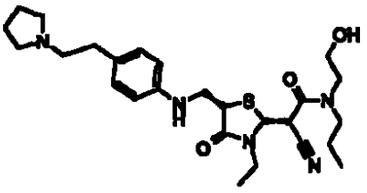
| | | | |
|---|---|---|---|
| 485 |  | MW: 541.67<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 542 | 143/166 |
| 486 |  | MW: 537.69<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 538 | 143/166 |
| 487 |  | MW: 603.74<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 604 | 143/166 |
| 488 |  | MW: 588.73<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 589 | 143/166 |
| 489 |  | MW: 574.71<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 575 | 143/166 |

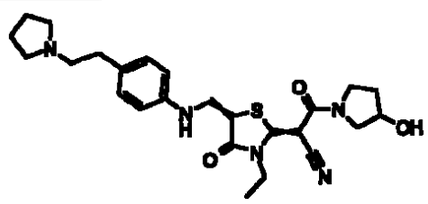
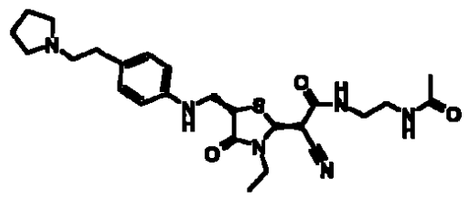
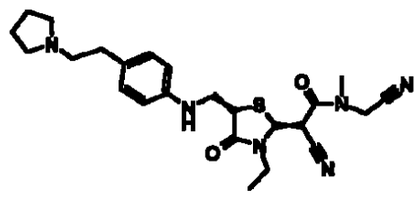
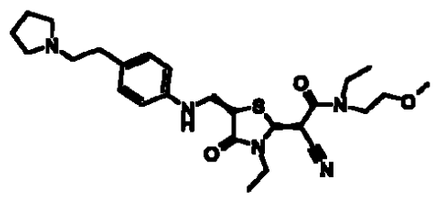
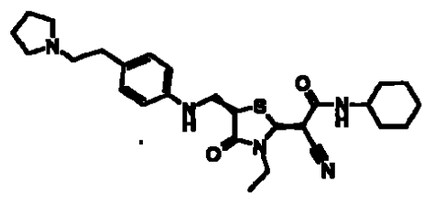
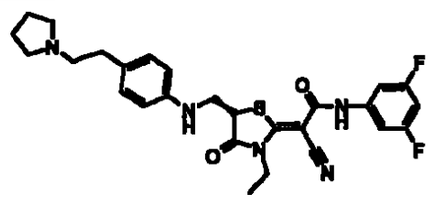
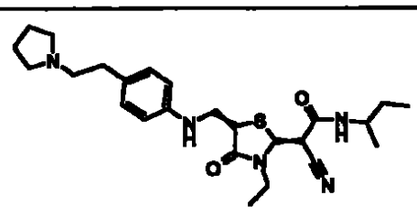
| | | | |
|---|---|---|---|
| 490 |  | MW: 555.70<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 556 | 143/166 |
| 491 |  | MW: 553.73<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 554 | 143/166 |
| 492 |  | MW: 603.74<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 604 | 143/166 |
| 493 |  <br>2-Cyano-2-[3-ethyl-5-[1-{4-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propionylamino]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-[2-(E or Z)]-ylidene]-N-(2-methylsulfanyl-ethyl)-acetamide | MW: 557.74<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 558 | 143/166 |
| 494 |  | MW: 608.81<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 609 | 143/166 |

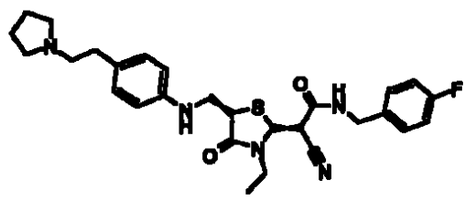
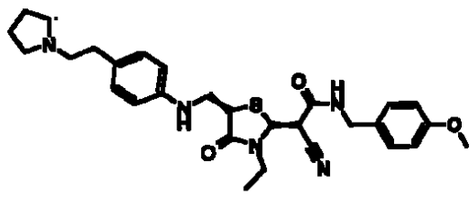
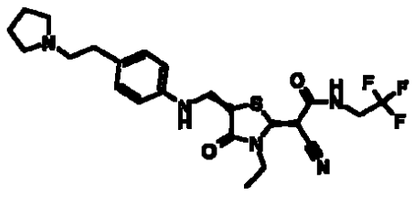
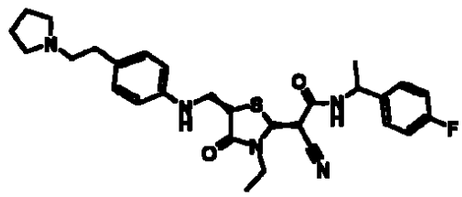
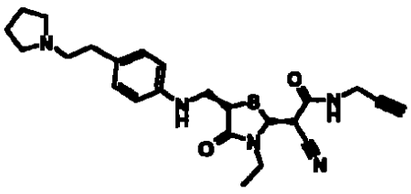
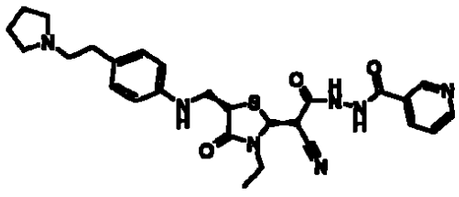
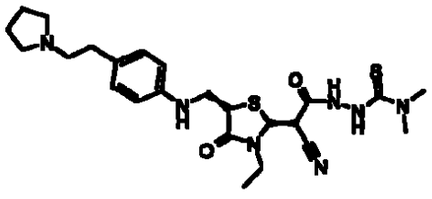
| | | | |
|---|---|---|---|
| 495 |  | MW: 580.75<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 581 | 143/166 |
| 496 |  | MW: 569.73<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 570 | 143/166 |
| 497 |  | MW: 569.73<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 570 | 143/166 |
| 498 |  | MW: 548.67<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 549 | 143/166 |
| 499 |  | MW: 525.67<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 526 | 143/166 |
| 500 |  | MW: 539.70<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 540 | 143/166 |

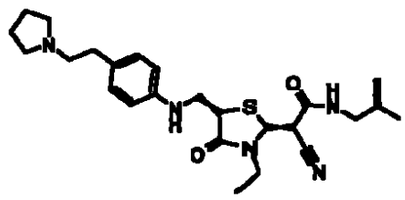
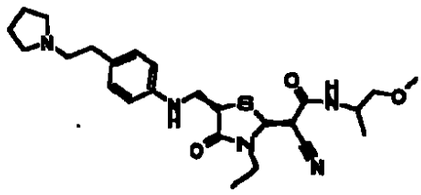
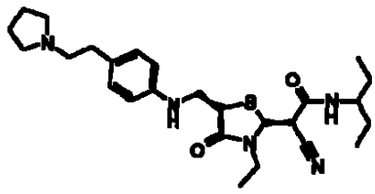
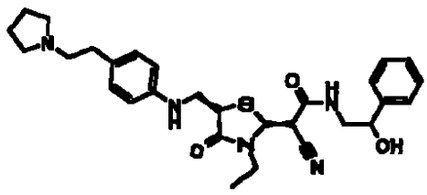
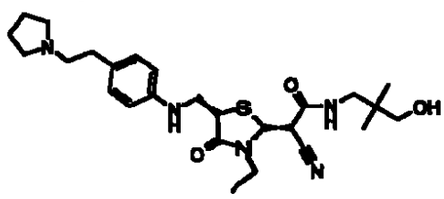
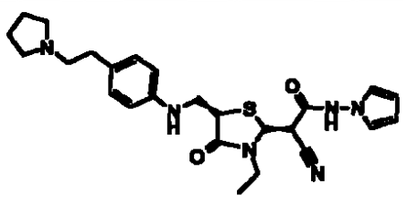
| | | | |
|---|---|---|---|
| 501 |  | MW: 541.67<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 542 | 143/166 |
| 502 |  | MW: 541.67<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 542 | 143/166 |
| 503 |  <br>2-Cyano-N-(1,1-diethyl-prop-2-ynyl)-2-[3-ethyl-5-[1-{4-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propionylamino]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-[2-(E or Z)]-ylidene]-acetamide | MW: 577.75<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 578 | 143/166 |
| 504 |  | MW: 553.73<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 554 | 143/166 |
| 505 |  | MW: 553.73<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 554 | 143/166 |

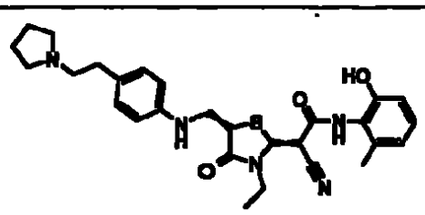
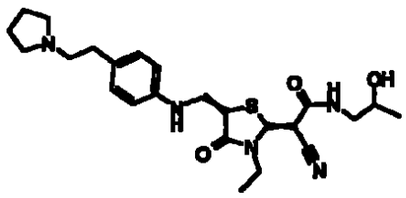
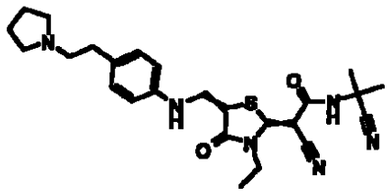
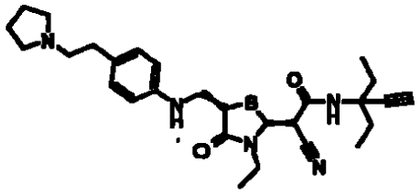
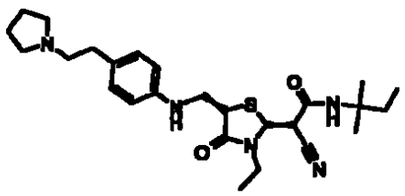
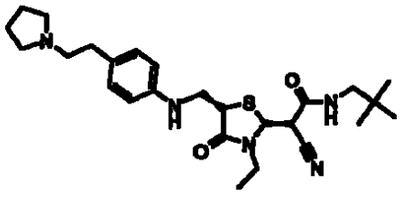
| | | | |
|---|---|---|---|
| 506 |  | MW: 553.73<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 554 | 143/166 |
| 507 |  | MW: 559.69<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 560 | 143/166 |
| 508 |  | MW: 569.73<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 570 | 143/166 |
| 509 |  | MW: 601.77<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 602 | 143/166 |
| 510 |  | MW: 601.77<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 602 | 143/166 |
| 511 |  | MW: 604.78<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 605 | 143/166 |

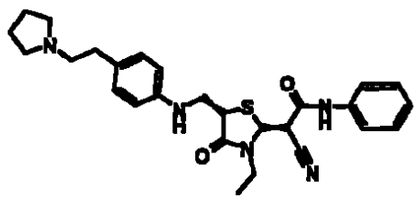
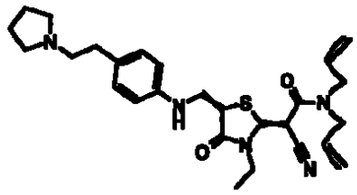
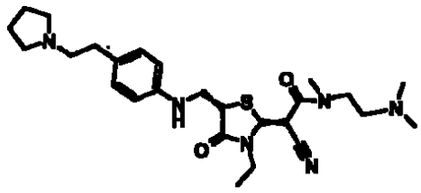
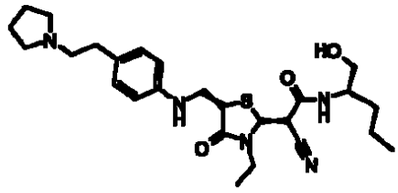
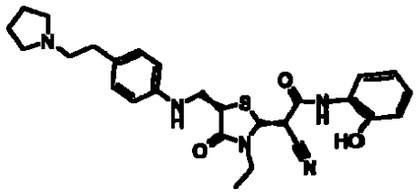
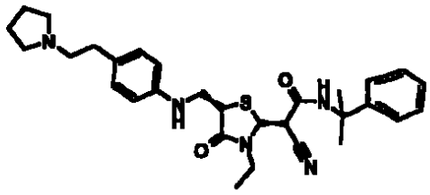
| | | | |
|---|---|---|---|
| 512 |  | MW: 589.76<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 590 | 143/166 |
| 513 |  | MW: 613.78<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 614 | 143/166 |
| 514 |  | MW: 615.80<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 616 | 143/166 |
| 515 |  <br>2-Cyano-N-(2,3-dihydroxy-propyl)-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-[2-(E or Z)]-ylidene]-N-methyl-acetamide | MW: 499.63<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 500 | 142/166 |
| 516 |  | MW: 531.68<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 532 | 142/166 |
| 517 |  | MW: 497.66<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 498 | 142/166 |

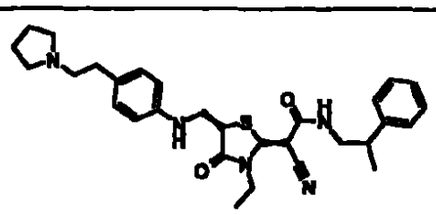
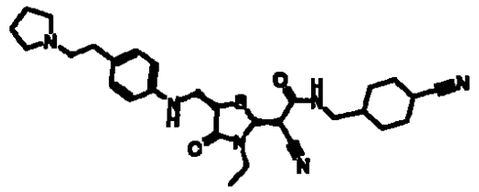
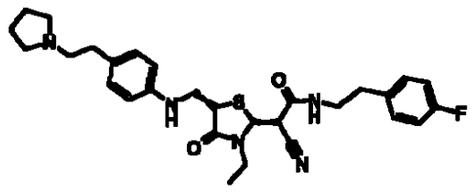
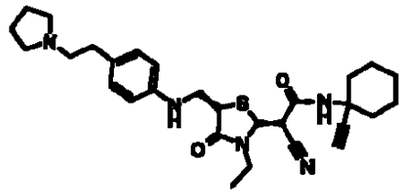
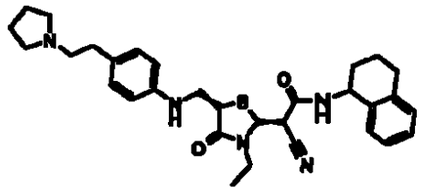
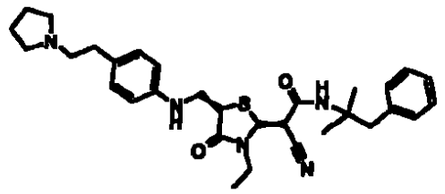
| | | | |
|---|---|---|---|
| 518 |  | MW: 481.62<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 482 | 142/166 |
| 519 |  | MW: 496.63<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 497 | 142/166 |
| 520 |  | MW: 464.59<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 465 | 142/166 |
| 521 |  | MW: 497.66<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 498 | 142/166 |
| 522 |  | MW: 493.67<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 494 | 142/166 |
| 523 |  | MW: 523.61<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 524 | 142/166 |
| 524 |  | MW: 467.64<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 468 | 142/166 |

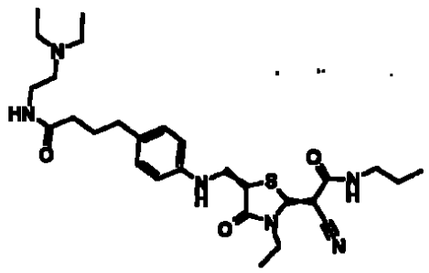
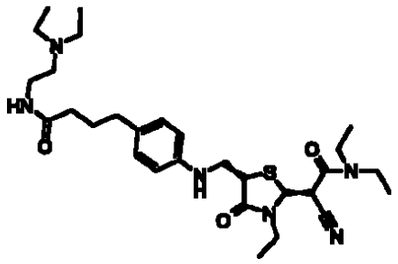
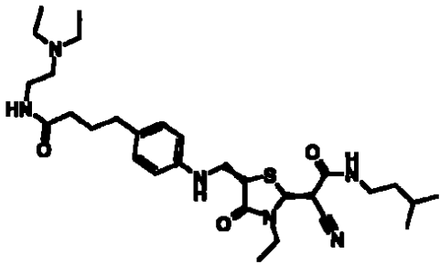
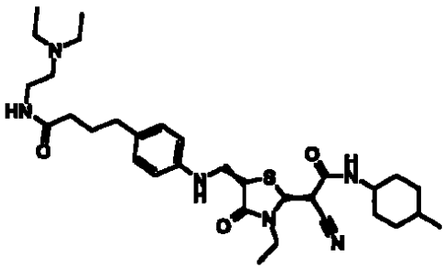
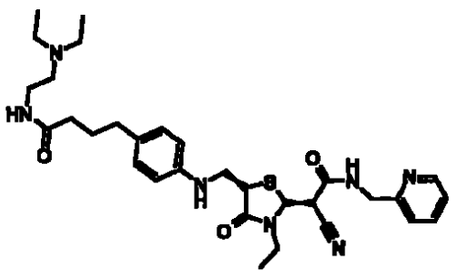
| | | | |
|---|---|---|---|
| 525 |  | MW: 519.64<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 520 | 142/166 |
| 526 |  | MW: 531.68<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 532 | 142/166 |
| 527 |  | MW: 493.55<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 494 | 142/166 |
| 528 |  | MW: 533.67<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 534 | 142/166 |
| 529 |  | MW: 449.58<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 450 | 142/166 |
| 530 |  | MW: 531.64<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 532 | 142/166 |
| 531 |  | MW: 513.69<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 514 | 142/166 |

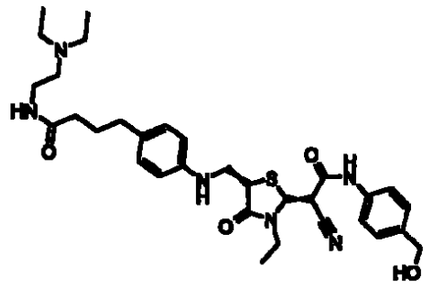
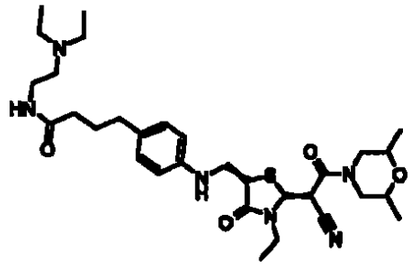
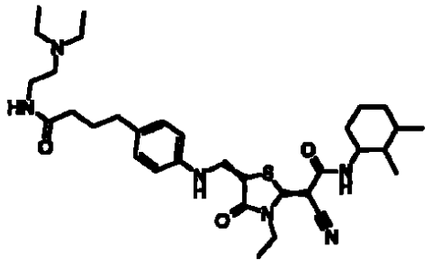
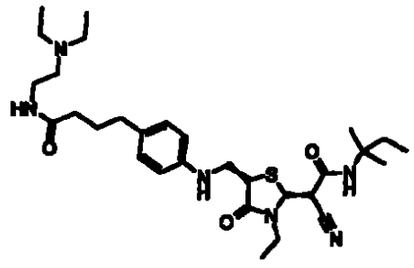
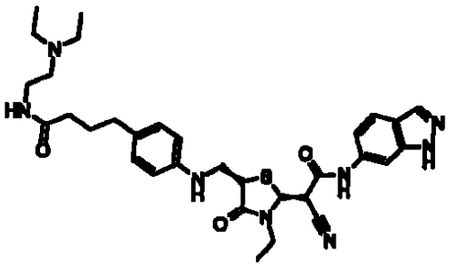
| | | | |
|---|---|---|---|
| 532 |  2-Cyano-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-[2-(E or Z)]-ylidene]-N-(2-methyl-allyl)-acetamide | MW: 465.62<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 466 | 142/166 |
| 533 |  | MW: 483.63<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 484 | 142/166 |
| 534 |  | MW: 481.66<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 482 | 142/166 |
| 535 |  | MW: 531.66<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 532 | 142/166 |
| 536 |  | MW: 497.66<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 498 | 142/166 |
| 537 |  | MW: 476.60<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 477 | 142/166 |

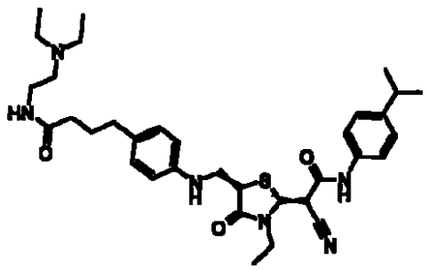
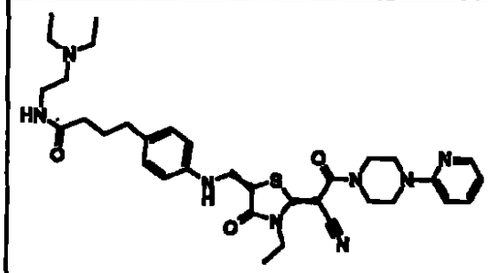
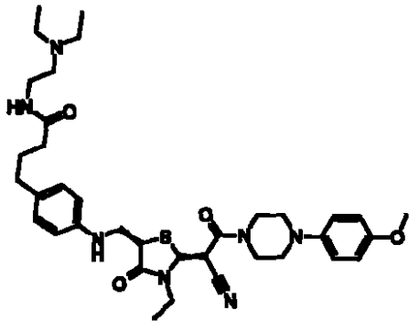
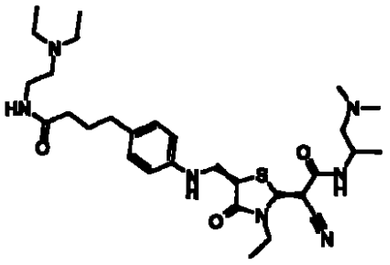
| | | | |
|---|---|---|---|
| 538 |  | MW: 517.65<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 518 | 142/166 |
| 539 |  | MW: 469.61<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 470 | 142/166 |
| 540 |  <br>2-Cyano-N-(cyano-dimethyl-methyl)-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-[2-(E orZ)]-ylidene]-acetamide | MW: 478.62<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 479 | 142/166 |
| 541 |  | MW: 505.68<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 506 | 142/166 |
| 542 |  | MW: 481.66<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 482 | 142/166 |
| 543 |  | MW: 481.66<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 482 | 142/166 |

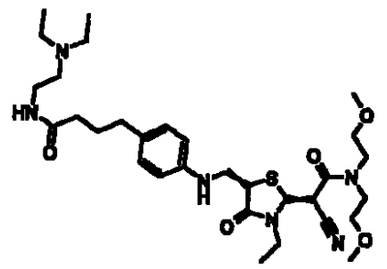
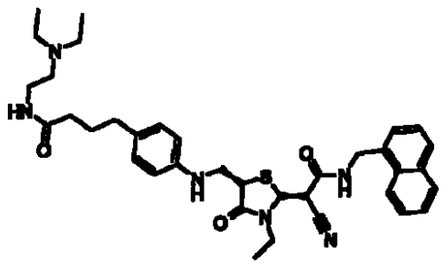
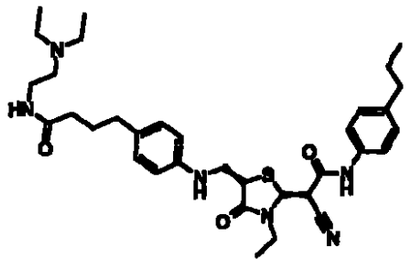
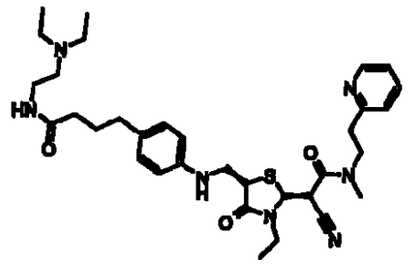
| | | | |
|---|---|---|---|
| 544 |  | MW: 487.63<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 488 | 142/166 |
| 545 |  | MW: 491.66<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 492 | 142/166 |
| 546 |  <br>2-Cyano-N-(2-dimethylamino-ethyl)-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-[2-(E or Z)]-ylidene]-N-methyl-acetamide | MW: 496.68<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 497 | 142/166 |
| 547 |  | MW: 497.66<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 498 | 142/166 |
| 548 |  | MW: 503.62<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 504 | 142/166 |
| 549 |  | MW: 529.71<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 530 | 142/166 |

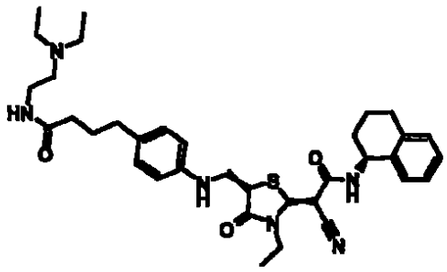
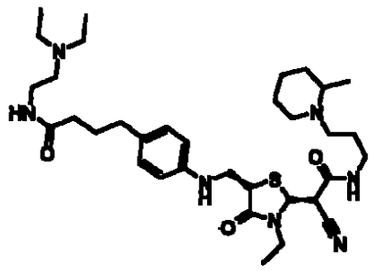
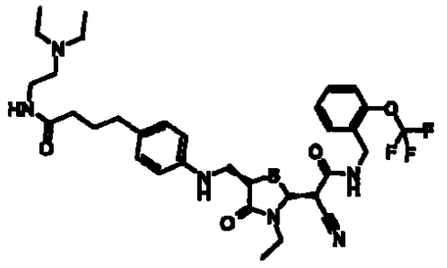
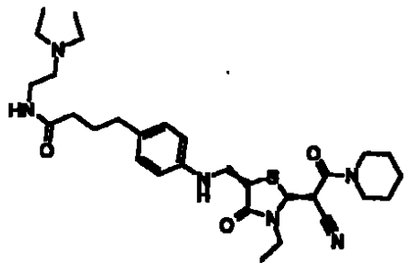
| | | | |
|---|---|---|---|
| 550 |  | MW: 529.71<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 530 | 142/166 |
| 551 |  | MW: 532.71<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 533 | 142/166 |
| 552 |  | MW: 533.67<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 534 | 142/166 |
| 553 |  | MW: 517.70<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 518 | 142/166 |
| 554 |  | MW: 541.72<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 542 | 142/166 |
| 555 |  <br>2-Cyano-N-(1,1-dimethyl-2-phenyl-ethyl)-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-[2-(E or Z)]-ylidene]-acetamide | MW: 543.73<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 544 | 142/166 |

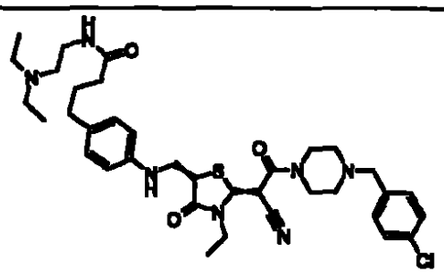
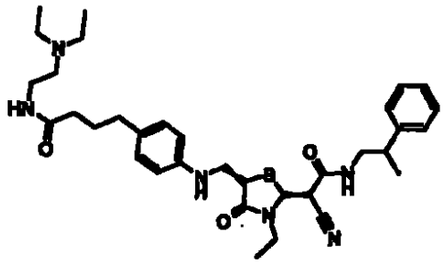
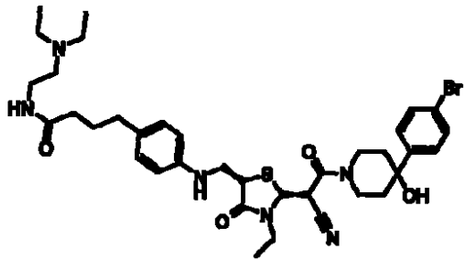
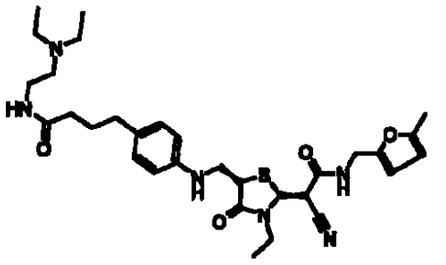
| | | | |
|---|---|---|---|
| 556 |  | MW: 540.73<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 541 | 148 / 166 |
| 557 |  | MW: 554.76<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 555 | 148 / 166 |
| 558 |  | MW: 568.78<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 569 | 148 / 166 |
| 559 |  | MW: 594.82<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 595 | 148 / 166 |
| 560 |  | MW: 589.76<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 590 | 148 / 166 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 561 |  | MW: 604.77<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 605 | 148 / 166 |
| 562 |  | MW: 596.79<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 597 | 148 / 166 |
| 563 |  <br>4-(4-{[2-[1-Cyano-1-(2,3-dimethyl-cyclohexylcarbamoyl)-meth-(E or Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5-(E/Z))-ylidenemethyl]-amino}-phenyl)-N-(2-diethylamino-ethyl)-butyramide | MW: 608.85<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 609 | 148 / 166 |
| 564 |  | MW: 568.78<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 569 | 148 / 166 |
| 565 |  | MW: 614.77<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 615 | 148 / 166 |

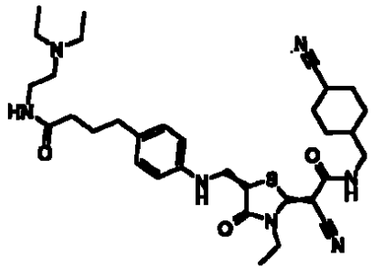
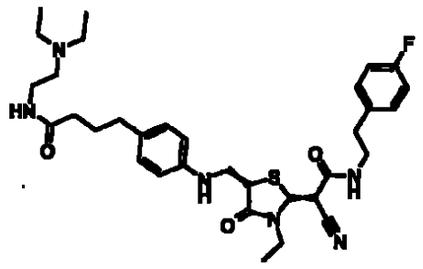
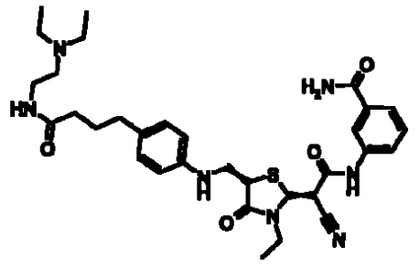
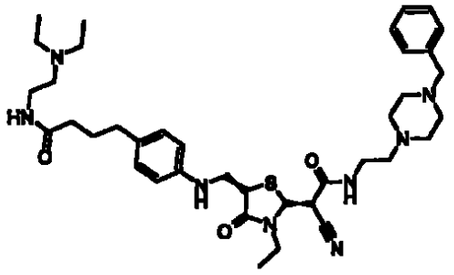
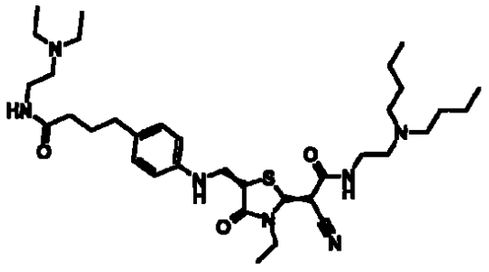
| | | | |
|---|---|---|---|
| 566 |  | MW: 616.83<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 617 | 148 / 166 |
| 567 |  <br>4-(4-{[2-[1-Cyano-2-oxo-2-(4-pyridin-2-yl-piperazin-1-yl)-eth-(E or Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5-(E/Z))-ylidenemethyl]-amino}-phenyl)-N-(2-diethylamino-ethyl)-butyramide | MW: 644.84<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 645 | 148 / 166 |
| 568 |  | MW: 673.88<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 674 | 148 / 166 |
| 569 |  | MW: 583.80<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 584 | 148 / 166 |

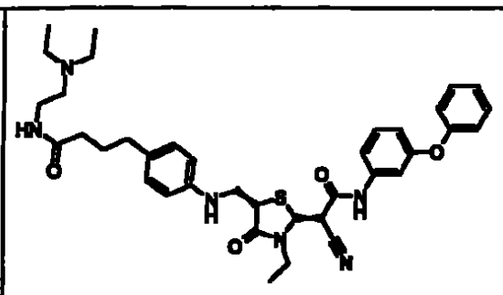
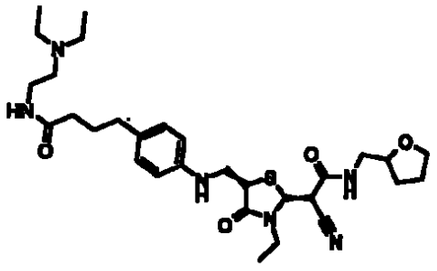
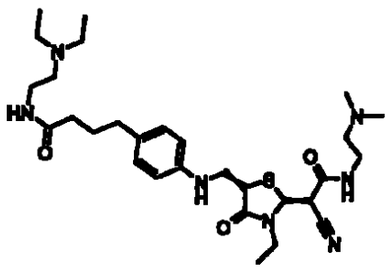
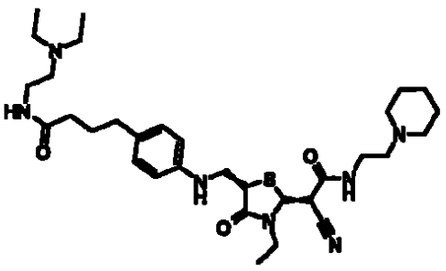
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 570 |  | MW: 614.81<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 615 | 148 166 | I |
| 571 |  | MW: 638.83<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 639 | 148 166 | I |
| 572 |  <br>4-(4-{[2-[1-Cyano-1-(4-propyl-phenylcarbamoyl)-meth-(E or Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5-(E/Z))-ylidenemethyl]-amino}-phenyl)-N-(2-diethylamino-ethyl)-butyramide | MW: 616.83<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 617 | 148 166 | I |
| 573 |  | MW: 617.82<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 618 | 148 166 | I |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 574 |  | MW: 628.84<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 629 | 148 / 166 |
| 575 |  <br>4-(4-[[2-[1-Cyano-1-[3-(2-methyl-piperidin-1-yl)-propylcarbamoyl]-meth-(E or Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5-(E/Z))-ylidenemethyl]-amino}-phenyl)-N-(2-diethylamino-ethyl)-butyramide | MW: 637.89<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 638 | 148 / 166 |
| 576 |  | MW: 672.77<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 673 | 148 / 166 |
| 577 |  | MW: 566.77<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 567 | 148 / 166 |

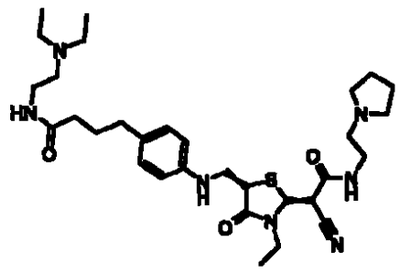
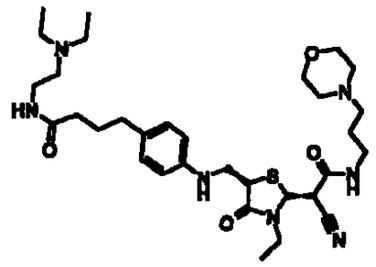
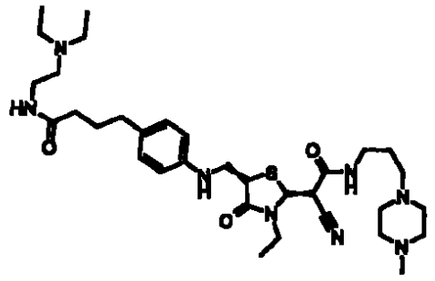
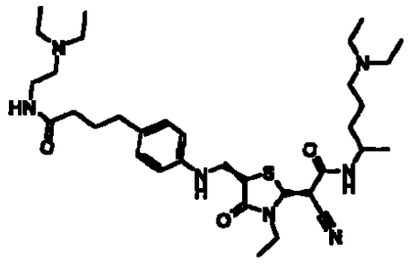
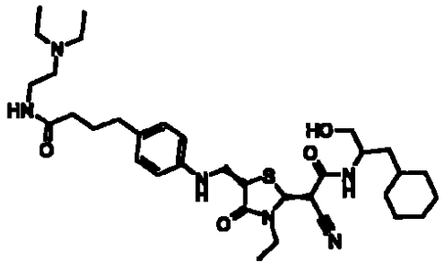
| | | | |
|---|---|---|---|
| 578 |  | MW: 692.32<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 693 | 148 / 166 |
| 579 |  | MW: 616.83<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 617 | 148 / 166 |
| 580 |  <br>4-(4-[[2-[2-[4-(4-Bromo-phenyl)-4-hydroxy-piperidin-1-yl]-1-cyano-2-oxo-eth-(E or Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5-(E/Z))-ylidenemethyl]-amino}-phenyl)-N-(2-diethylamino-ethyl)-butyramide | MW: 737.76<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 738 | 148 / 166 |
| 581 |  | MW: 592.76<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 593 | 148 / 166 |

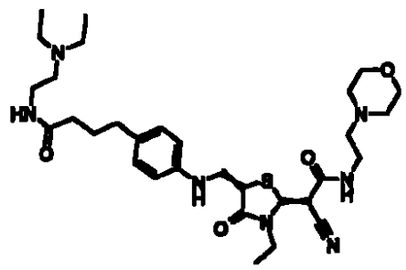
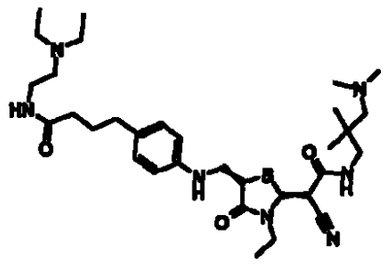
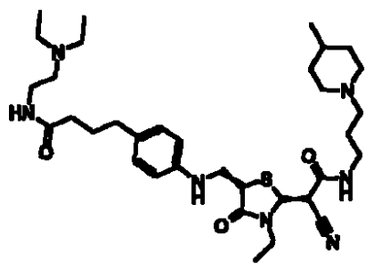
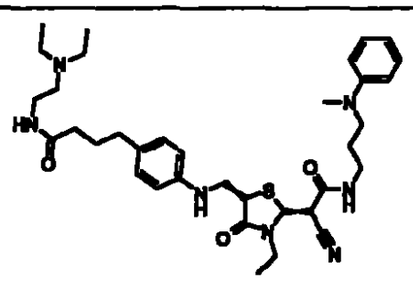
123

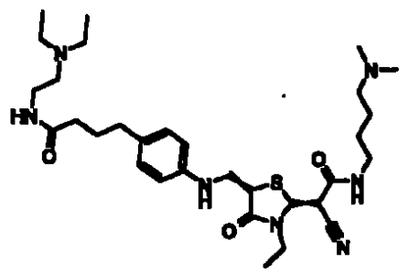
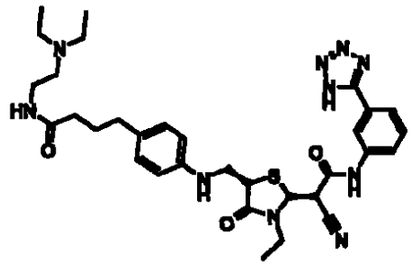
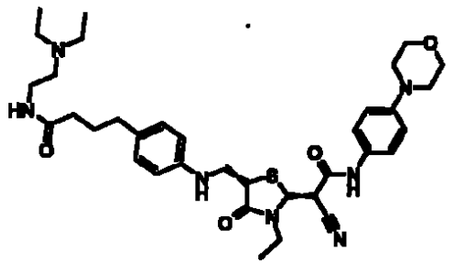
| | | | |
|---|---|---|---|
| 582 |  | MW: 619.83<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 620 | 148 / 166 |
| 583 |  | MW: 620.79<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 621 | 148 / 166 |
| 584 |  | MW: 617.77<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 618 | 148 / 166 |
| 585 |  | MW: 700.95<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 701 | 148 / 166 |
| 586 |  | MW: 653.93<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 654 | 148 / 166 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 587 |  | MW: 666.84<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 667 | 148 / 166 |
| 588 |  <br>4-(4-[[2-[1-Cyano-1-[(tetrahydro-furan-2-ylmethyl)-carbamoyl]-meth-(E or Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5-(E/Z))-ylidenemethyl]-amino}-phenyl)-N-(2-diethylamino-ethyl)-butyramide | MW: 582.77<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 583 | 148 / 166 |
| 589 |  | MW: 569.77<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 570 | 148 / 166 |
| 590 |  | MW: 609.84<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 610 | 148 / 166 |

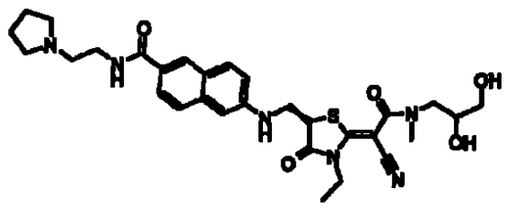
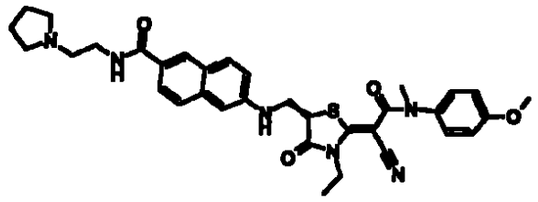
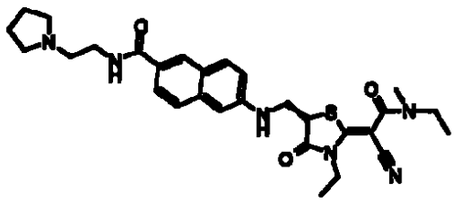
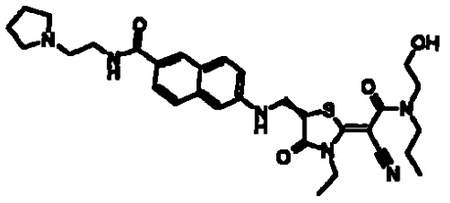
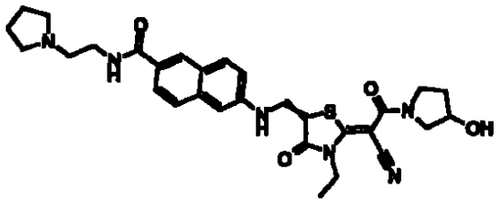
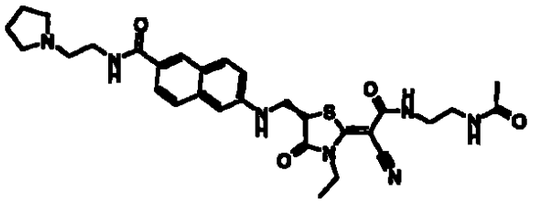
124

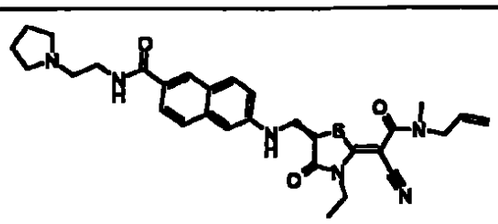
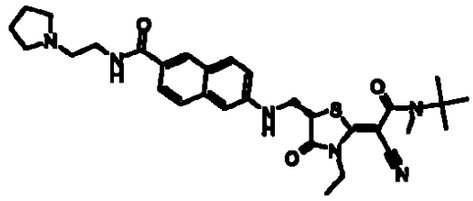
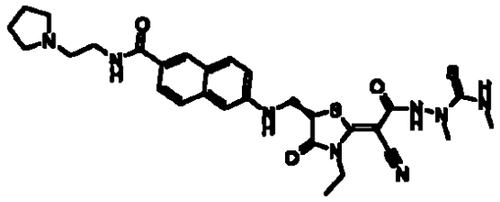
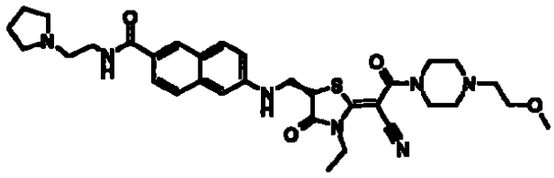
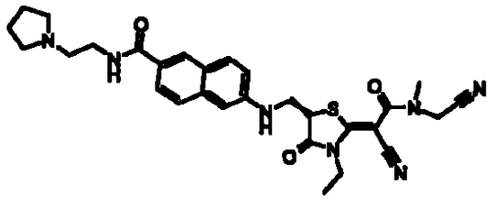
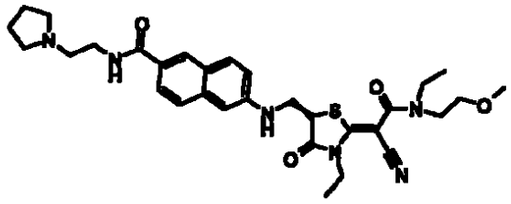
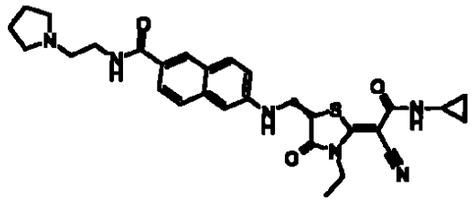
| | | | |
|---|---|---|---|
| 591 |  | MW: 595.81<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 596 | 148 / 166 |
| 592 |  | MW: 625.83<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 626 | 148 / 166 |
| 593 |  | MW: 638.88<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 639 | 148 / 166 |
| 594 |  | MW: 639.91<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 640 | 148 / 166 |
| 595 |  | MW: 638.87<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 639 | 148 / 166 |

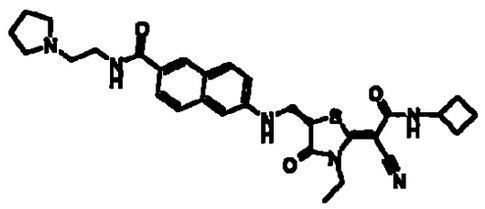
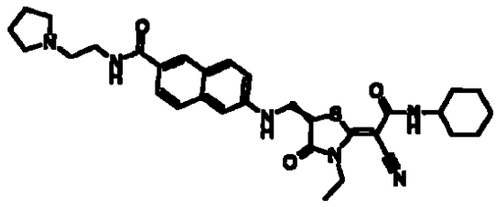
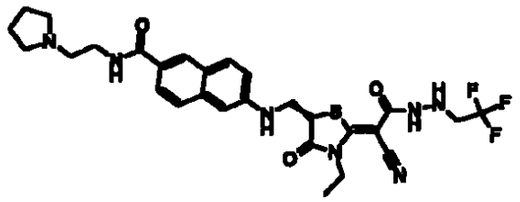
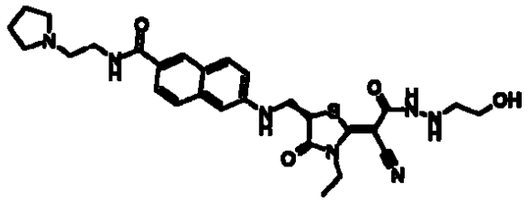
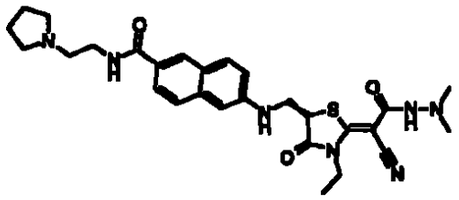
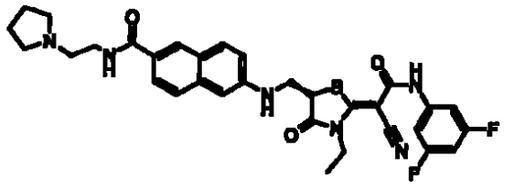
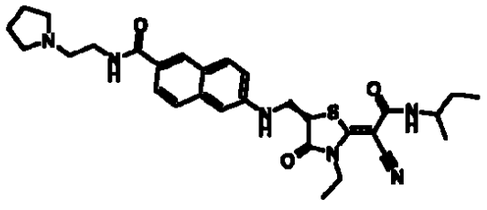
| | | | |
|---|---|---|---|
| 596 |  <br>4-(4-[]2-[1-Cyano-1-(2-morpholin-4-yl-ethylcarbamoyl)-meth-(E or Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5-(E/Z))-ylidenemethyl]-amino}-phenyl)-N-(2-diethylamino-ethyl)-butyramide | MW: 611.81<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 612 | 148 / 166 |
| 597 |  | MW: 611.85<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 612 | 148 / 166 |
| 598 |  | MW: 637.89<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 638 | 148 / 166 |
| 599 |  | MW: 645.87<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 646 | 148 / 166 |

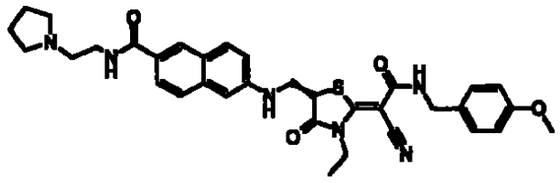
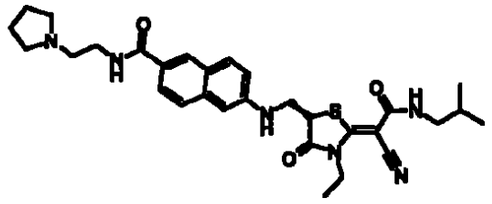
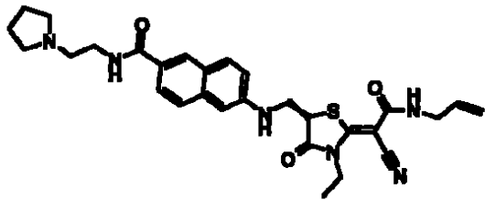
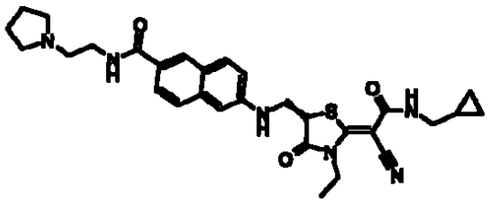
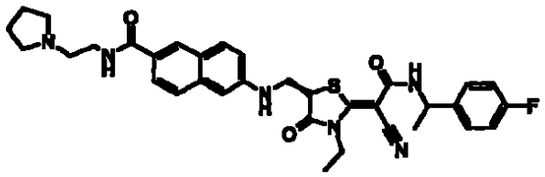
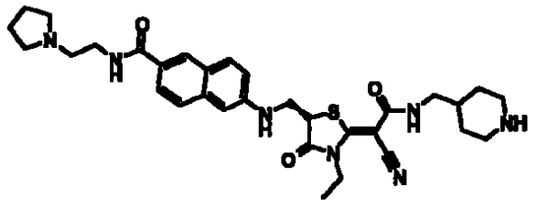
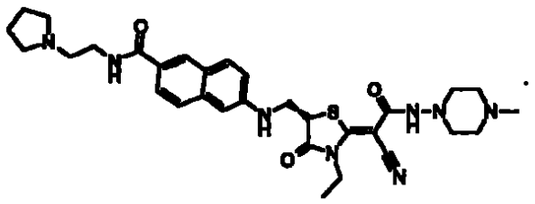
| | | | |
|---|---|---|---|
| 600 |  | MW: 597.82<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 598 | 148 / 166 |
| 601 |  | MW: 642.79<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 643 | 148 / 166 |
| 602 |  | MW: 659.85<br><br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 660 | 148 / 166 |

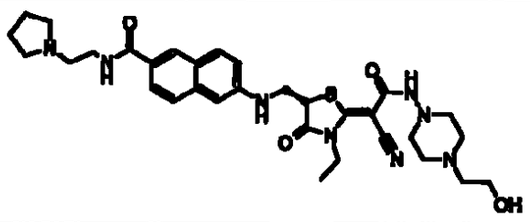
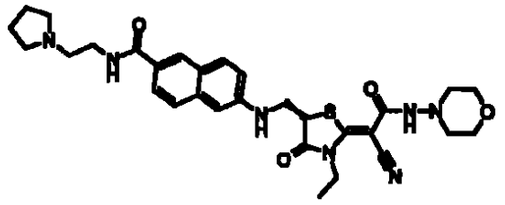
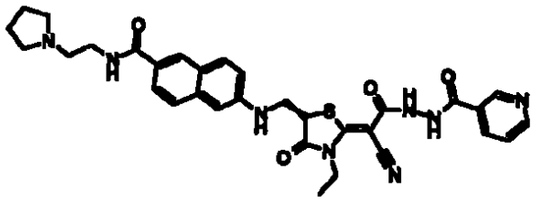
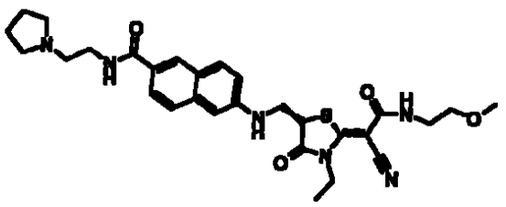
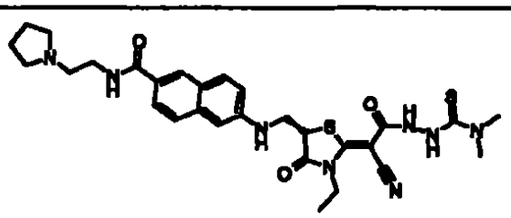
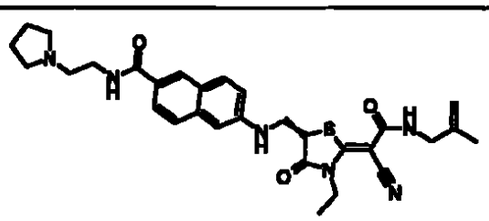
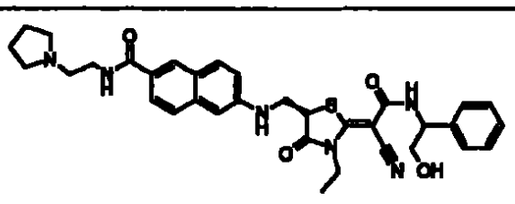
Analog zu der Synthese von Beispiel 166 können auch die folgenen Verbindungen hergestellt werden:

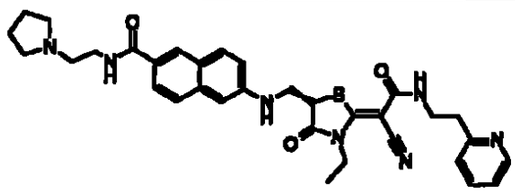
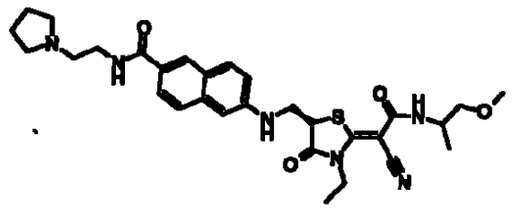
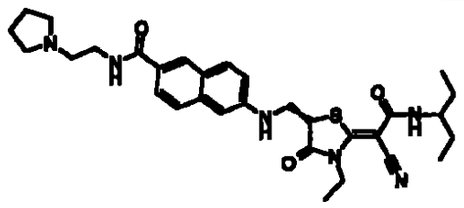
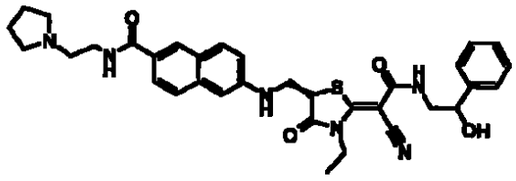
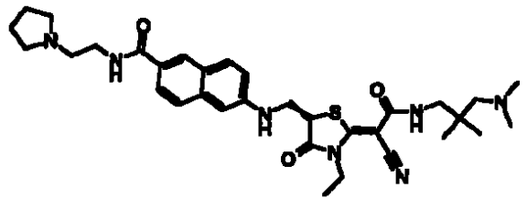
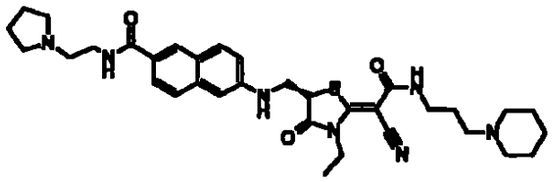
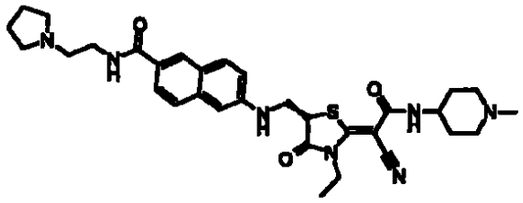
| Beispiel | Struktur |
|---|---|
| 603 |  |
| 604 |  |
| 605 |  |
| 606 |  |
| 607 |  |
| 608 |  |

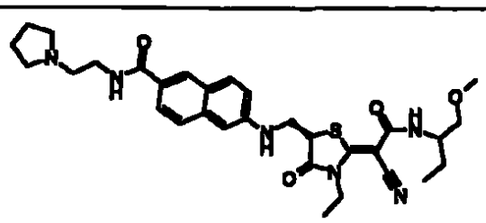
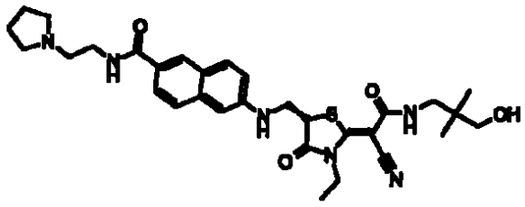
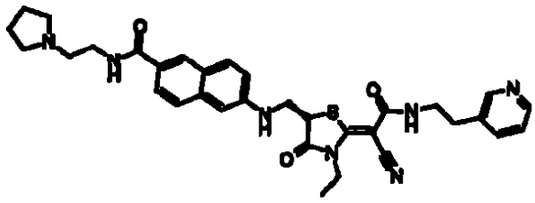
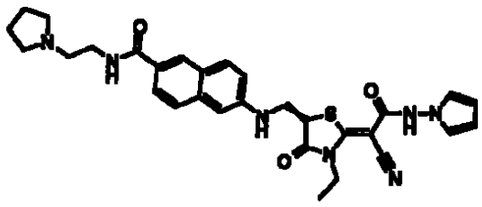
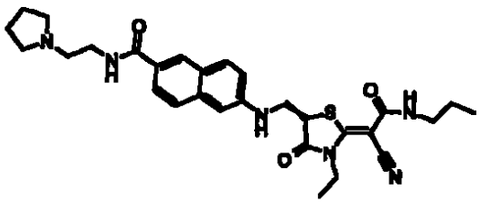
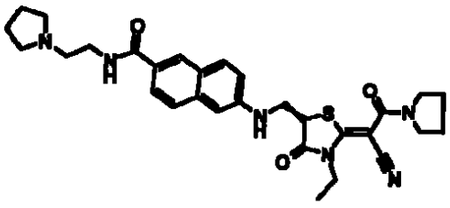
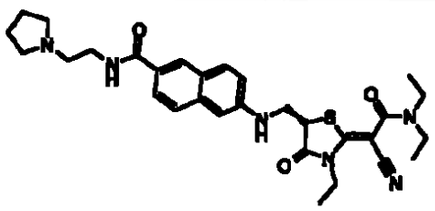
| | |
|---|---|
| 609 |  |
| 610 |  |
| 611 |  |
| 612 |  |
| 613 |  |
| 614 |  |
| 615 |  |

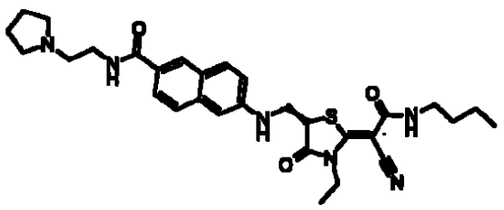
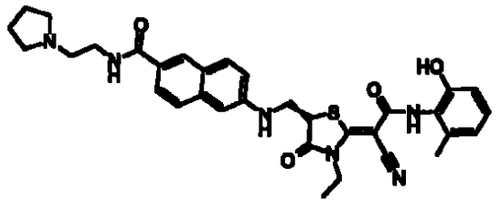
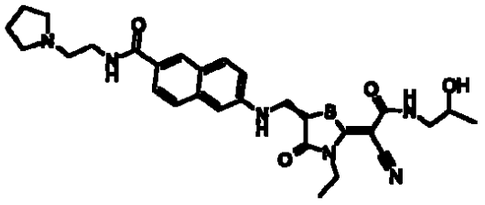
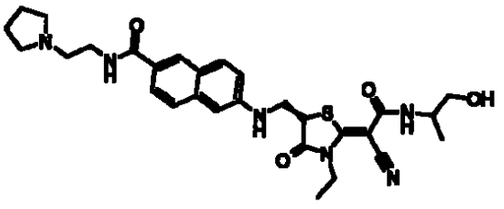
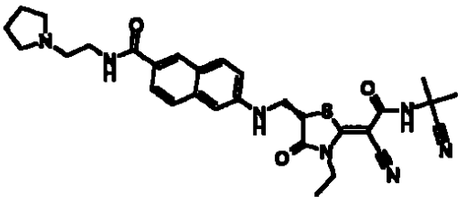
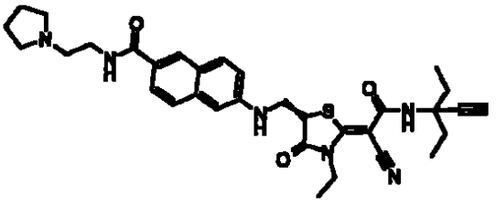
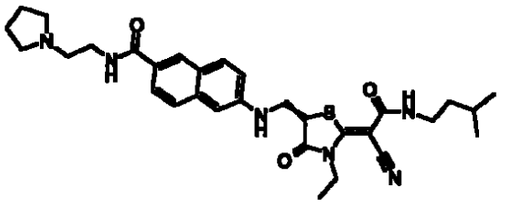
| | |
|---|---|
| 616 |  |
| 617 |  |
| 618 |  |
| 619 |  |
| 620 |  |
| 621 |  |
| 622 |  |

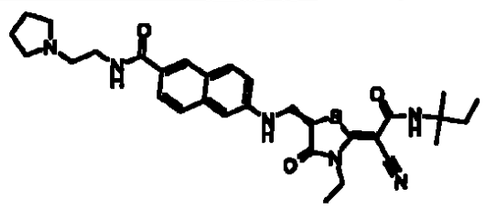
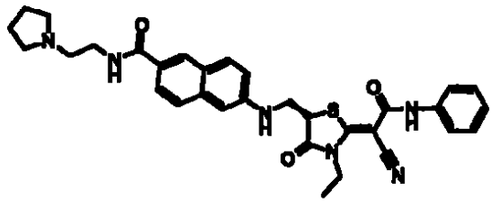
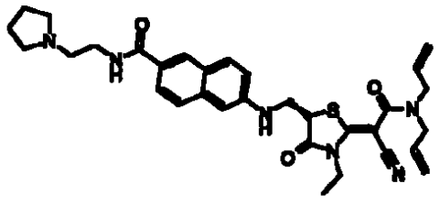
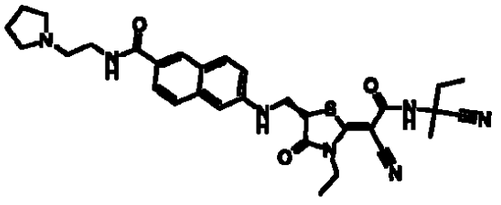
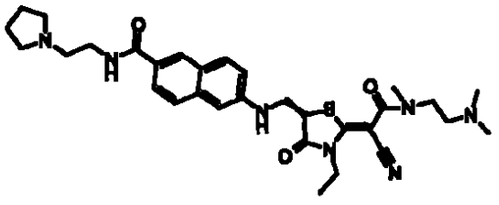
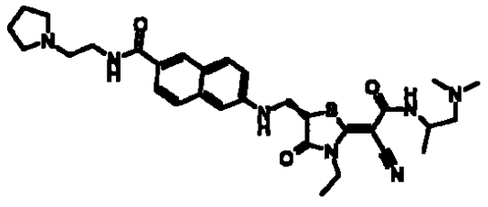
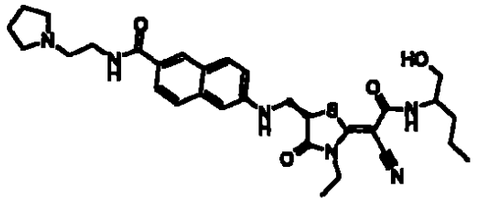
| | |
|---|---|
| 623 |  |
| 624 |  |
| 625 |  |
| 626 |  |
| 627 |  |
| 628 |  |
| 629 |  |

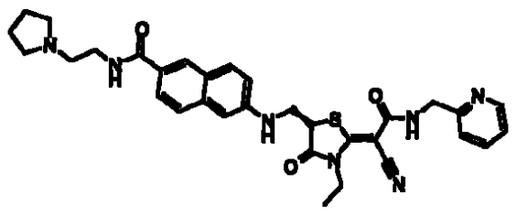
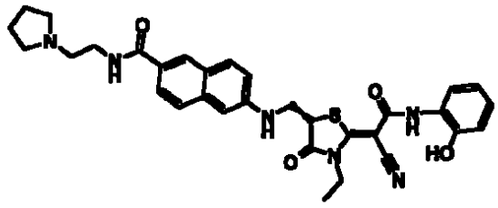
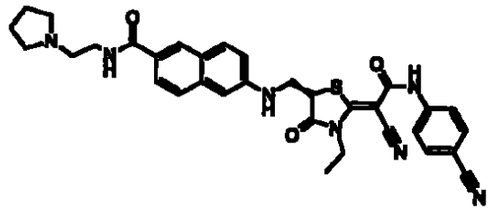
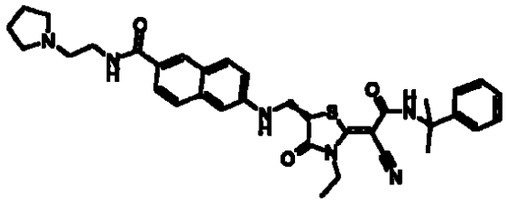
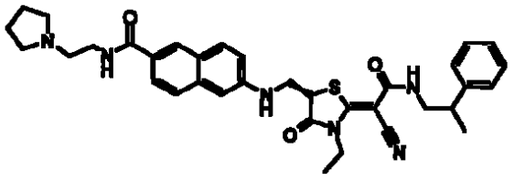
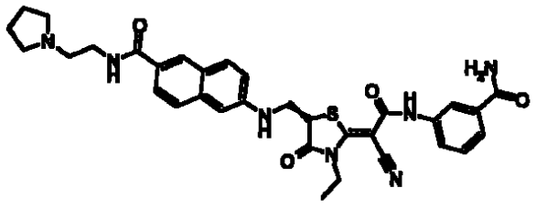
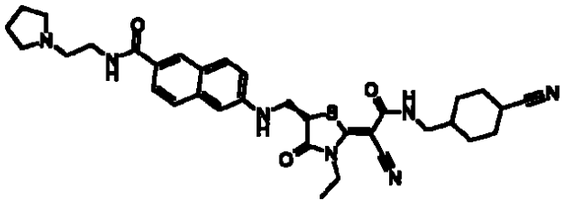
| | |
|---|---|
| 630 |  |
| 631 |  |
| 632 |  |
| 633 |  |
| 634 |  |
| 635 |  |
| 636 |  |

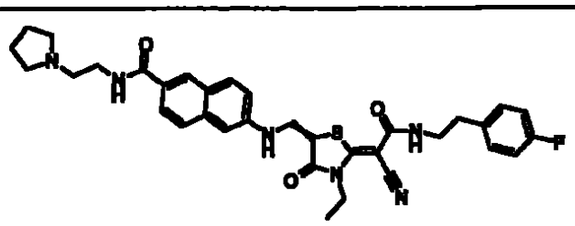
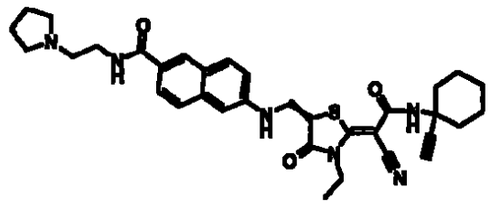
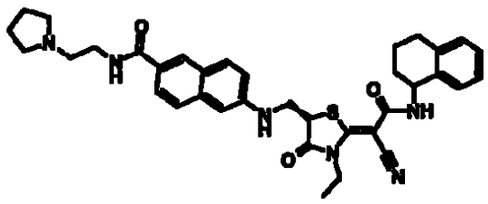
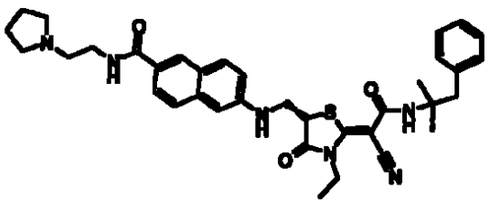
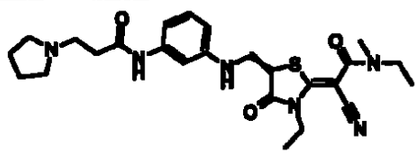
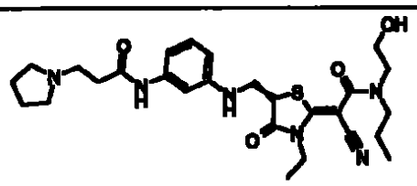
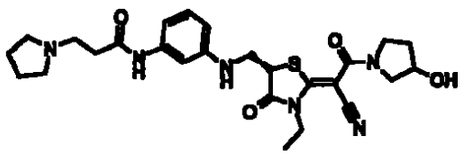
| | |
|---|---|
| 637 |  |
| 638 |  |
| 639 |  |
| 640 |  |
| 641 |  |
| 642 |  |
| 643 |  |

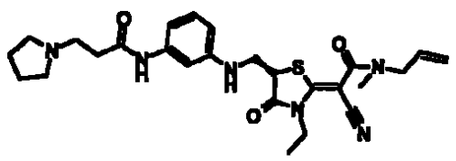
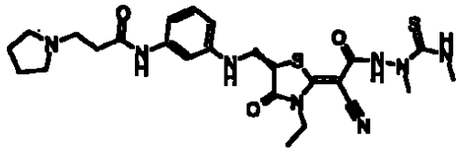
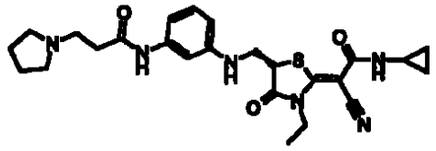
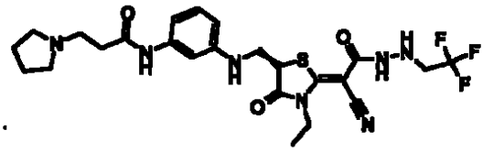
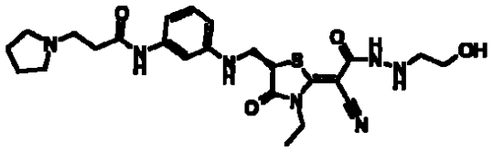
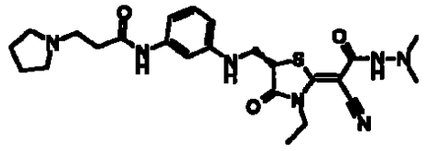
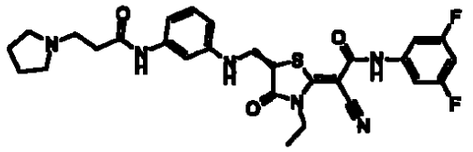
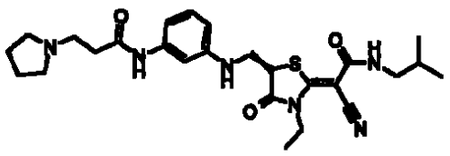
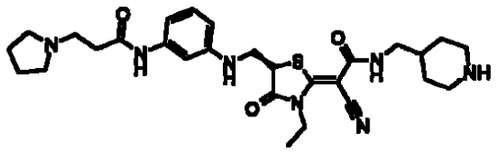
| | |
|---|---|
| 644 |  |
| 645 |  |
| 646 |  |
| 647 |  |
| 648 |  |
| 649 |  |
| 650 |  |

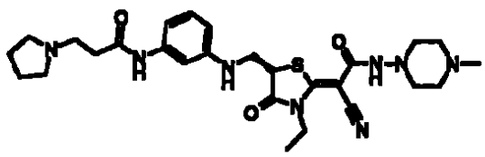
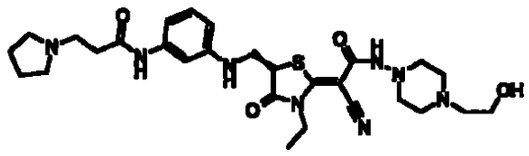
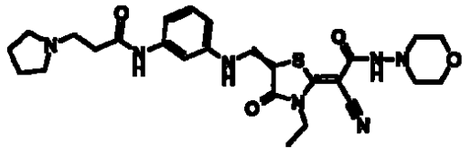
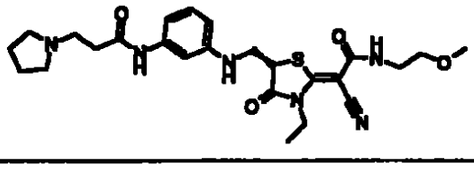
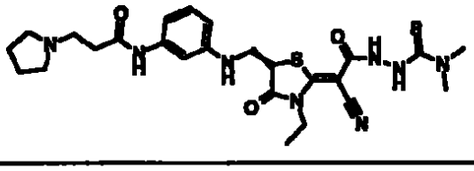
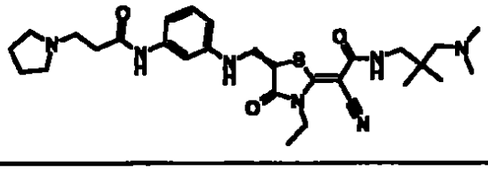
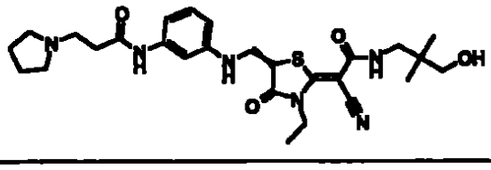
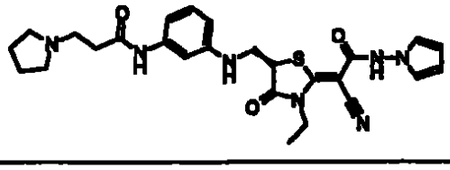
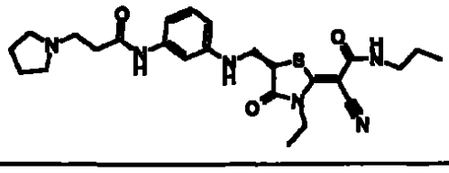
| | |
|---|---|
| 651 |  |
| 652 |  |
| 653 |  |
| 654 |  |
| 655 |  |
| 656 |  |
| 657 |  |

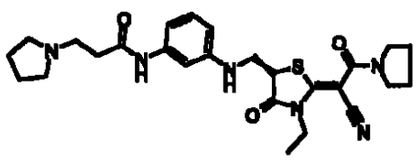
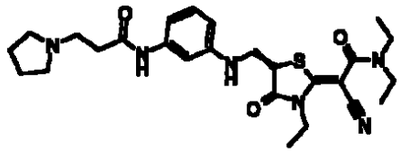
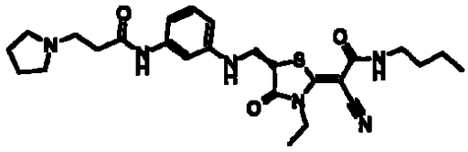
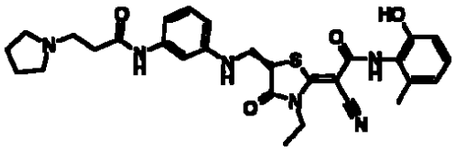
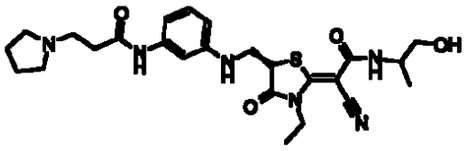
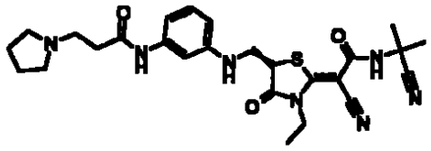
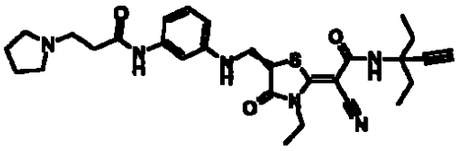
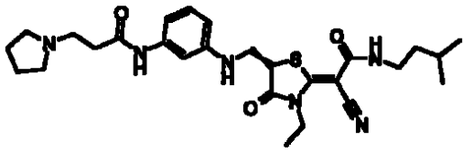
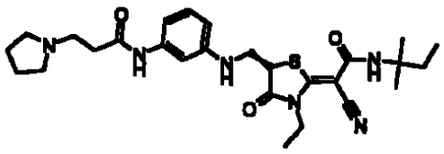
| | |
|---|---|
| 658 |  |
| 659 |  |
| 660 |  |
| 661 |  |
| 662 |  |
| 663 |  |
| 664 |  |

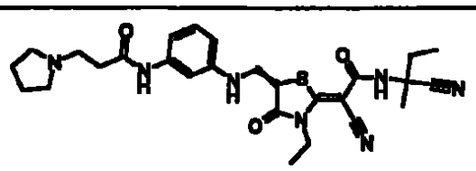
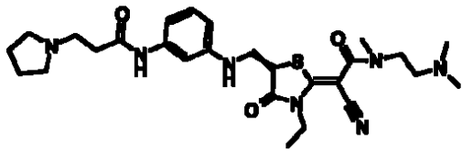
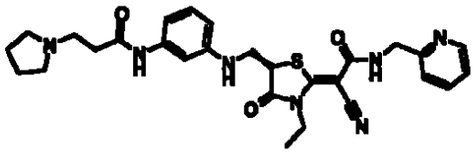
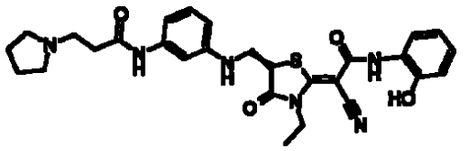
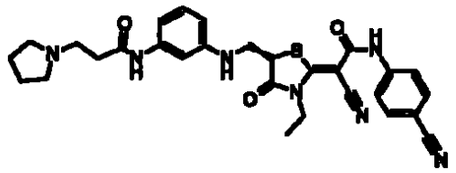
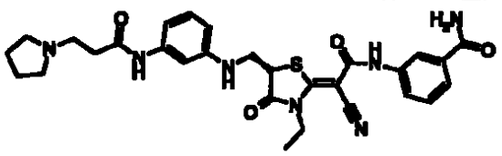
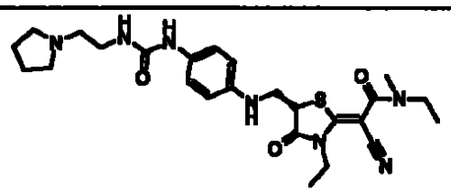
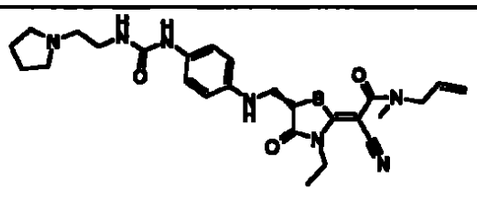
| | |
|---|---|
| 665 |  |
| 666 |  |
| 667 |  |
| 668 |  |
| 669 |  |
| 670 |  |
| 671 |  |

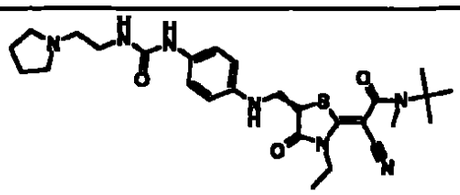
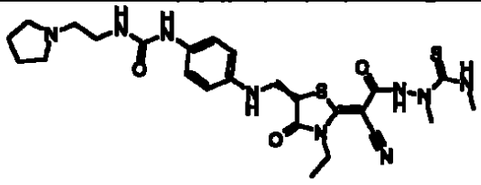
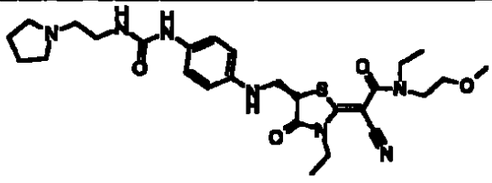
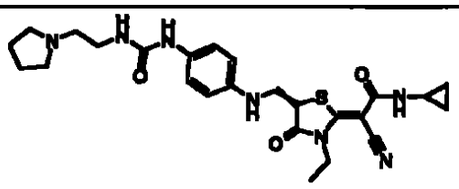
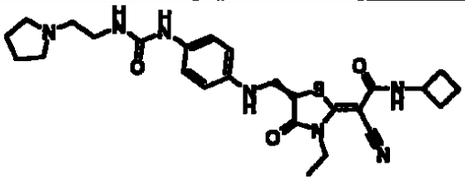
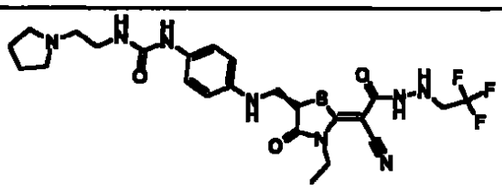
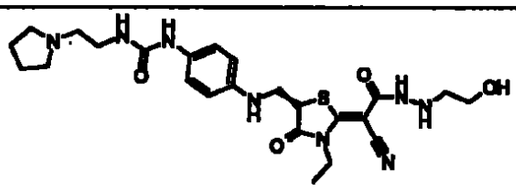
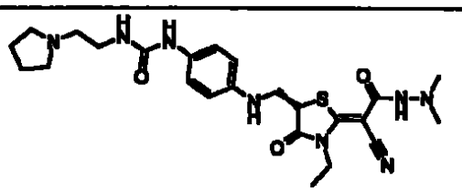
| | |
|---|---|
| 672 |  |
| 673 |  |
| 674 |  |
| 675 |  |
| 676 |  |
| 677 |  |
| 678 |  |

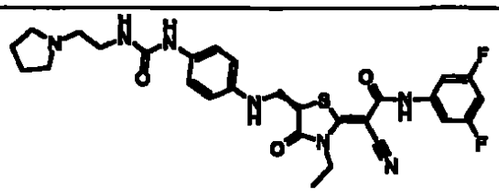
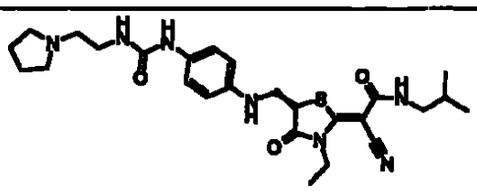
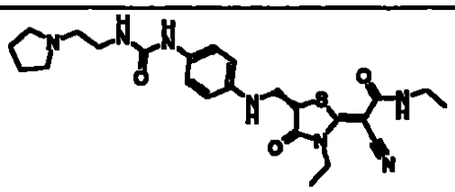
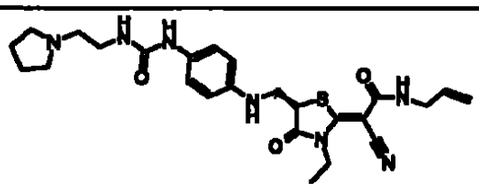
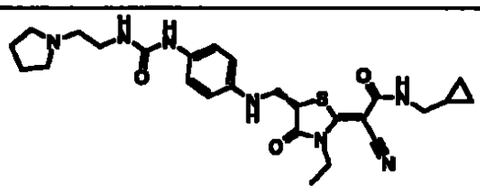
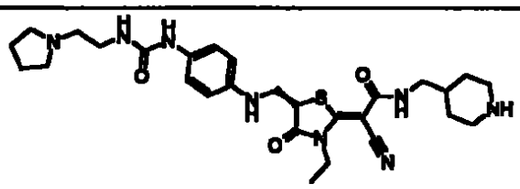
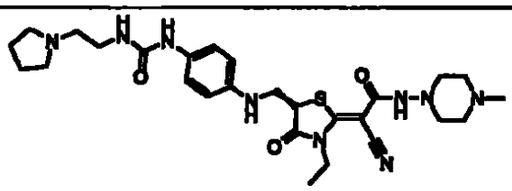
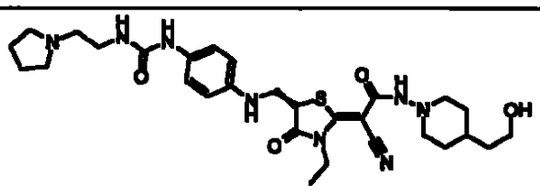
| | |
|---|---|
| 679 |  |
| 680 |  |
| 681 |  |
| 682 |  |
| 683 |  |
| 684 |  |
| 685 |  |
| 686 |  |
| 687 |  |

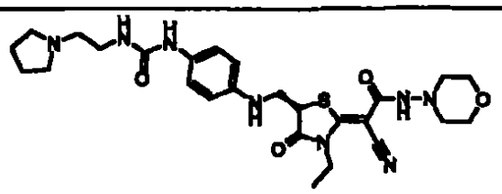
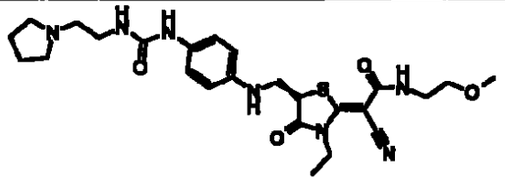
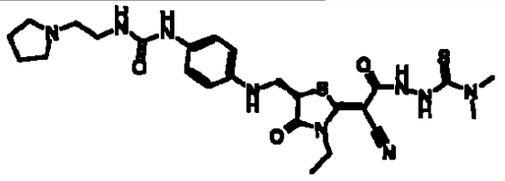
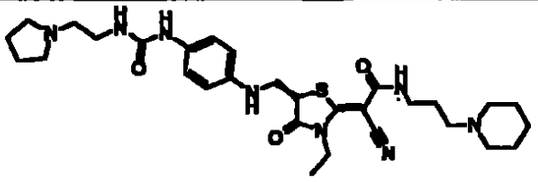
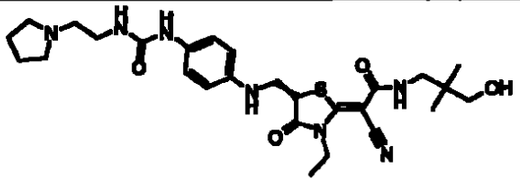
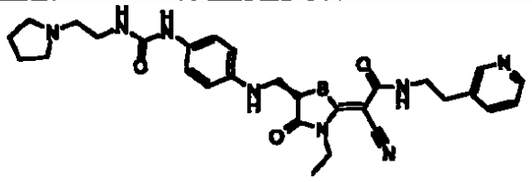
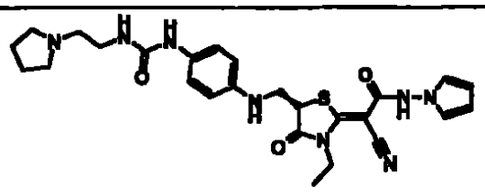
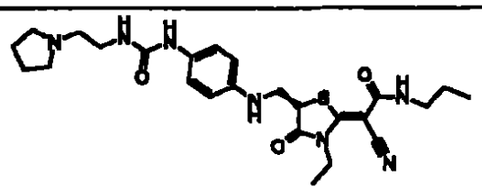
| | |
|---|---|
| 688 |  |
| 689 |  |
| 690 |  |
| 691 |  |
| 692 |  |
| 693 |  |
| 694 |  |
| 695 |  |
| 696 |  |

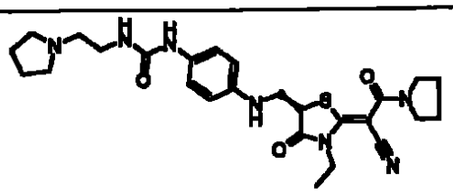
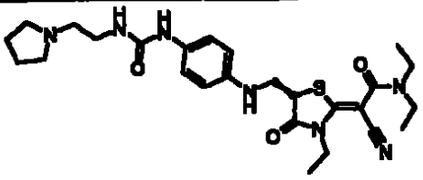
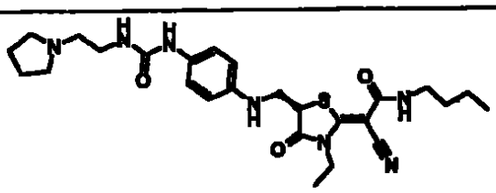
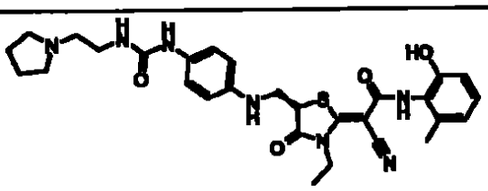
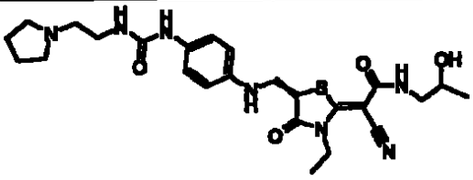
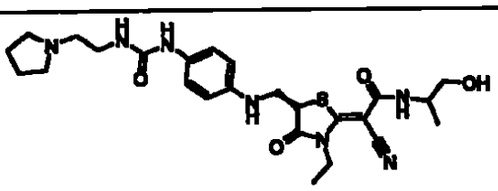
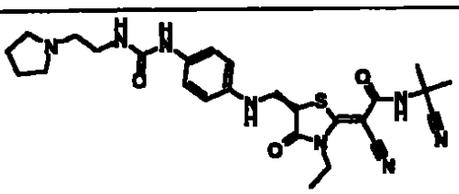
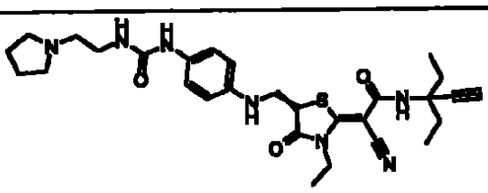
| | |
|---|---|
| 697 |  |
| 698 |  |
| 699 |  |
| 700 |  |
| 701 |  |
| 702 |  |
| 703 |  |
| 704 |  |
| 705 |  |

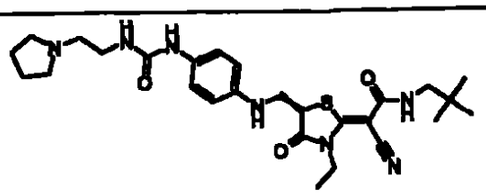
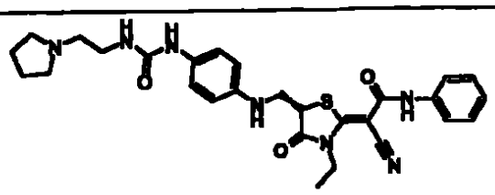
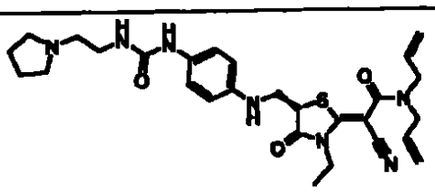
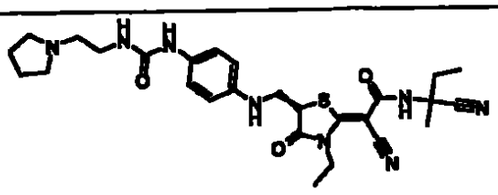
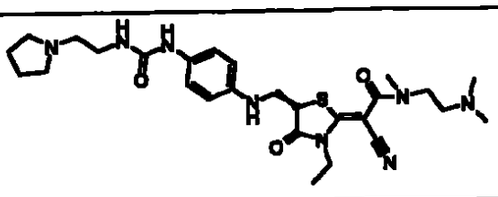
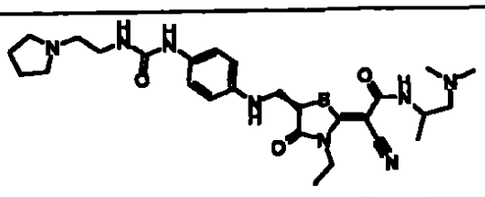
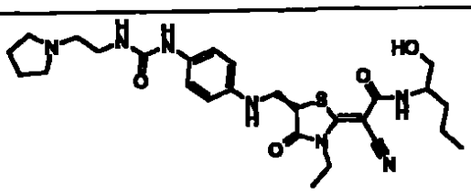
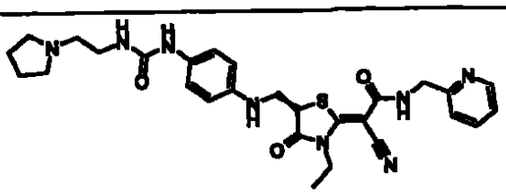
| | |
|---|---|
| 706 |  |
| 707 |  |
| 708 |  |
| 709 |  |
| 710 |  |
| 711 |  |
| 712 |  |
| 713 |  |

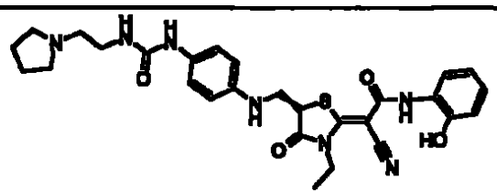
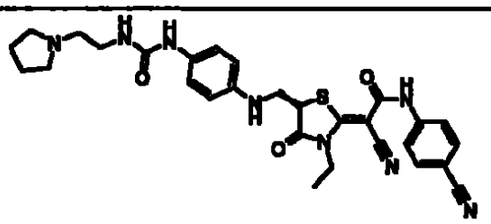
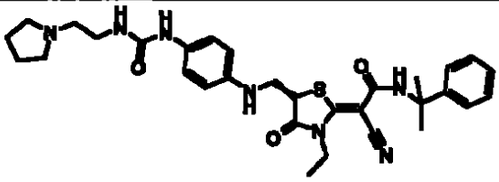
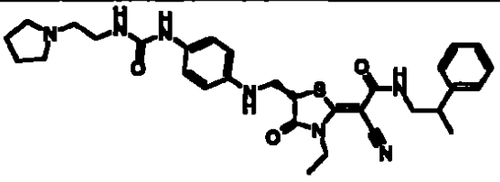
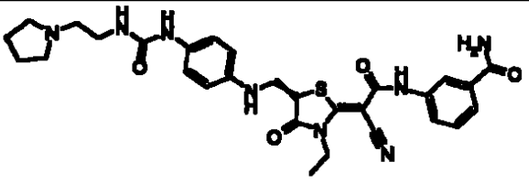
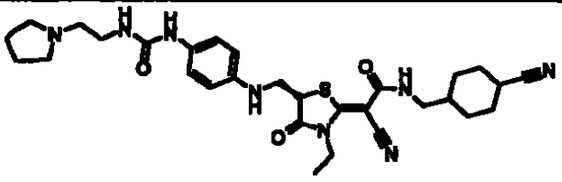
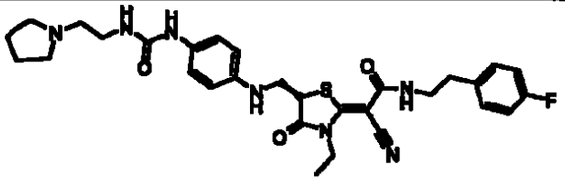
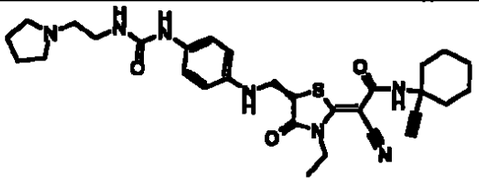
| | |
|---|---|
| 714 |  |
| 715 |  |
| 716 |  |
| 717 |  |
| 718 |  |
| 719 |  |
| 720 |  |
| 721 |  |

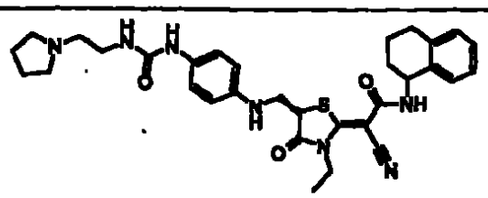
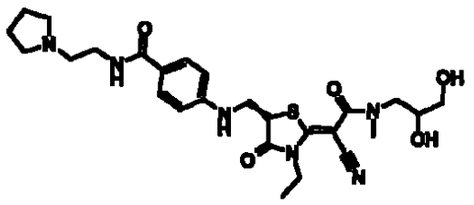
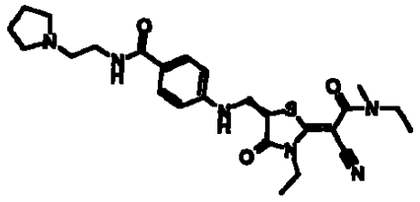
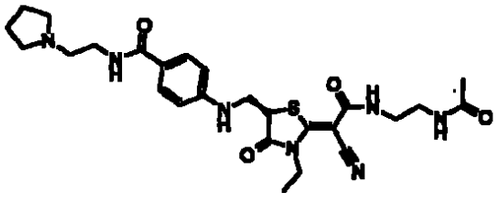
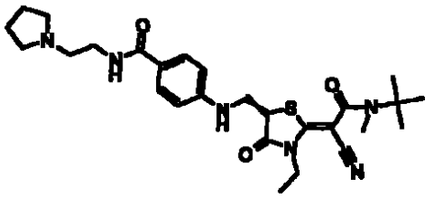
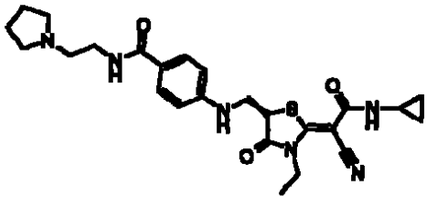
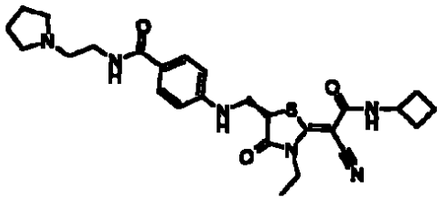
| | |
|---|---|
| 722 |  |
| 723 |  |
| 724 |  |
| 725 |  |
| 726 |  |
| 727 |  |
| 728 |  |
| 729 |  |

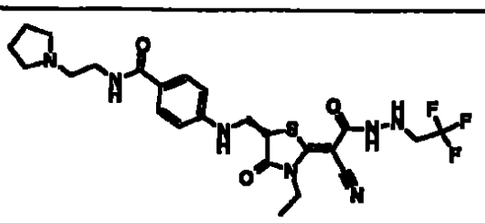
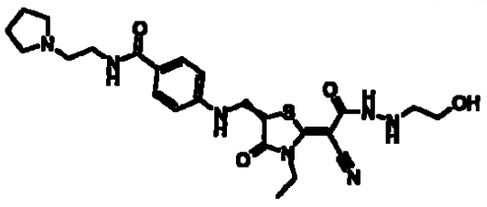
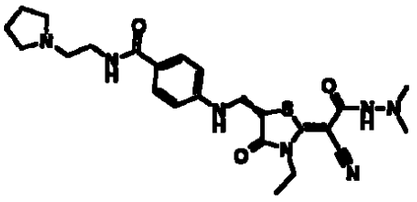
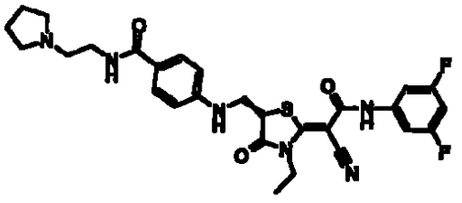
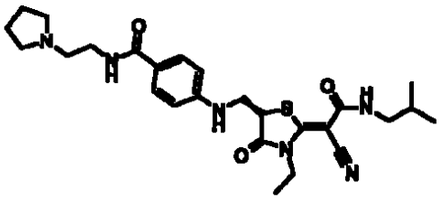
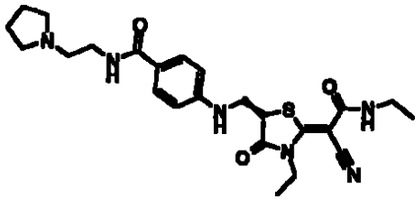
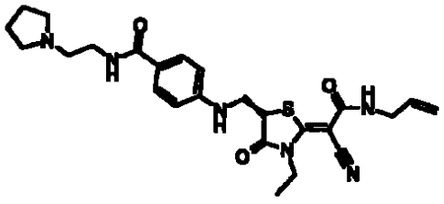
| | |
|---|---|
| 730 |  |
| 731 |  |
| 732 |  |
| 733 |  |
| 734 |  |
| 735 |  |
| 736 |  |
| 737 |  |

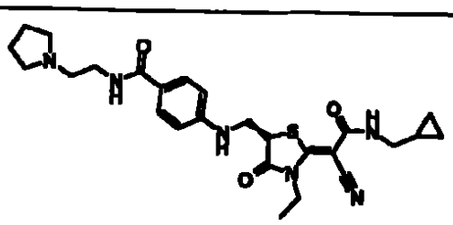
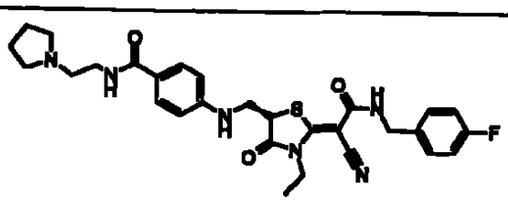
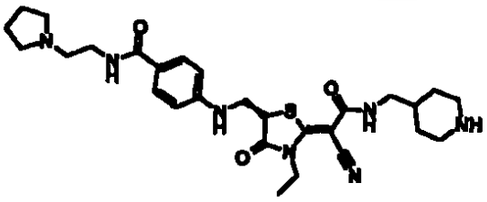
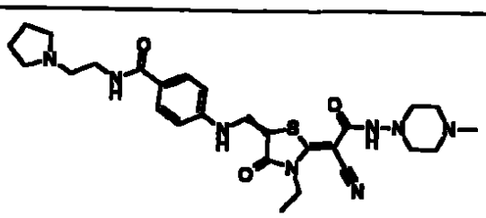
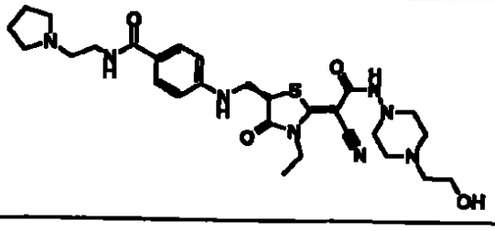
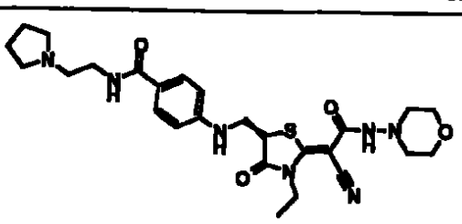
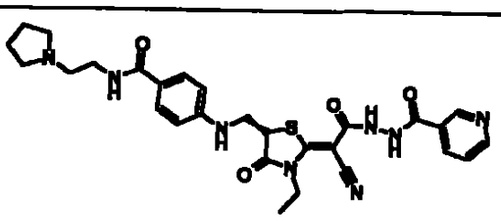
| | |
|---|---|
| 738 |  |
| 739 |  |
| 740 |  |
| 741 |  |
| 742 |  |
| 743 |  |
| 744 |  |
| 745 |  |

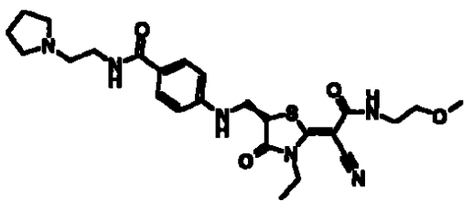
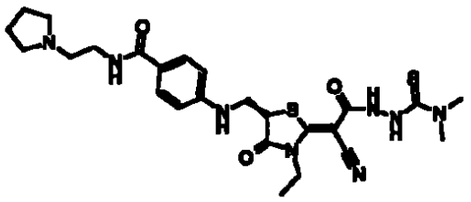
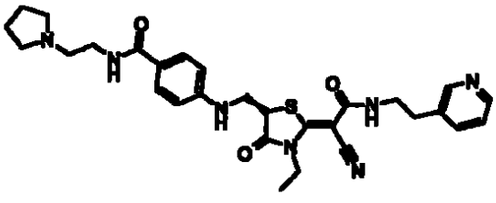
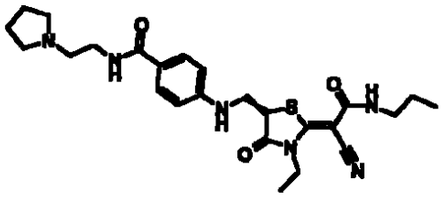
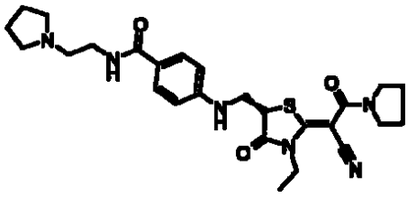
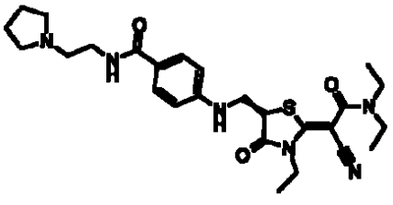
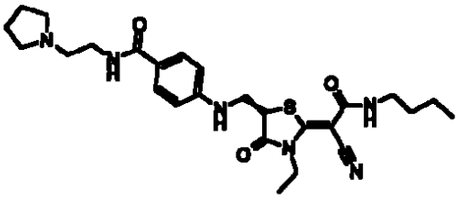
| | |
|---|---|
| 746 |  |
| 747 |  |
| 748 |  |
| 749 |  |
| 750 |  |
| 751 |  |
| 752 |  |
| 753 |  |

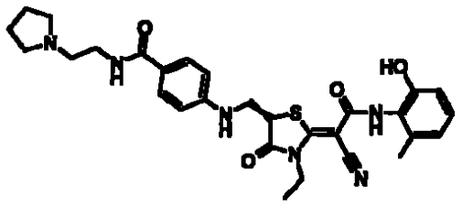
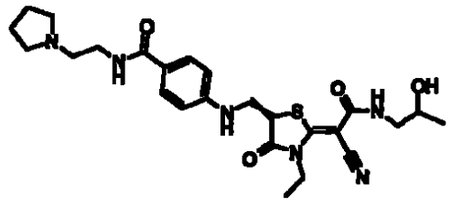
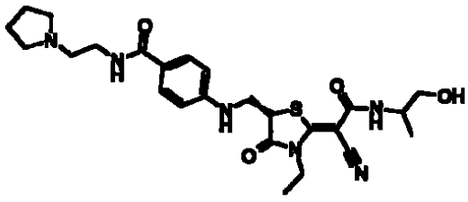
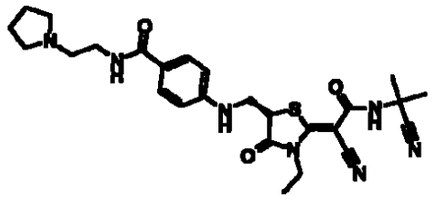
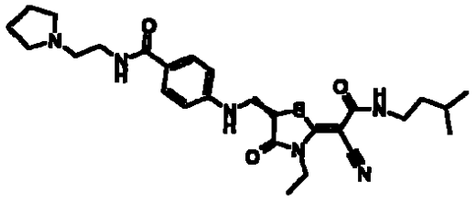
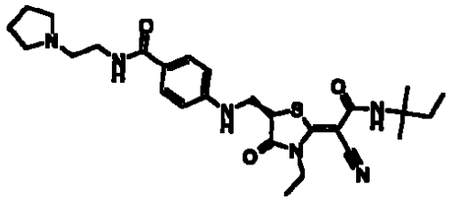
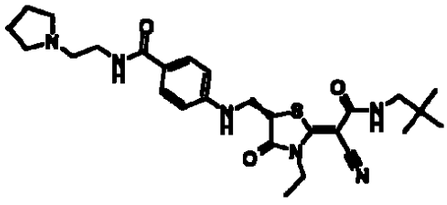
| | |
|---|---|
| 754 |  |
| 755 |  |
| 756 |  |
| 757 |  |
| 758 |  |
| 759 |  |
| 760 |  |
| 761 |  |

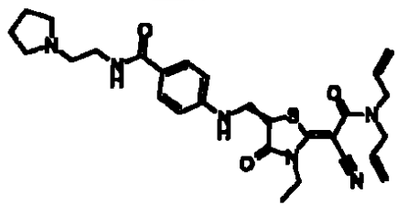
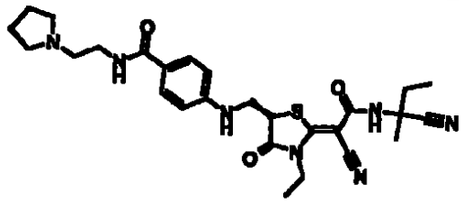
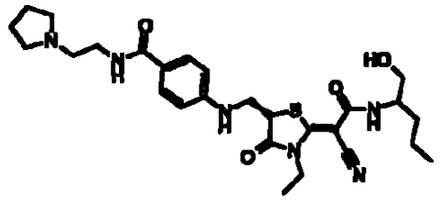
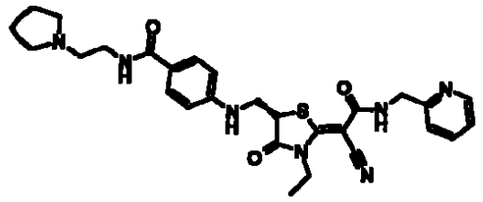
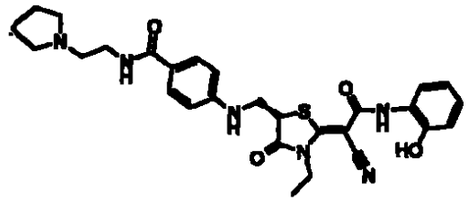
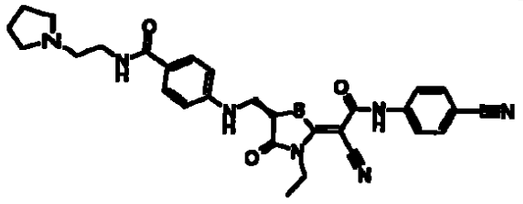
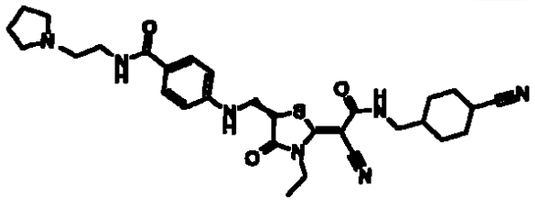
| | |
|---|---|
| 762 |  |
| 763 |  |
| 764 |  |
| 765 |  |
| 766 |  |
| 767 |  |
| 768 |  |

| | |
|---|---|
| 769 |  |
| 770 |  |
| 771 |  |
| 772 |  |
| 773 |  |
| 774 |  |
| 776 |  |

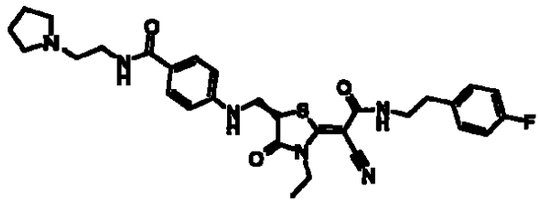
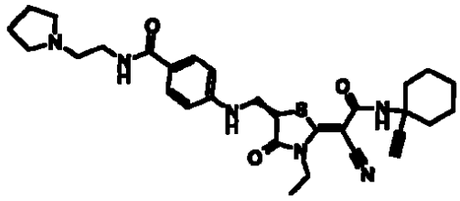
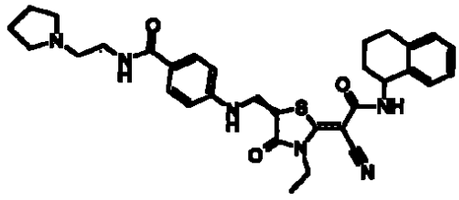
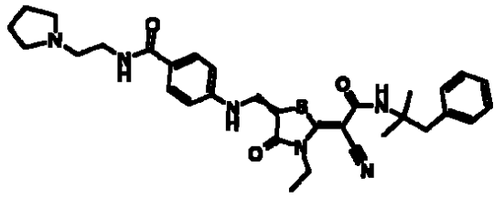
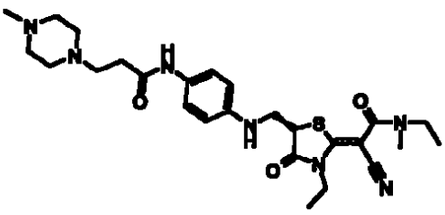
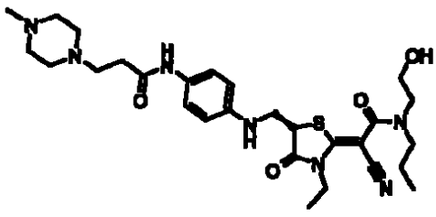
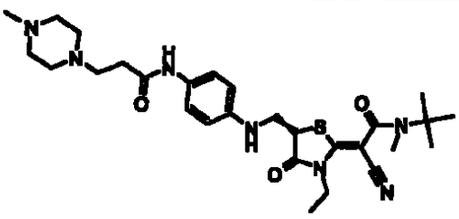
| | |
|---|---|
| 776 |  |
| 777 |  |
| 778 |  |
| 779 |  |
| 780 |  |
| 781 |  |
| 782 |  |

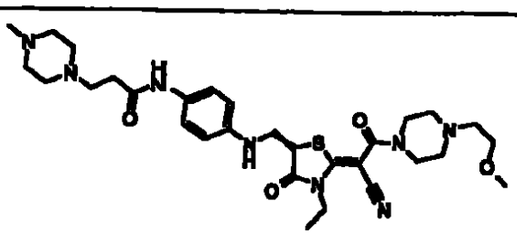
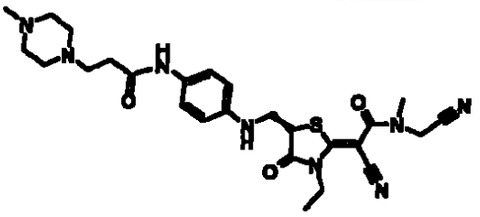
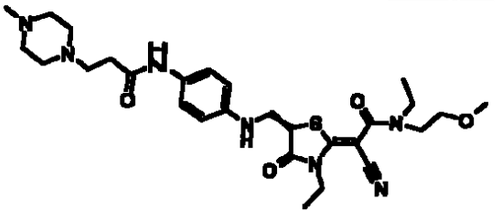
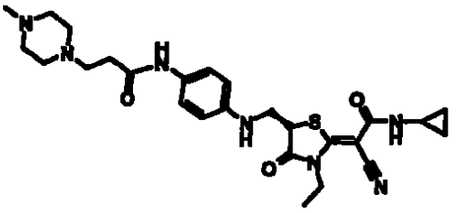
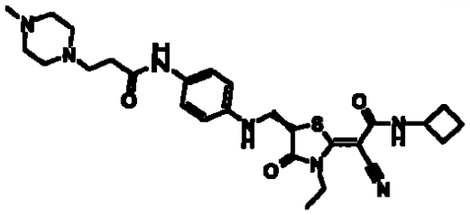
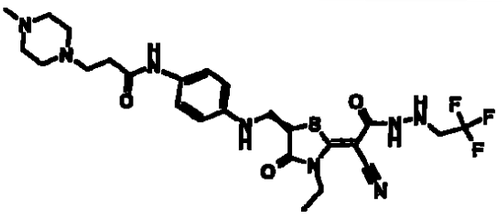
| | |
|---|---|
| 783 |  |
| 784 |  |
| 785 |  |
| 786 |  |
| 787 |  |
| 788 |  |
| 789 |  |

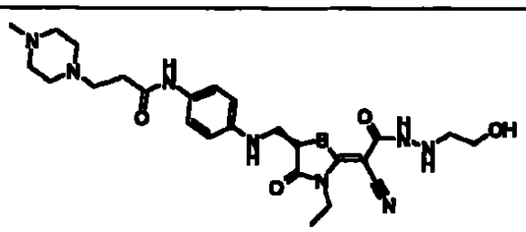
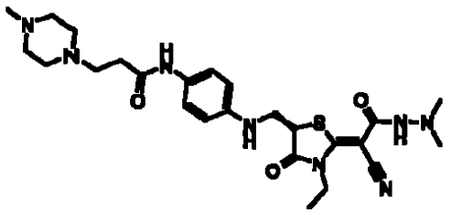
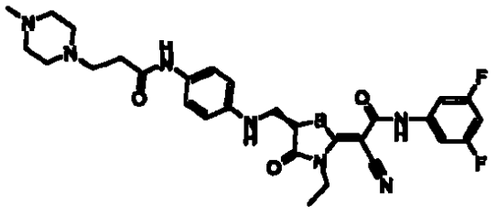
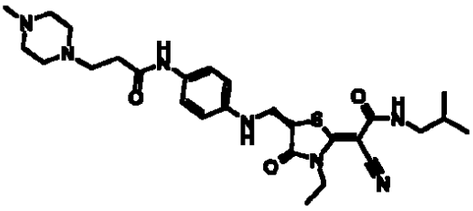
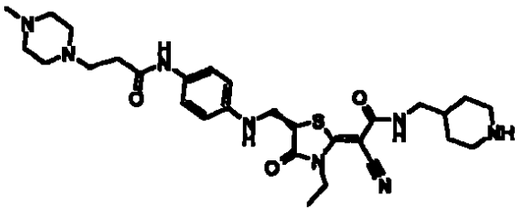
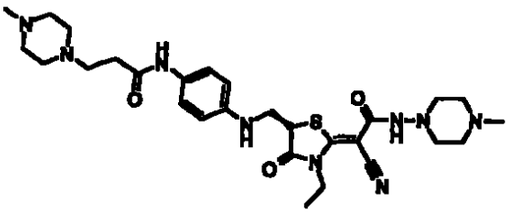
| | |
|---|---|
| 790 |  |
| 791 |  |
| 792 |  |
| 793 |  |
| 794 |  |
| 795 |  |
| 796 |  |

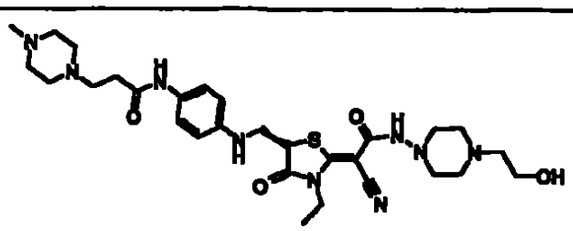
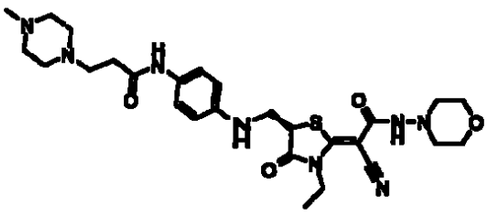
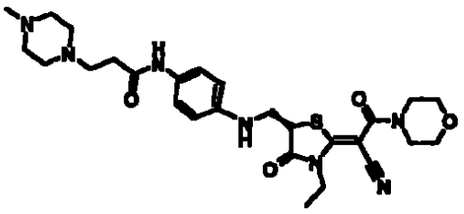
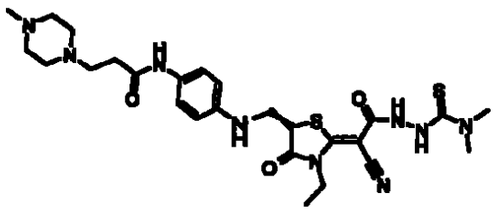
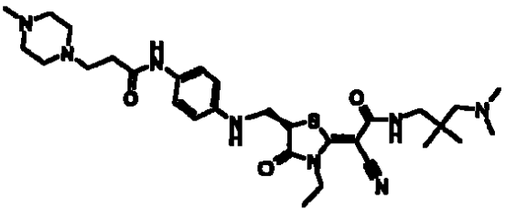
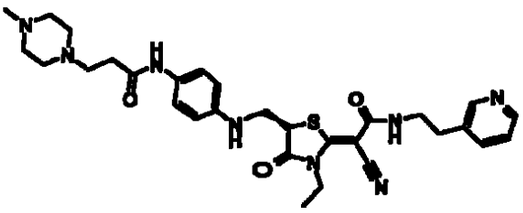
| | |
|---|---|
| 797 |  |
| 798 |  |
| 799 |  |
| 800 |  |
| 801 |  |
| 802 |  |
| 803 |  |

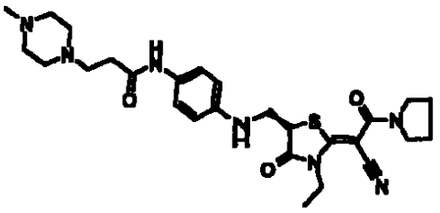
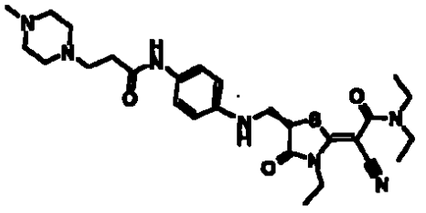
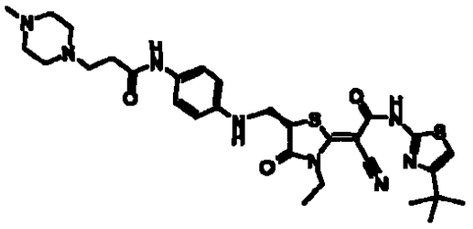
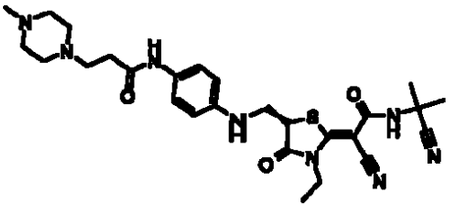
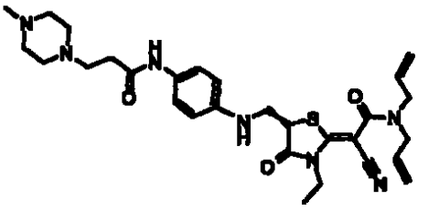
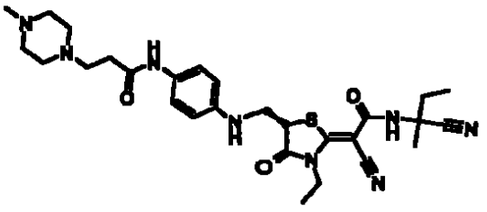
139

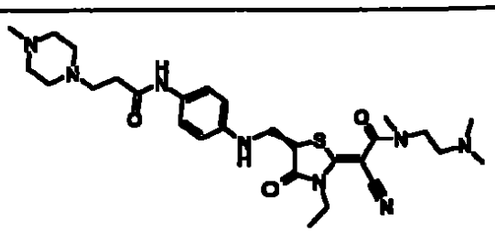
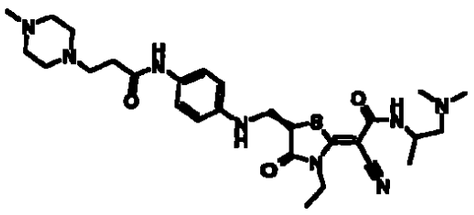
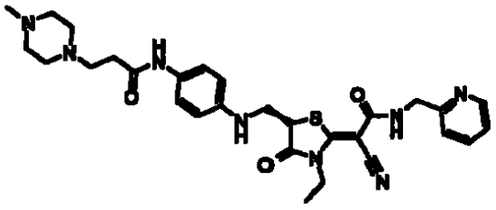
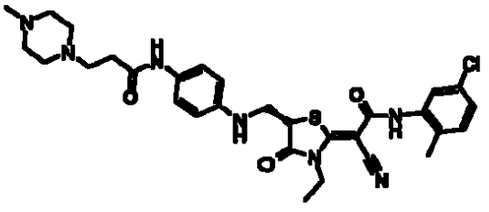
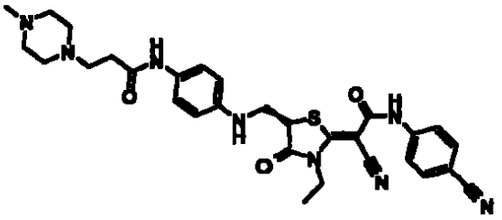
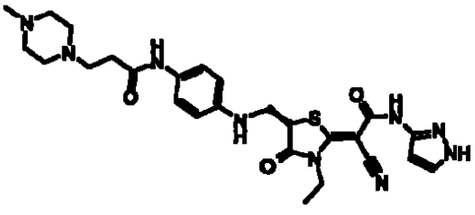
| | |
|---|---|
| 804 |  |
| 805 |  |
| 806 |  |
| 807 |  |
| 808 |  |
| 809 |  |
| 810 |  |

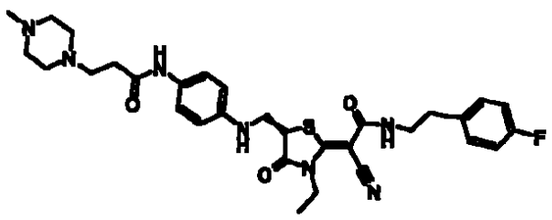
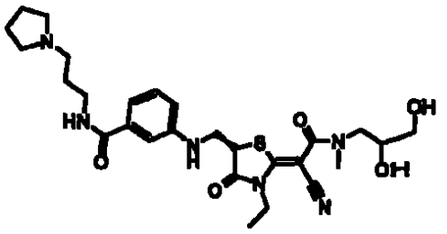
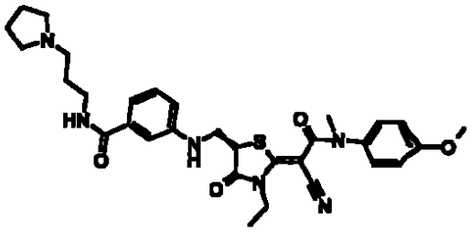
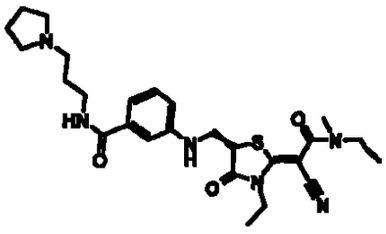
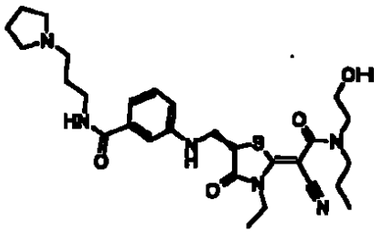
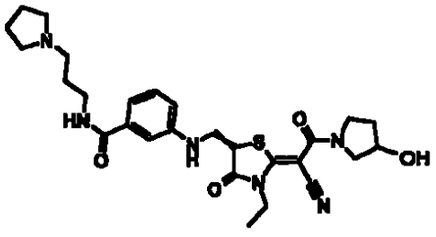
| | |
|---|---|
| 811 |  |
| 812 |  |
| 813 |  |
| 814 |  |
| 815 |  |
| 816 |  |

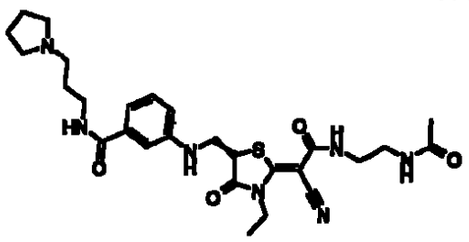
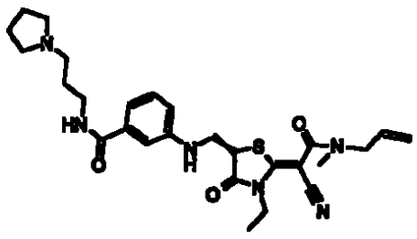
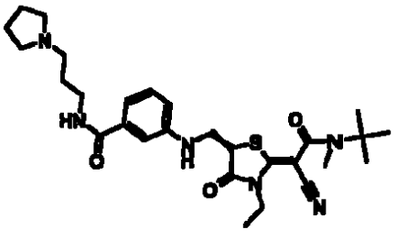
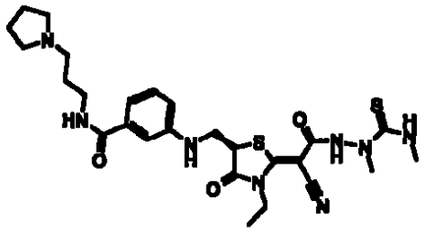
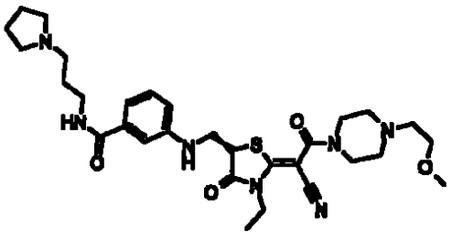
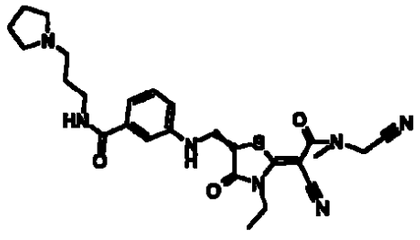
| | |
|---|---|
| 817 |  |
| 818 |  |
| 819 |  |
| 820 |  |
| 821 |  |
| 822 |  |

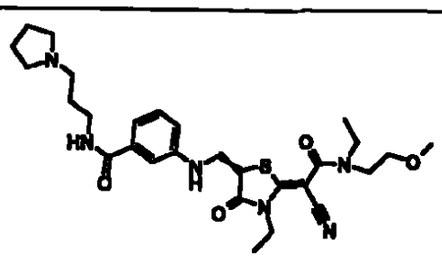
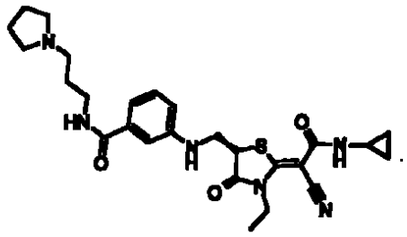
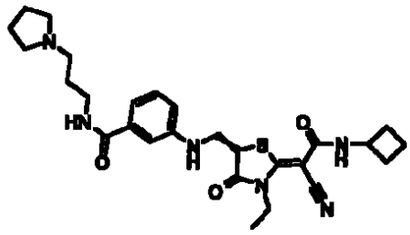
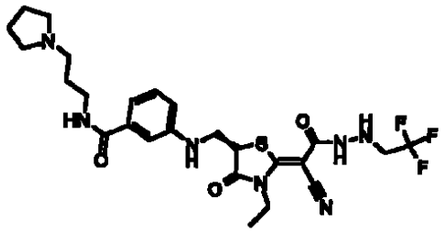
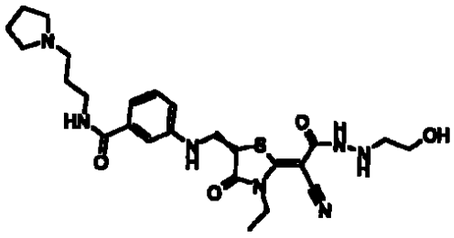
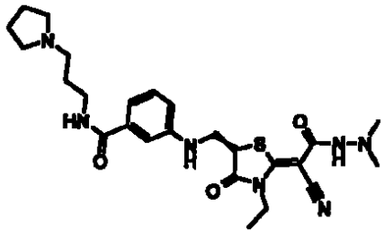
| | |
|---|---|
| 823 |  |
| 824 |  |
| 825 |  |
| 826 |  |
| 827 |  |
| 828 |  |

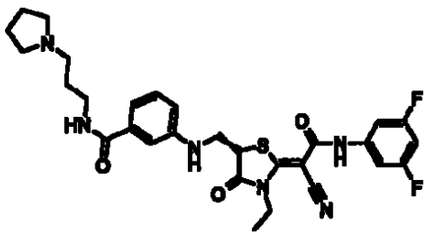
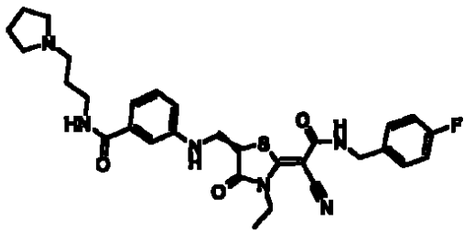
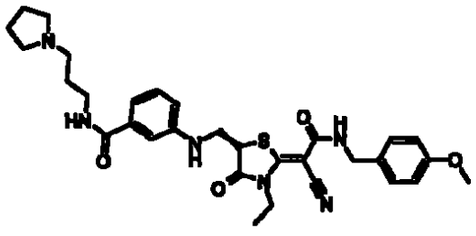
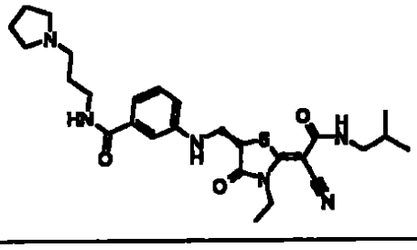
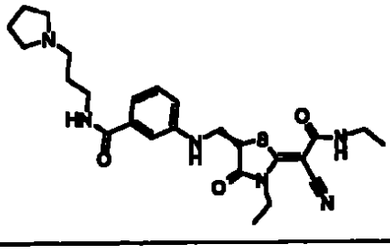
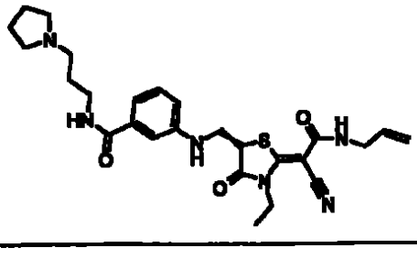
| | |
|---|---|
| 829 |  |
| 830 |  |
| 831 |  |
| 832 |  |
| 833 |  |
| 834 |  |

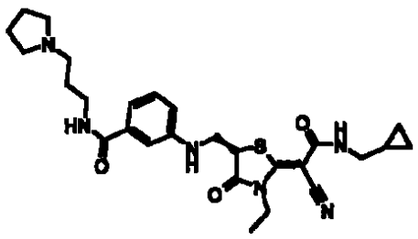
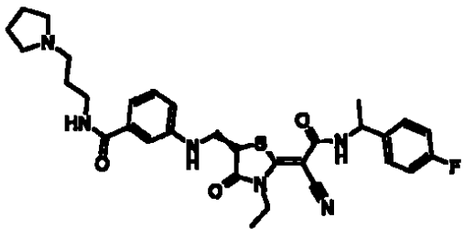
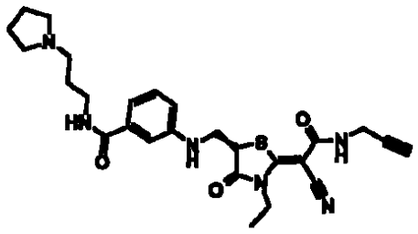
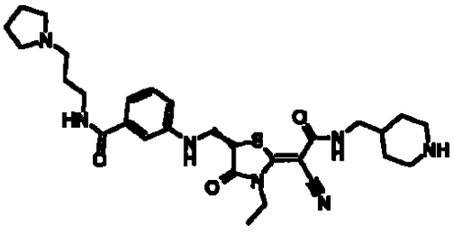
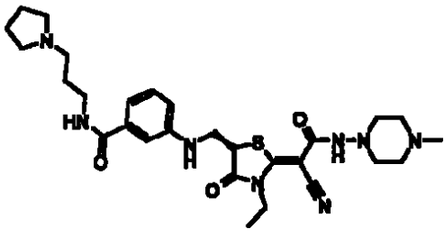
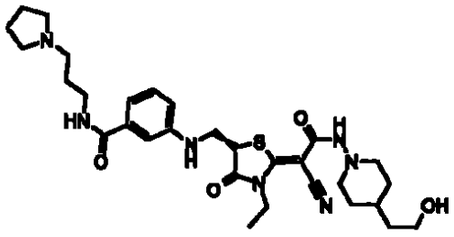
| | |
|---|---|
| 835 |  |
| 836 |  |
| 837 |  |
| 838 |  |
| 839 |  |
| 840 |  |

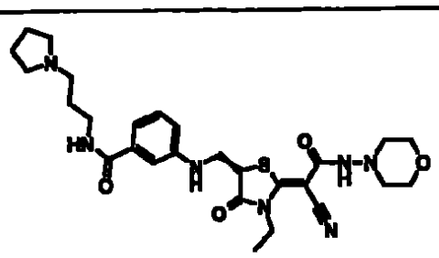
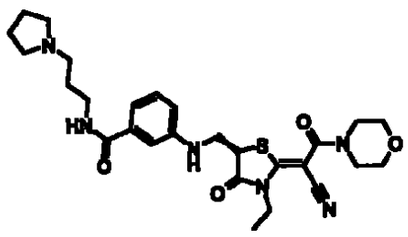
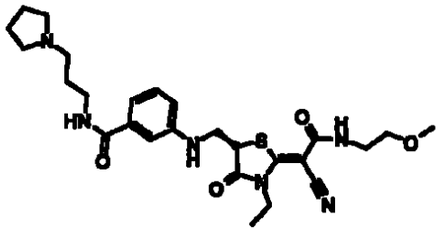
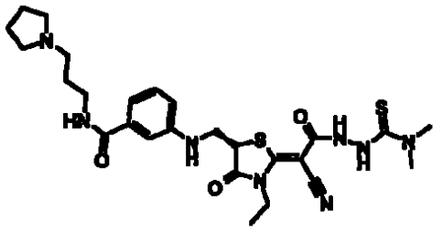
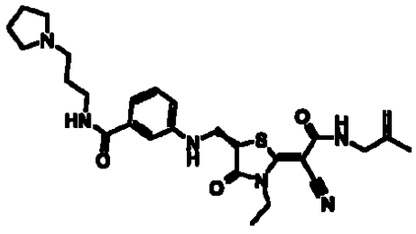
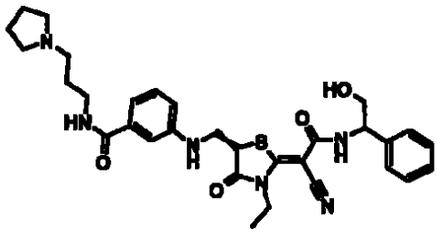
| | |
|---|---|
| 841 |  |
| 842 |  |
| 843 |  |
| 844 |  |
| 845 |  |
| 846 |  |

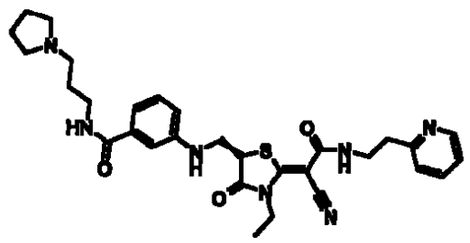
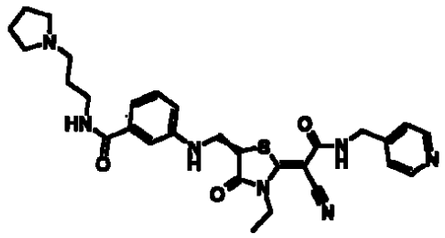
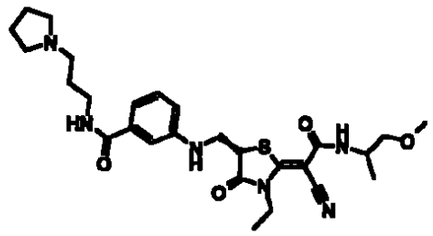
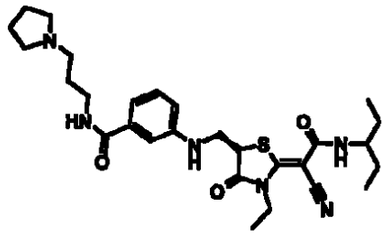
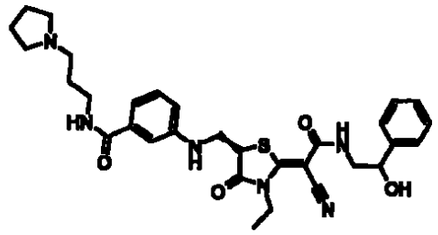
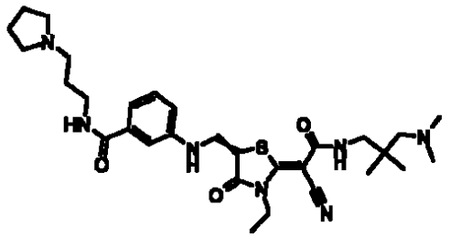
| | |
|---|---|
| 847 |  |
| 848 |  |
| 849 |  |
| 850 |  |
| 851 |  |
| 852 |  |

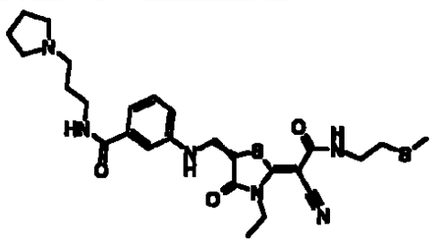
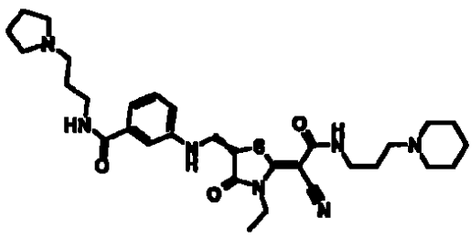
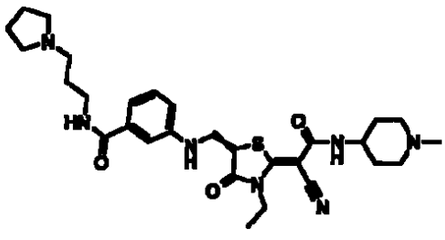
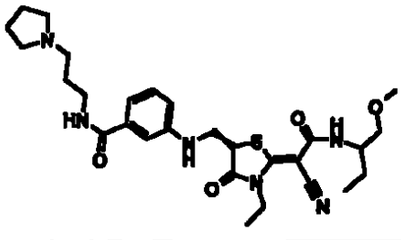
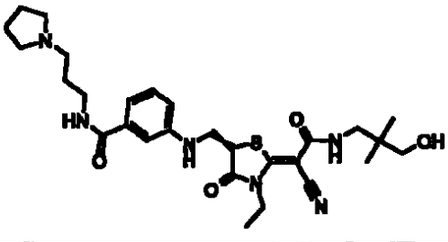
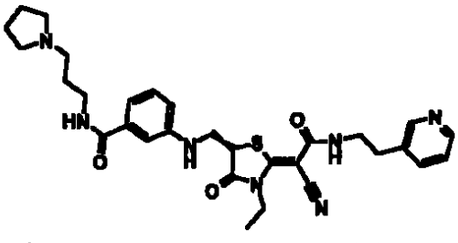
| | |
|---|---|
| 853 |  |
| 854 |  |
| 856 |  |
| 858 |  |
| 857 |  |
| 868 |  |

| | |
|---|---|
| 859 |  |
| 860 |  |
| 861 |  |
| 862 |  |
| 863 |  |
| 864 |  |

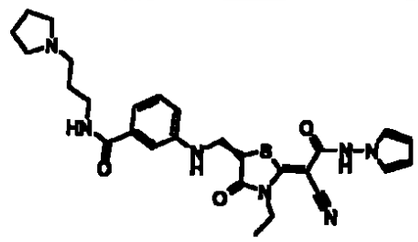
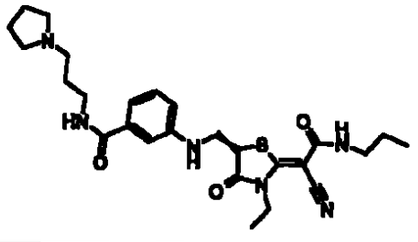
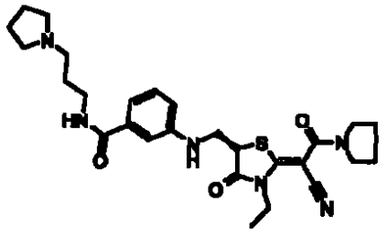
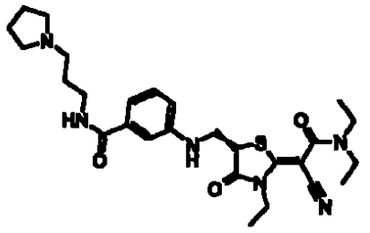
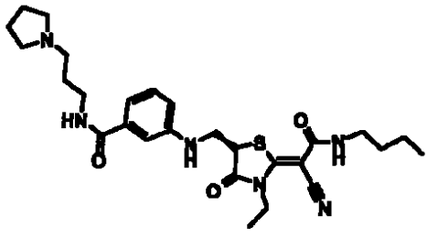
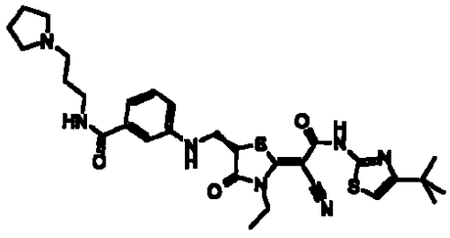
| | |
|---|---|
| 865 |  |
| 866 |  |
| 867 |  |
| 868 |  |
| 869 |  |
| 870 |  |

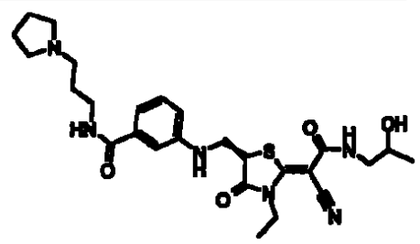
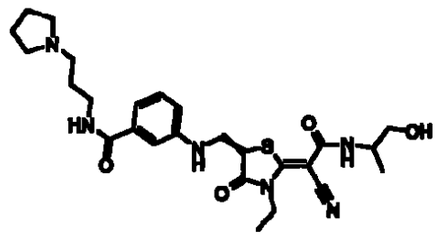
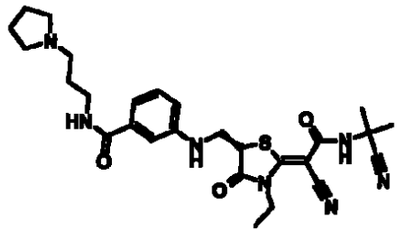
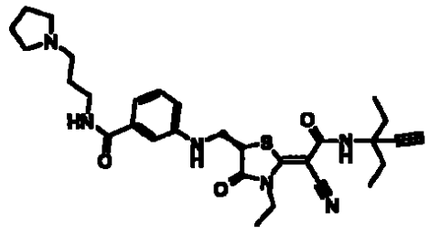
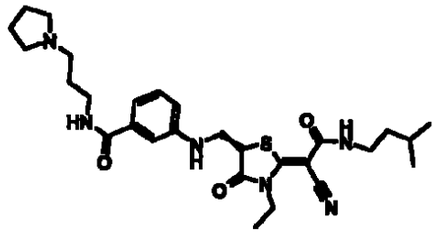
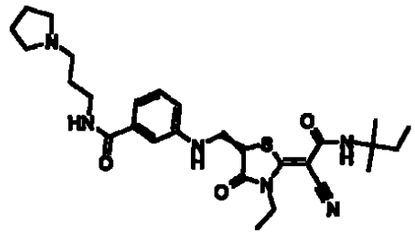
| | |
|---|---|
| 871 |  |
| 872 |  |
| 873 |  |
| 874 |  |
| 875 |  |
| 876 |  |

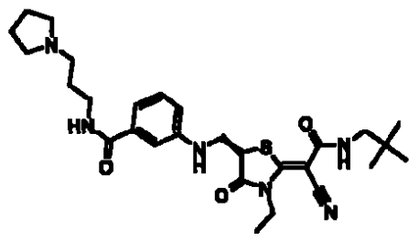
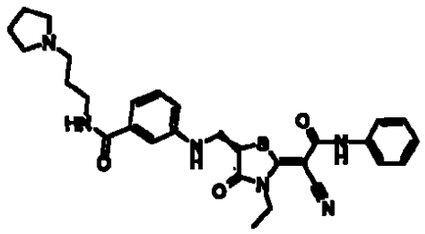
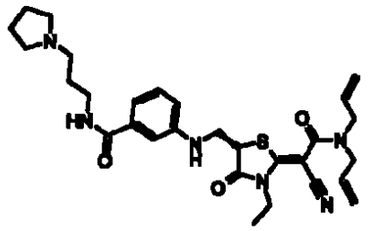
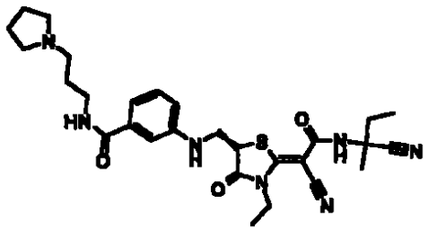
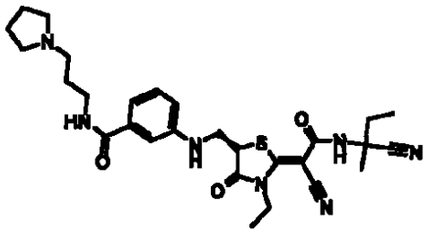
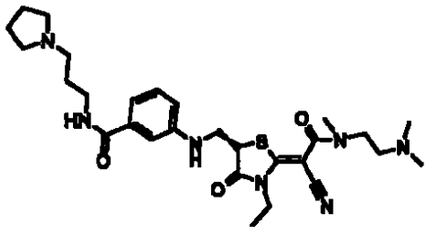
| | |
|---|---|
| 877 |  |
| 878 |  |
| 879 |  |
| 880 |  |
| 881 |  |
| 882 |  |

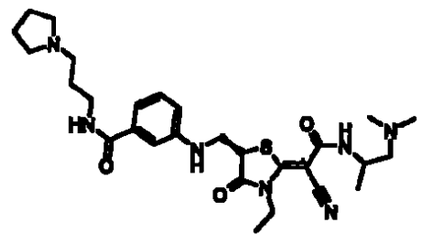
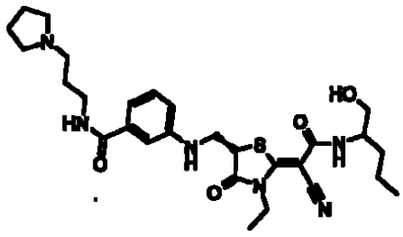
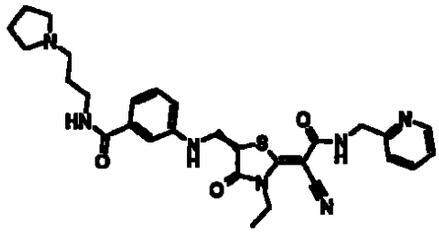
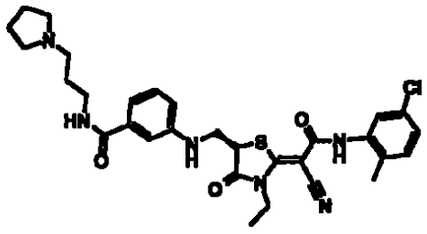
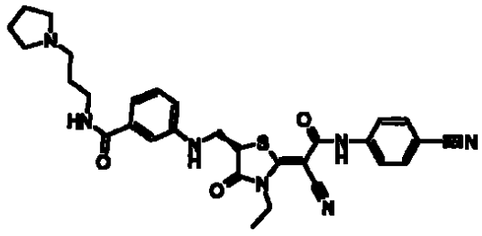
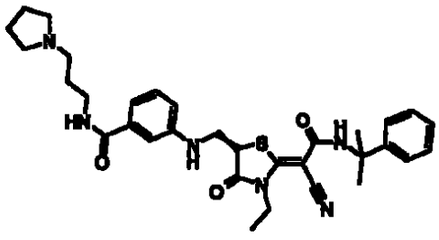
| | |
|---|---|
| 883 |  |
| 884 |  |
| 885 |  |
| 886 |  |
| 887 |  |
| 888 |  |

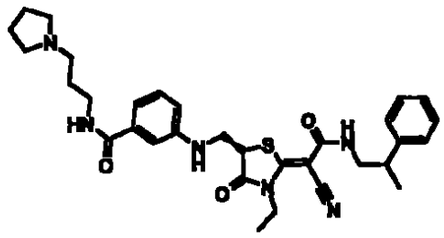
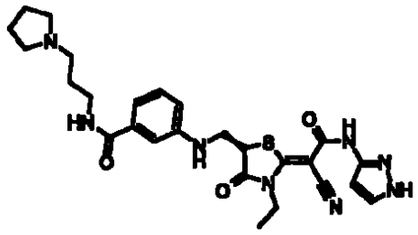
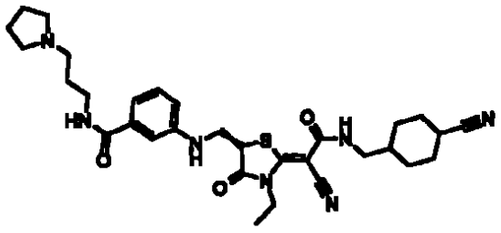
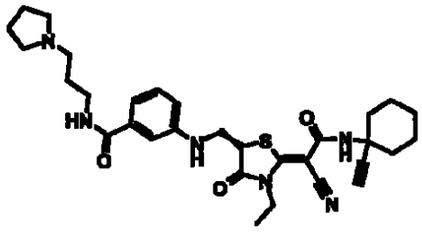
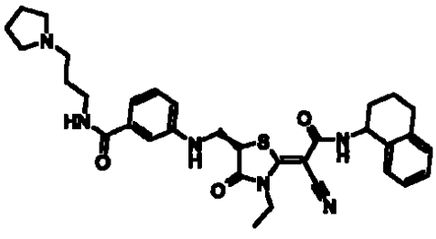
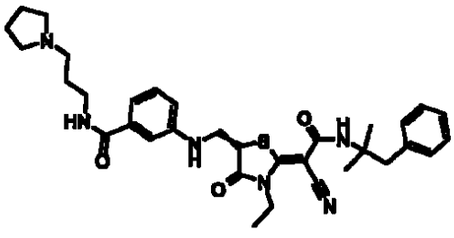
146

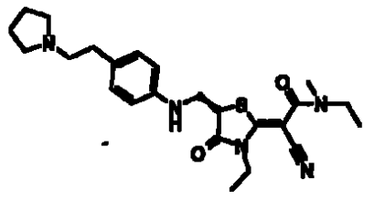
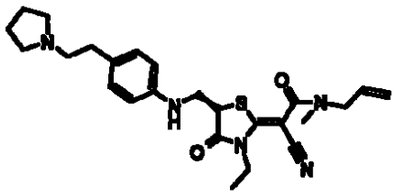
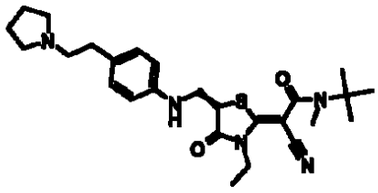
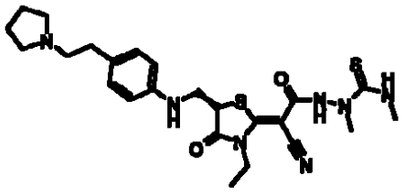
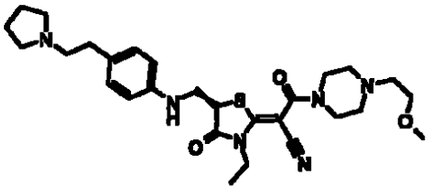
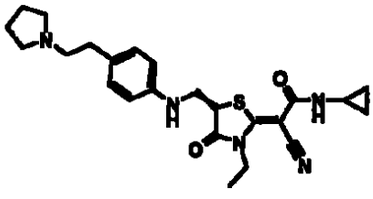
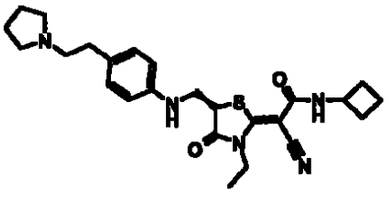
| | |
|---|---|
| 889 |  |
| 890 |  |
| 891 |  |
| 892 |  |
| 893 |  |
| 894 |  |

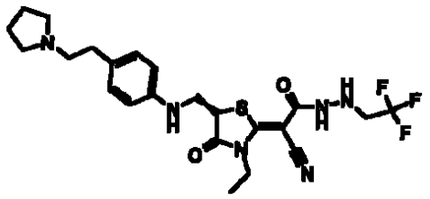
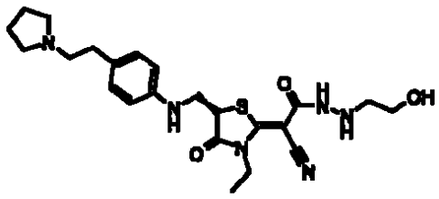
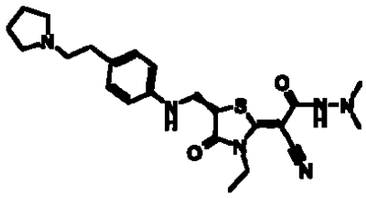
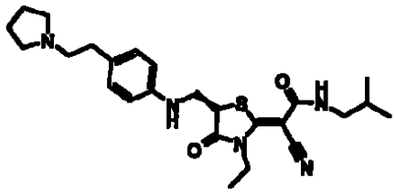
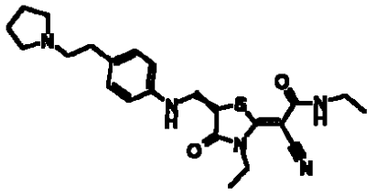
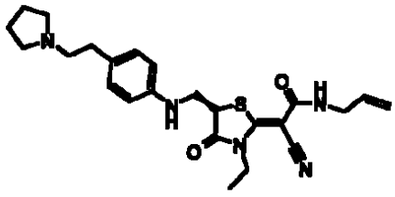
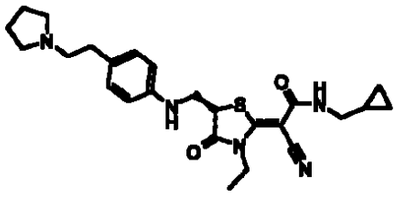
| | |
|---|---|
| 895 |  |
| 896 |  |
| 897 |  |
| 898 |  |
| 899 |  |
| 900 |  |

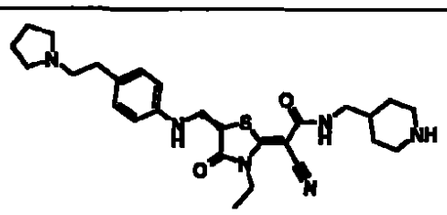
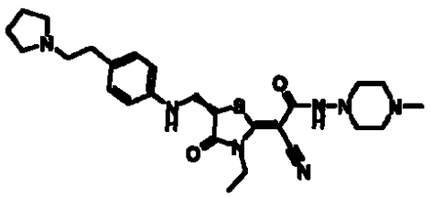
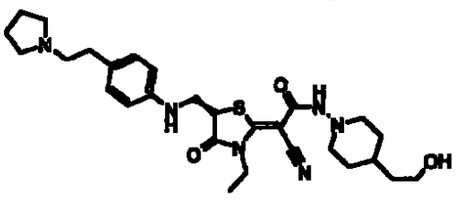
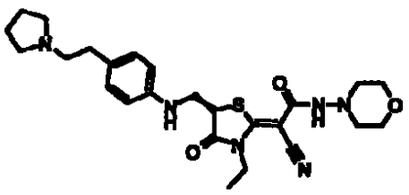
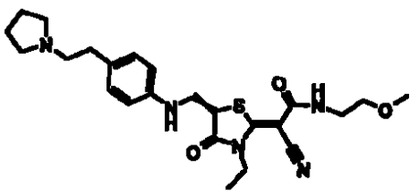
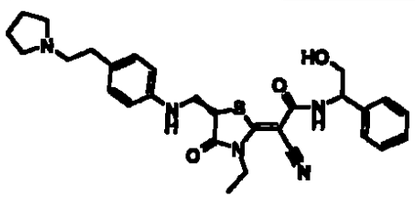
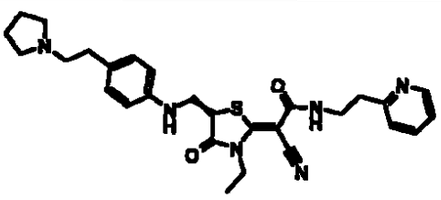
| | |
|---|---|
| 901 |  |
| 902 |  |
| 903 |  |
| 904 |  |
| 905 |  |
| 906 |  |

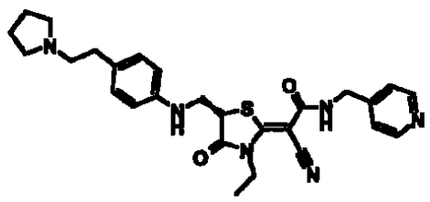
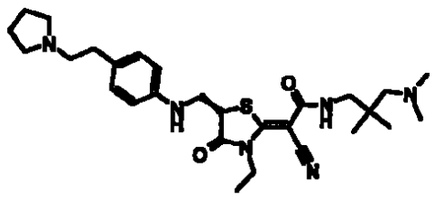
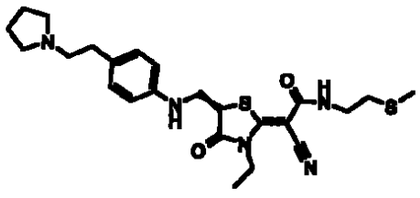
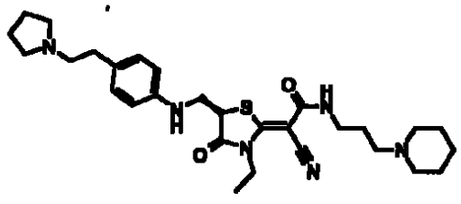
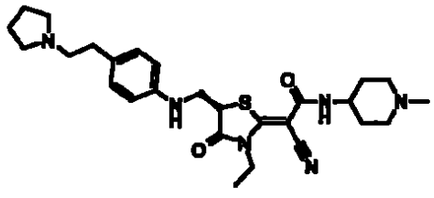
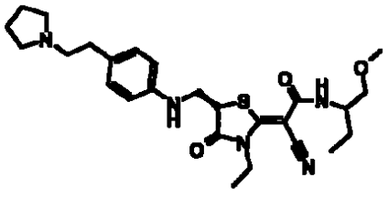
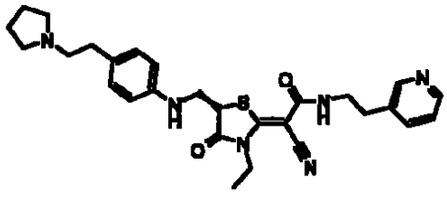
| | |
|---|---|
| 907 |  |
| 908 |  |
| 909 |  |
| 910 |  |
| 911 |  |
| 912 |  |

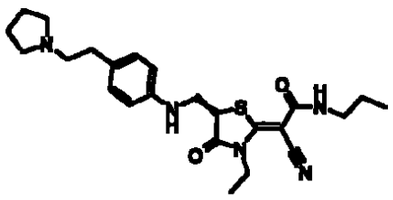
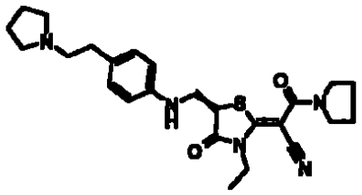
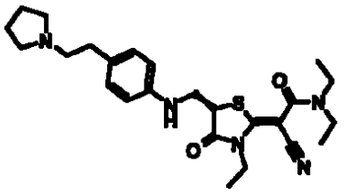
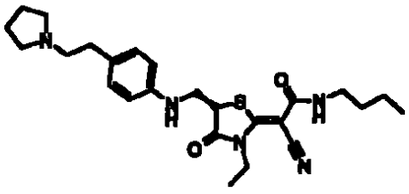
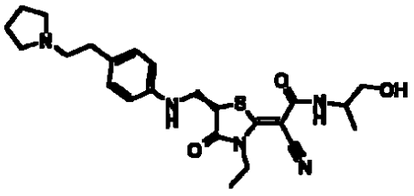
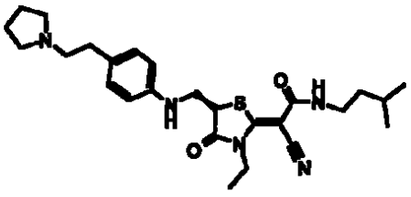
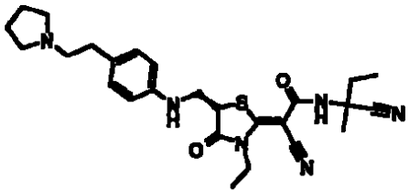
| | |
|---|---|
| 913 |  |
| 914 |  |
| 915 |  |
| 916 |  |
| 917 |  |
| 918 |  |

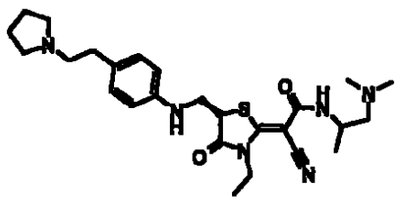
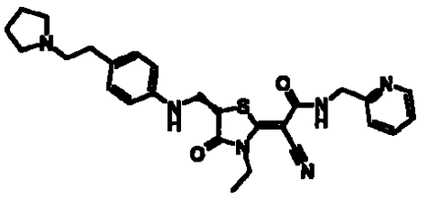
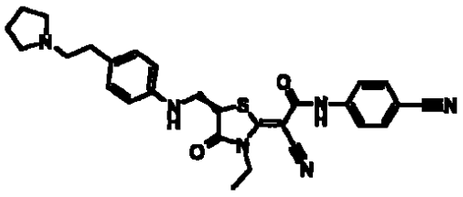
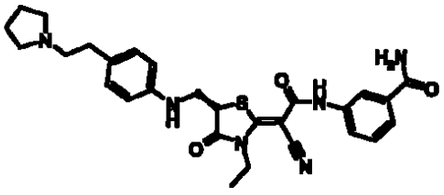
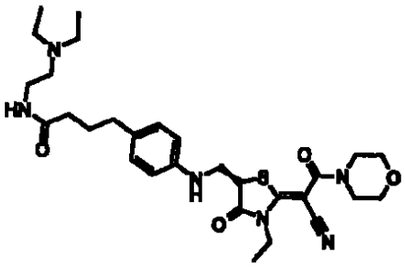
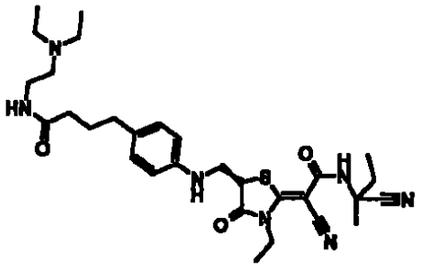
| | |
|---|---|
| 919 |  |
| 920 |  |
| 921 |  |
| 922 |  |
| 923 |  |
| 924 |  |
| 925 |  |

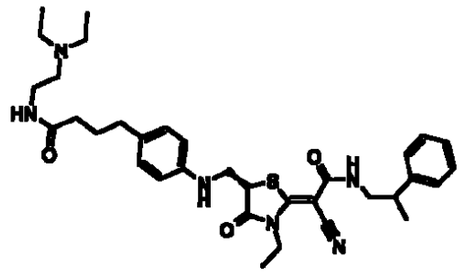
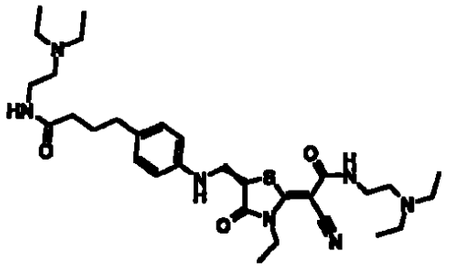
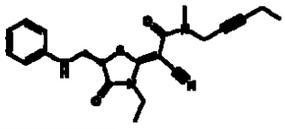
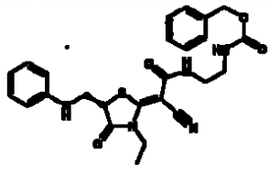
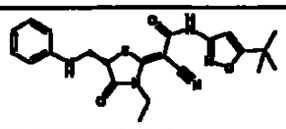
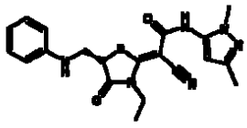
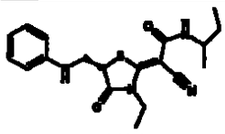
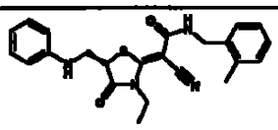
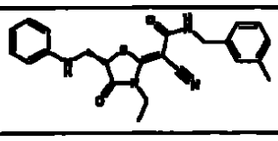
| | |
|---|---|
| 926 |  |
| 927 |  |
| 928 |  |
| 929 |  |
| 930 |  |
| 931 |  |
| 932 |  |

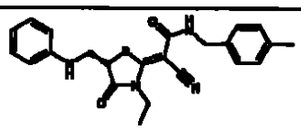
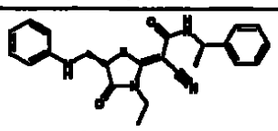
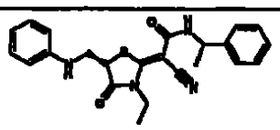
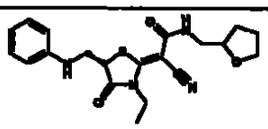
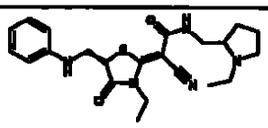
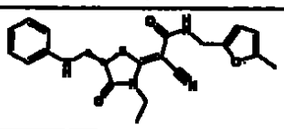
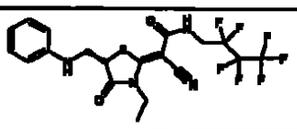
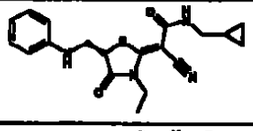
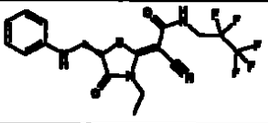
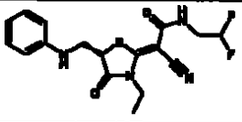
| | |
|---|---|
| 933 |  |
| 934 |  |
| 935 |  |
| 936 |  |
| 937 |  |
| 938 |  |
| 939 |  |

| | |
|---|---|
| 940 |  |
| 941 |  |
| 942 |  |
| 943 |  |
| 944 |  |
| 945 |  |
| 946 |  |

| | |
|---|---|
| 947 |  |
| 948 |  |
| 949 |  |
| 950 |  |
| 951 |  |
| 952 |  |
| 953 |  |

| | |
|---|---|
| 954 |  |
| 955 |  |
| 956 |  |
| 957 |  |
| 958 |  |
| 959 |  |

| | |
|---|---|
| 960 |  |
| 961 |  |
| 962 |  |
| 963 |  |
| 964 |  |
| 965 |  |
| 968 |  |
| 967 |  |
| 968 |  |

| | |
|---|---|
| 969 |  |
| 970 |  |
| 971 |  |
| 972 |  |
| 973 |  |
| 974 |  |
| 975 |  |
| 976 |  |
| 977 |  |
| 978 |  |

**Beispiel 1**

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.

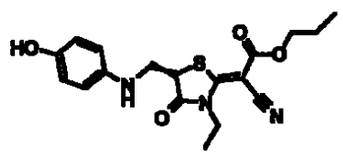
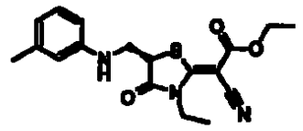
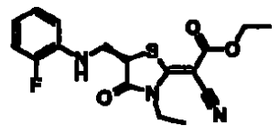
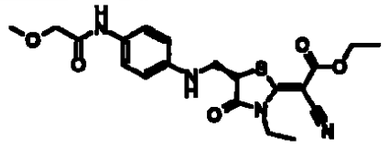
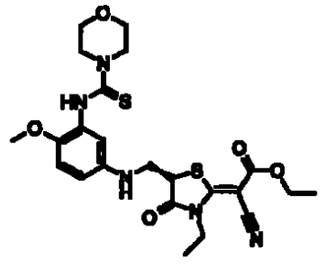
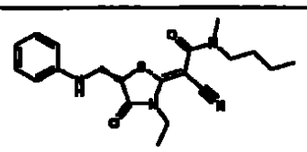
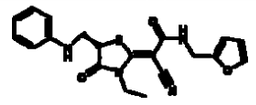
10 ng (rekombinant hergestelltes, gereinigtes) PLK Enzym wird für 90 min bei Raumtemperatur mit biotinyliertem Casein und 33P-□-ATP als Substrat in einem Volumen von 15 µl in 384well Greiner Small Volume Microtiterplatten inkubiert (Endkonzetrationen im Puffer: 660 ng/ml PLK; 0.7 µM Casein, 0.5 µM ATP 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 des PLK Enzym-Assay sind in der nachfolgenden Tabelle 1 aufgeführt:

Tabelle 1:

| Beispiel Nr. | Struktur | PLK IC50 [nM] |
|---|---|---|
| 25 |  | 36 |
| 7 |  | 46 |
| 36 |  | 160 |
| 19 |  | 500 |
| 56 |  | 810 |
| 234 |  | 950 |
| 223 |  | 3100 |

Die Ergebnisse von weiteren PLK-Enzym-Assays und des Proliferationsassays sind in der nachfolgenden Tabellen 2 und 3 aufgeführt:

Tabelle 2: Amide

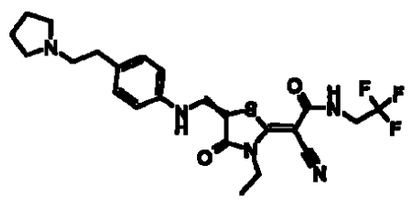
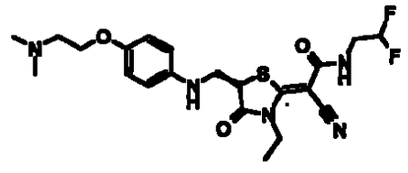
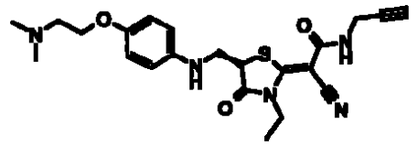
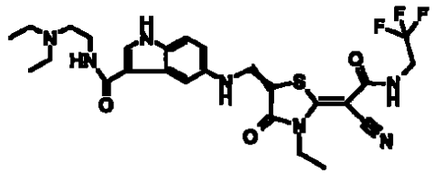
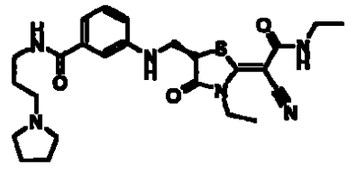
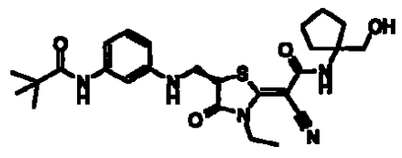
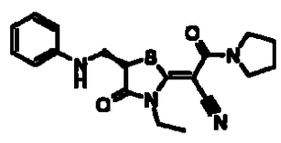
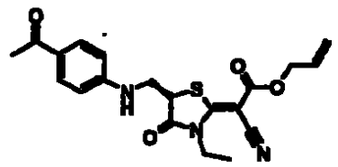
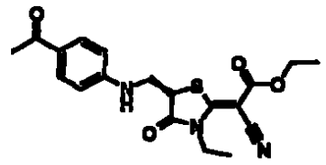
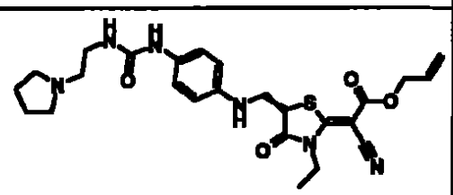
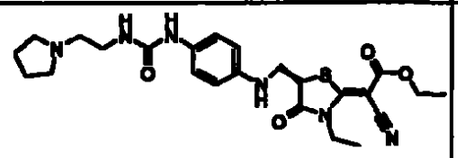
| Beispiel-Nr. | Struktur | Inhibition Plk-1 IC50 [nM] | Inhibition der Tumorzell-Proliferation (MaTu) IC50 [µM] |
|---|---|---|---|
| 527 |  | 100 | 2,8 |
| 310 |  | 74 | 5,6 |
| 307 |  | 71 | 1,7 |
| 330 |  | 41 | 1,2 |
| 169 |  | 345 | 3,55 |
| 192 |  | 190 | 9,7 |
| 210 |  | 270 | 4,5 |

Tabelle 3: Ester

| Beispiel-Nr. | Struktur | Inhibition Plk-1 IC50 [nM] | Inhibition der Tumorzell-Proliferation (MaTu) IC50 [µM] |
|---|---|---|---|
| 133 |  | 34 | 1,4 |
| 132 |  | 81 | 3,1 |
| 47 |  | 23 | 1,1 |
| 74 |  | 37 | 3,3 |

Die Tabellen 1 bis 3 zeigen, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen PLK im nanomolaren Bereich inhibieren.

**Beschreibung der Figur**

Fig. 1 zeigt die Funktion von Plk –1

Darin bedeuten:

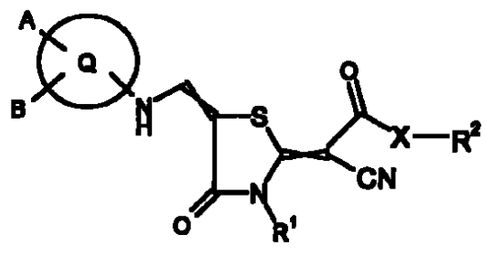
1. Eintritt in die Mitose: Plk –1 aktiviert CDC25 C. Dies führt zur Aktivierung des CDK/Cyclin B-Komplexes und überführt die Zelle von G2 zum M-Status.

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 Polyubiquitinillerung von spezifischen Substraten wie z.B. Cyclin B. Eine derartige Ubiquitinillerung 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

Q für Aryl oder Heteroaryl steht,

A und B unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Amino oder Nitro stehen

oder

für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, $C_3$-$C_8$-Heterocycloalkyl oder mit der Gruppe $-NR^3R^4$ oder $-CO(NR^3)$-M substituiertes $C_1$-$C_3$-Alkyl oder $C_1$-$C_8$-Alkoxy stehen, wobei das Heterocycloalkyl selbst gegebenenfalls durch ein oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder $-SO_2$-Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und/oder der Ring selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit $C_1$-$C_8$-Alkyl, $C_3$-$C_8$-Cycloalkyl, $C_1$-$C_8$-Hydroxyalkyl oder mit der Gruppe $-NR^3R^4$ substituiert sein kann,

oder

für $-NR^3(CO)$-L, $-NR^3(CO)-NR^3$-L, $-COR^6$, $-CO(NR^3)$-M, -

$NR^3(CS)NR^3R^4$, $-NR^3SO_2-M$, $-SO_2-NR^3R^4$ oder $-SO_2(NR^3)-M$ stehen,

L für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit $C_1$-$C_6$-Hydroxyalkoxy, $C_1$-$C_6$-Alkoxyalkoxy, $C_3$-$C_6$-Heterocycloalkyl oder mit der Gruppe $-NR^3R^4$, substituiertes $C_1$-$C_6$-Alkyl oder Heteroaryl, wobei das Heterocycloalkyl selbst gegebenenfalls durch ein oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder $–SO_2$- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und/oder der Ring selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit $C_1$-$C_6$-Alkyl, $C_3$-$C_6$-Cycloalkyl, $C_1$-$C_6$-Hydroxyalkyl oder mit der Gruppe $-NR^3R^4$ substituiert sein kann, steht,

M für gegebenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit der Gruppe $-NR^3R^4$ oder $C_3$-$C_6$-Heterocycloalkyl substituiertes $C_1$-$C_6$-Alkyl steht,

X für -NH- oder $–NR^5$- steht,

$R^1$ für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen substituiertes $C_1$-$C_4$-Alkyl, $C_3$-Cycloalkyl, Allyl oder Propargyl steht,

$R^2$ für Wasserstoff steht oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, Cyano, $C_1$-$C_6$-Alkyl, $C_1$-$C_6$-Alkoxy, $C_1$-$C_6$-Hydroxyalkyl, $C_3$-$C_6$-Cycloalkyl, $C_3$-$C_6$-Heterocycloalkyl, $C_1$-$C_6$-Alkinyl, Aryl, Aryloxy, Heteroaryl oder mit der Gruppe $–S-C_1$-$C_6$-Alkyl, $-COR^6$, $-NR^3R^4$, $-NR^3(CO)$-L oder $-NR^3COOR^7$ substituiertes $C_1$-$C_6$-Alkyl, $C_1$-$C_6$-Alkoxy, $C_1$-$C_6$-Alkenyl, $C_1$-$C_6$-Alkinyl, $C_3$-$C_6$-Cycloalkyl, $C_3$-$C_6$-Heterocycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl steht,
wobei das Heterocycloalkyl selbst gegebenenfalls durch ein oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder $–SO_2$- Gruppen im Ring

unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können
und wobei Aryl, Heteroaryl, $C_3$-$C_8$-Cycloalkyl- und/oder der $C_3$-$C_8$-Heterocycloalkylring jeweils selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Halogen, Hydroxy, $C_1$-$C_6$-Alkyl, $C_1$-$C_6$-Hydroxyalkyl, gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen substituiertem $C_1$-$C_6$-Alkoxy, $C_3$-$C_6$-Cycloalkyl, $C_3$-$C_6$-Heterocycloalkyl, Aryl, Benzyl oder Heteroaryl substituiert sein können,
oder
für die Gruppe $-NR^3R^4$, $-NR^3(CO)$-L, $-NR^3(CS)NR^3R^4$ steht,
oder

$R^2$ und $R^5$ gemeinsam einen $C_3$-$C_8$-Heterocycloalkylring bilden, der mindestens einmal durch Stickstoff unterbrochen ist und gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Sauerstoff oder Schwefel unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder $–SO_2$- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können
und/oder der Ring selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Halogen, Hydroxy, $C_1$-$C_6$-Alkyl, $C_3$-$C_6$-Cycloalkyl, $C_1$-$C_6$-Hydroxyalkyl, $C_1$-$C_6$-Alkoxyalkyl oder mit der Gruppe $-NR^3R^4$ oder $–COR^6$ substituiert sein kann und/oder mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, $C_1$-$C_6$-Alkoxy oder mit der Gruppe $–COR^6$ substituiertem Aryl oder Heteroaryl substituiert sein kann,

$R^3$ und $R^4$ unabhängig voneinander für Wasserstoff stehen oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, $C_3$-$C_6$-Heterocycloalkyl, $C_1$-$C_6$-Hydroxyalkoxy oder mit der Gruppe $-NR^3R^4$ substituiertes $C_1$-$C_6$-Alkyl, $C_1$-$C_6$-Alkoxy, $–CO$-$C_1$-$C_6$-Alkyl oder Aryl stehen, wobei das Heterocycloalkyl selbst gegebenenfalls durch ein oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome

| | | |
|---|---|---|
| | | unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder –$SO_2$- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und wobei der $C_3$-$C_8$-Heterocycloalkylring selbst jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Halogen, $C_1$-$C_6$-Alkyl, $C_1$-$C_6$-Hydroxyalkyl, $C_1$-$C_6$-Alkoxy, $C_3$-$C_6$-Cycloalkyl, oder mit der Gruppe -$NR^3R^4$ oder –CO-$NR^3R^4$ substituiert sein kann, |
| | | oder |
| | $R^3$ und $R^4$ | gemeinsam einen $C_3$-$C_8$-Heterocycloalkylring bilden, der mindestens einmal durch Stickstoff unterbrochen ist und gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Sauerstoff oder Schwefel unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder –$SO_2$- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und/oder der Heterocycloalkylring selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit $C_1$-$C_6$-Alkyl, $C_3$-$C_6$-Cycloalkyl, $C_1$-$C_6$-Hydroxyalkyl, $C_1$-$C_6$-Alkoxyalkyl, Cyano, Hydroxy oder mit der Gruppe -$NR^3R^4$ substituiert sein kann, |
| | $R^5$ | für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, Cyano, $C_1$-$C_6$-Alkoxy, $C_3$-$C_6$-Cycloalkyl, $C_3$-$C_6$-Heterocycloalkyl, oder mit der Gruppe -$NR^3R^4$ substituiertes $C_1$-$C_6$-Alkyl, $C_1$-$C_6$-Alkenyl, $C_1$-$C_6$-Alkinyl steht, wobei das Heterocycloalkyl selbst gegebenenfalls durch ein oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder –$SO_2$- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und wobei der $C_3$-$C_8$-Heterocycloalkylring selbst jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Halogen, $C_1$-$C_6$-Alkyl, $C_1$-$C_6$-Hydroxyalkyl, $C_1$-$C_6$- |

Alkoxy, $C_3$–$C_8$-Cycloalkyl, oder mit der Gruppe $-NR^3R^4$ oder $-CO-NR^3R^4$ substituiert sein kann,

$R^6$ für Hydroxy, $C_1$-$C_8$-Alkyl, $C_1$-$C_8$-Alkoxy oder die Gruppe $-NR^3R^4$ steht,

$R^7$ für $-(CH_2)_n$-Aryl oder $-(CH_2)_n$-Heteroaryl und

n für 1 - 6 steht,

bedeuten, sowie deren Stereoisomere, Diastereomere, Enantiomere und Salze, mit der Vorgabe, dass folgende Verbindungen nicht unter die allgemeine Formel (I) fallen:

{2-Cyano-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-phenylamino-meth-(E/Z)-yliden]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-yliden]-acetylamino}-acetic acid methyl ester,

2-Cyano-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-phenylamino-meth-(E/Z)-yliden]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-yliden]-N-pyridin-3-ylmethyl-acetamide,

2-Cyano-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-phenylamino-meth-(E/Z)-yliden]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-yliden]-N-(3-imidazol-1-yl-propyl)-acetamide,

2-Cyano-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-phenylamino-meth-(E/Z)-yliden]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-yliden]-N-(4-fluoro-benzyl)-acetamide,

2-Cyano-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-phenylamino-meth-(E/Z)-yliden]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-yliden]-N-(3-morpholin-4-yl-propyl)-acetamide,

2-Cyano-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-phenylamino-meth-(E/Z)-yliden]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-yliden]-N-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-acetamide,

2-Cyano-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-phenylamino-meth-(E/Z)-yliden]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-yliden]-N-[3-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-propyl]-acetamide,

2-Cyano-N-cyclohexyl-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-phenylamino-meth-(E/Z)-yliden]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-yliden]-acetamide,

4-[2-Cyano-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-phenylamino-meth-(E/Z)-yliden]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-yliden]-acetylamino]-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester,

2-Cyano-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-phenylamino-meth-(E/Z)-yliden]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-yliden]-N-(3-hydroxy-propyl)-acetamide,

2-Cyano-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-phenylamino-meth-(E/Z)-yliden]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-yliden]-N-(4-methoxy-benzyl)-acetamide,

2-Cyano-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-phenylamino-meth-(E/Z)-yliden]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-yliden]-N-[2-(4-hydroxy-phenyl)-ethyl]-acetamide,

N-Allyl-2-cyano-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-phenylamino-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide,
2-Cyano-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-phenylamino-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-(2-hydroxy-ethyl)-acetamide,
2-Cyano-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-phenylamino-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-(4-hydroxy-butyl)-acetamide,
2-Cyano-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-phenylamino-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-(6-hydroxy-hexyl)-acetamide,
2-Cyano-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-phenylamino-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide,
2-Cyano-N-ethyl-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-phenylamino-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide,
2-Cyano-2-[3-ethyl-5-[1-(4-methoxy-phenylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N,N-dimethyl-acetamide,
2-Cyano-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-phenylamino-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N,N-dimethyl-acetamide,
6-[[2-[1-Cyano-1-dimethylcarbamoyl-meth-(E oder Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5-(E/Z))-ylidenemethyl]-amino]-naphthalene-2-carboxylic acid,
4-[[2-[1-Cyano-1-dimethylcarbamoyl-meth-(E oder Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5-(E/Z))-ylidenemethyl]-amino]-benzoic acid,
2-Cyano-2-[3-ethyl-5-[1-(4-hydroxy-phenylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N,N-dimethyl-acetamide,
4-[[2-[1-Cyano-1-dimethylcarbamoyl-meth-(E oder Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5-(E/Z))-ylidenemethyl]-amino]-benzamide,
2-Cyano-2-[3-ethyl-5-[1-(4-hydroxymethyl-phenylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N,N-dimethyl-acetamide.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß Anspruch 1, in der

| | |
|---|---|
| Q | für Phenyl, Naphthyl, Chinolinyl, Benzimidazolyl, Indolyl, Indazolyl, Thiazolyl, Imidazolyl oder Pyridyl steht, |
| A und B | unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Amino oder Nitro stehen<br>oder<br>für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden |

mit Halogen, Hydroxy, $C_3$-$C_8$-Heterocycloalkyl oder mit der Gruppe $-NR^3R^4$ oder $-CO(NR^3)$-M substituiertes $C_1$-$C_3$-Alkyl oder $C_1$-$C_8$-Alkoxy stehen, wobei das Heterocycloalkyl selbst gegebenenfalls durch ein oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder $-SO_2$-Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und/oder der Ring selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit $C_1$-$C_8$-Alkyl, $C_3$–$C_8$-Cycloalkyl, $C_1$-$C_8$-Hydroxyalkyl oder mit der Gruppe $-NR^3R^4$ substituiert sein kann,
oder
für $-NR^3(CO)$-L, $-NR^3(CO)-NR^3$-L, $-COR^5$, $-CO(NR^5)$-M, $-NR^3(CS)NR^3R^4$, $-NR^3SO_2$-M, $-SO_2-NR^3R^4$ oder $-SO_2(NR^5)$-M stehen,

L für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit $C_1$-$C_8$-Hydroxyalkoxy, $C_1$-$C_8$-Alkoxyalkoxy, $C_3$-$C_8$-Heterocycloalkyl oder mit der Gruppe $-NR^3R^4$, substituiertes $C_1$-$C_8$-Alkyl oder Heteroaryl, wobei das Heterocycloalkyl selbst gegebenenfalls durch ein oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder $-SO_2$-Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und/oder der Ring selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit $C_1$-$C_8$-Alkyl, $C_3$–$C_8$-Cycloalkyl, $C_1$-$C_8$-Hydroxyalkyl oder mit der Gruppe $-NR^3R^4$ substituiert sein kann, steht,

M für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit der Gruppe $-NR^3R^4$ oder $C_3$-$C_8$-Heterocycloalkyl substituiertes $C_1$-$C_8$-Alkyl steht,

X für –NH- oder $-NR^5$- steht,

| | |
|---|---|
| $R^1$ | für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen substituiertes $C_1$-$C_4$-Alkyl, $C_3$-Cycloalkyl, Allyl oder Propargyl steht, |
| $R^2$ | für Wasserstoff steht oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, Cyano, $C_1$-$C_6$-Alkyl, $C_1$-$C_6$-Alkoxy, $C_1$-$C_6$-Hydroxyalkyl, $C_3$-$C_6$-Cycloalkyl, $C_3$-$C_6$-Heterocycloalkyl, $C_1$-$C_6$-Alkinyl, Aryl, Aryloxy, Heteroaryl oder mit der Gruppe –S-$C_1$-$C_6$-Alkyl, -$COR^6$, -$NR^3R^4$, -$NR^3$(CO)-L oder -$NR^3COOR^7$ substituiertes $C_1$-$C_6$-Alkyl, $C_1$-$C_6$-Alkoxy, $C_1$-$C_6$-Alkenyl, $C_1$-$C_6$-Alkinyl, $C_3$-$C_6$-Cycloalkyl, $C_3$-$C_6$-Heterocycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl steht, wobei das Heterocycloalkyl selbst gegebenenfalls durch ein oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder –$SO_2$- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und wobei Aryl, Heteroaryl, $C_3$-$C_6$-Cycloalkyl- und/oder der $C_3$-$C_6$-Heterocycloalkylring jeweils selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Halogen, Hydroxy, $C_1$-$C_6$-Alkyl, $C_1$-$C_6$-Hydroxyalkyl, gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen substituiertem $C_1$-$C_6$-Alkoxy, $C_3$-$C_6$-Cycloalkyl, $C_3$-$C_6$-Heterocycloalkyl, Aryl, Benzyl oder Heteroaryl substituiert sein können, oder für die Gruppe -$NR^3R^4$, -$NR^3$(CO)-L, -$NR^3$(CS)$NR^3R^4$ steht, oder |
| $R^2$ und $R^5$ | gemeinsam einen $C_3$-$C_6$-Heterocycloalkylring bilden, der mindestens einmal durch Stickstoff unterbrochen ist und gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Sauerstoff oder Schwefel unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder –$SO_2$- Gruppen im Ring |

unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und/oder der Ring selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Halogen, Hydroxy, $C_1$-$C_6$-Alkyl, $C_3$-$C_6$-Cycloalkyl, $C_1$-$C_6$-Hydroxyalkyl, $C_1$-$C_6$-Alkoxyalkyl oder mit der Gruppe $-NR^3R^4$ oder $-COR^6$ substituiert sein kann und/oder mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, $C_1$-$C_6$-Alkoxy oder mit der Gruppe $-COR^6$ substituiertem Aryl oder Heteroaryl substituiert sein kann,

$R^3$ und $R^4$ unabhängig voneinander für Wasserstoff stehen oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, $C_3$-$C_6$-Heterocycloalkyl, $C_1$-$C_6$-Hydroxyalkoxy oder mit der Gruppe $-NR^3R^4$ substituiertes $C_1$-$C_6$-Alkyl, $C_1$-$C_6$-Alkoxy, $-CO$-$C_1$-$C_6$-Alkyl oder Aryl stehen, wobei das Heterocycloalkyl selbst gegebenenfalls durch ein oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere $-(CO)-$ oder $-SO_2-$ Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und wobei der $C_3$-$C_6$-Heterocycloalkylring selbst jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Halogen, $C_1$-$C_6$-Alkyl, $C_1$-$C_6$-Hydroxyalkyl, $C_1$-$C_6$-Alkoxy, $C_3$-$C_6$-Cycloalkyl, oder mit der Gruppe $-NR^3R^4$ oder $-CO$-$NR^3R^4$ substituiert sein kann,

oder

$R^3$ und $R^4$ gemeinsam einen $C_3$-$C_6$-Heterocycloalkylring bilden, der mindestens einmal durch Stickstoff unterbrochen ist und gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Sauerstoff oder Schwefel unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere $-(CO)-$ oder $-SO_2-$ Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können

160

und/oder der Heterocycloalkylring selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit $C_1$-$C_6$-Alkyl, $C_3$-$C_6$-Cycloalkyl, $C_1$-$C_6$-Hydroxyalkyl, $C_1$-$C_6$-Alkoxyalkyl, Cyano, Hydroxy oder mit der Gruppe $-NR^3R^4$ substituiert sein kann,

$R^5$ für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, Cyano, $C_1$-$C_6$-Alkoxy, $C_3$-$C_6$-Cycloalkyl, $C_3$-$C_6$-Heterocycloalkyl, oder mit der Gruppe $-NR^3R^4$ substituiertes $C_1$-$C_6$-Alkyl, $C_1$-$C_6$-Alkenyl, $C_1$-$C_6$-Alkinyl steht, wobei das Heterocycloalkyl selbst gegebenenfalls durch ein oder mehrere Stickstoff-, Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder $-SO_2$- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und wobei der $C_3$-$C_6$-Heterocycloalkylring selbst jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Halogen, $C_1$-$C_6$-Alkyl, $C_1$-$C_6$-Hydroxyalkyl, $C_1$-$C_6$-Alkoxy, $C_3$-$C_6$-Cycloalkyl, oder mit der Gruppe $-NR^3R^4$ oder $-CO-NR^3R^4$ substituiert sein kann,

$R^6$ für Hydroxy, $C_1$-$C_6$-Alkyl, $C_1$-$C_6$-Alkoxy oder die Gruppe $-NR^3R^4$ steht,

$R^7$ für $-(CH_2)_n$-Aryl oder $-(CH_2)_n$-Heteroaryl und

n für 1 - 6 steht,

bedeuten, sowie deren Solvate, Hydrate, Stereoisomere, Diastereomere, Enantiomere und Salze.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß Anspruch 1 oder 2, in der

Q für Phenyl, Naphthyl oder Indolyl steht,

A und B unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Amino oder Nitro stehen
oder
für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, $C_3$-$C_6$-Heterocycloalkyl oder mit der Gruppe $-NR^3R^4$ oder $-CO(NR^3)$-M substituiertes $C_1$-$C_3$-Alkyl

oder $C_1$-$C_6$-Alkoxy stehen, wobei das Heterocycloalkyl selbst gegebenenfalls durch ein oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder –$SO_2$- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und/oder der Ring selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit $C_1$-$C_6$-Alkyl, $C_3$–$C_6$-Cycloalkyl, $C_1$-$C_6$-Hydroxyalkyl oder mit der Gruppe -$NR^3R^4$ substituiert sein kann,
oder
für -$NR^3$(CO)-L, -$NR^3$(CO)-$NR^3$-L, -$COR^6$, –CO($NR^3$)-M, -$NR^3$(CS)$NR^3R^4$, -$NR^3SO_2$-M, -$SO_2$-$NR^3R^4$ oder – $SO_2$($NR^3$)-M stehen,

L für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit $C_1$-$C_6$-Hydroxyalkoxy, $C_1$-$C_6$-Alkoxyalkoxy, $C_3$-$C_6$-Heterocycloalkyl oder mit der Gruppe -$NR^3R^4$, substituiertes $C_1$-$C_6$-Alkyl oder Heteroaryl, wobei das Heterocycloalkyl selbst gegebenenfalls durch ein oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder –$SO_2$- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und/oder der Ring selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit $C_1$-$C_6$-Alkyl, $C_3$–$C_6$-Cycloalkyl, $C_1$-$C_6$-Hydroxyalkyl oder mit der Gruppe -$NR^3R^4$ substituiert sein kann, steht,

M für gegebenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit der Gruppe -$NR^3R^4$ oder $C_3$-$C_6$-Heterocycloalkyl substituiertes $C_1$-$C_6$-Alkyl steht,

X für -NH- oder –$NR^5$- steht,

$R^1$ für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen substituiertes $C_1$-$C_4$-Alkyl, $C_3$-Cycloalkyl, Allyl oder Propargyl steht,

| | |
|---|---|
| $R^2$ | für Wasserstoff steht oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, Cyano, $C_1$-$C_6$-Alkyl, $C_1$-$C_6$-Alkoxy, $C_1$-$C_6$-Hydroxyalkyl, $C_3$-$C_6$-Cycloalkyl, $C_3$-$C_6$-Heterocycloalkyl, $C_1$-$C_6$-Alkinyl, Aryl, Aryloxy, Heteroaryl oder mit der Gruppe –S-$C_1$-$C_6$-Alkyl, -$COR^6$, -$NR^3R^4$, -$NR^3$(CO)-L oder -$NR^3COOR^7$ substituiertes $C_1$-$C_6$-Alkyl, $C_1$-$C_6$-Alkoxy, $C_1$-$C_6$-Alkenyl, $C_1$-$C_6$-Alkinyl, $C_3$-$C_6$-Cycloalkyl, $C_3$-$C_6$-Heterocycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl steht, wobei das Heterocycloalkyl selbst gegebenenfalls durch ein oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder –$SO_2$- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und wobei Aryl, Heteroaryl, $C_3$-$C_6$-Cycloalkyl- und/oder der $C_3$-$C_6$-Heterocycloalkylring jeweils selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Halogen, Hydroxy, $C_1$-$C_6$-Alkyl, $C_1$-$C_6$-Hydroxyalkyl, gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen substituiertem $C_1$-$C_6$-Alkoxy, $C_3$-$C_6$-Cycloalkyl, $C_3$-$C_6$-Heterocycloalkyl, Aryl, Benzyl oder Heteroaryl substituiert sein können, oder für die Gruppe -$NR^3R^4$, -$NR^3$(CO)-L, -$NR^3$(CS)$NR^3R^4$ steht, |
| | oder |
| $R^2$ und $R^5$ | gemeinsam einen $C_3$–$C_6$-Heterocycloalkylring bilden, der mindestens einmal durch Stickstoff unterbrochen ist und gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Sauerstoff oder Schwefel unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder –$SO_2$- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und/oder der Ring selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Halogen, Hydroxy, $C_1$-$C_6$- |

Alkyl, $C_3$–$C_8$-Cycloalkyl, $C_1$-$C_8$-Hydroxyalkyl, $C_1$-$C_8$-Alkoxyalkyl oder mit der Gruppe $-NR^3R^4$ oder $-COR^5$ substituiert sein kann und/oder mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, $C_1$-$C_8$-Alkoxy oder mit der Gruppe $-COR^6$ substituiertem Aryl oder Heteroaryl substituiert sein kann,

$R^3$ und $R^4$ unabhängig voneinander für Wasserstoff stehen oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, $C_3$–$C_8$-Heterocycloalkyl, $C_1$-$C_8$-Hydroxyalkoxy oder mit der Gruppe $-NR^3R^4$ substituiertes $C_1$-$C_8$-Alkyl, $C_1$-$C_8$-Alkoxy, $-CO$-$C_1$-$C_8$-Alkyl oder Aryl stehen, wobei das Heterocycloalkyl selbst gegebenenfalls durch ein oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere $-(CO)-$ oder $-SO_2-$ Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und wobei der $C_3$-$C_8$-Heterocycloalkylring selbst jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Halogen, $C_1$-$C_8$-Alkyl, $C_1$-$C_8$-Hydroxyalkyl, $C_1$-$C_8$-Alkoxy, $C_3$–$C_8$-Cycloalkyl, oder mit der Gruppe $-NR^3R^4$ oder $-CO$-$NR^3R^4$ substituiert sein kann,

oder

$R^3$ und $R^4$ gemeinsam einen $C_3$–$C_8$-Heterocycloalkylring bilden, der mindestens einmal durch Stickstoff unterbrochen ist und gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Sauerstoff oder Schwefel unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere $-(CO)-$ oder $-SO_2-$ Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und/oder der Heterocycloalkylring selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit $C_1$-$C_8$-Alkyl, $C_3$–$C_8$-Cycloalkyl, $C_1$-$C_8$-Hydroxyalkyl, $C_1$-$C_8$-Alkoxyalkyl, Cyano, Hydroxy oder mit der Gruppe $-NR^3R^4$ substituiert sein kann,

| | | |
|---|---|---|
| | $R^6$ | für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, Cyano, $C_1$-$C_6$-Alkoxy, $C_3$-$C_8$-Cycloalkyl, $C_3$-$C_8$-Heterocycloalkyl, oder mit der Gruppe $-NR^3R^4$ substituiertes $C_1$-$C_8$-Alkyl, $C_1$-$C_8$-Alkenyl, $C_1$-$C_8$-Alkinyl steht, wobei das Heterocycloalkyl selbst gegebenenfalls durch ein oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder $–SO_2$- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und wobei der $C_3$-$C_8$-Heterocycloalkylring selbst jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Halogen, $C_1$-$C_8$-Alkyl, $C_1$-$C_8$-Hydroxyalkyl, $C_1$-$C_8$-Alkoxy, $C_3$-$C_8$-Cycloalkyl, oder mit der Gruppe $-NR^3R^4$ oder $–CO-NR^3R^4$ substituiert sein kann, |
| | $R^8$ | für Hydroxy, $C_1$-$C_8$-Alkyl, $C_1$-$C_8$-Alkoxy oder die Gruppe $-NR^3R^4$ steht, |
| | $R^7$ | für $–(CH_2)_n$-Aryl oder $–(CH_2)_n$-Heteroaryl und |
| | n | für 1 - 8 steht, |

bedeuten, sowie deren Solvate, Hydrate, Stereoisomere, Diastereomere, Enantiomere und Salze.

4. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der vorgenannten Ansprüche, in der

| | | |
|---|---|---|
| | Q | für Phenyl, Naphthyl oder Indolyl steht, |
| | A und B | unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Amino oder Nitro stehen<br>oder<br>für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl oder mit der Gruppe $–N(C_1$-$C_8$-Alkyl$)_2$ oder $–CO(NH)$-M substituiertes $C_1$-$C_3$-Alkyl oder $C_1$-$C_8$-Alkoxy stehen, wobei Pyrrolidinyl, Piperidinyl oder Piperazinyl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit $C_1$-$C_8$-Alkyl oder $C_1$-$C_8$-Hydroxyalkyl |

substituiert sein kann,
oder
für –CO(NH)-M, –CO(NCH$_3$)-M, -NH(CO)-L, -NH(CO)-NH-L,– $SO_2$(NH)-M oder – $SO_2$(NCH$_3$)-M stehen,

L für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit $C_1$-$C_6$-Hydroxyalkoxy, $C_1$-$C_6$-Alkoxyalkoxy, Pyrrolidinyl, Piperazinyl oder mit der Gruppe -N($C_1$-$C_6$-Alkyl)$_2$ substituiertes $C_1$-$C_6$-Alkyl oder Pyridyl, wobei das Pyrrolidinyl oder Piperazinyl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit $C_1$-$C_6$-Alkyl substituiert sein kann, steht,

M für gegebenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit der Gruppe -N($C_1$-$C_6$-Alkyl)$_2$ oder Pyrrolidinyl substituiertes $C_1$-$C_6$-Alkyl steht,

X für -NH- oder –NR$^6$- steht,

$R^1$ für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen substituiertes $C_1$-$C_4$-Alkyl steht,

$R^2$ für Wasserstoff steht oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, Cyano, $C_1$-$C_6$-Alkyl, $C_1$-$C_6$-Alkoxy, $C_1$-$C_6$-Hydroxyalkyl, $C_3$-$C_6$-Cycloalkyl, Tetrahydrofuranyl, Pyrrolidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Phenyl, Phenoxy, Biphenyl, Naphthyl, Thienyl, Furanyl, Tetrazolyl, Pyridyl oder mit der Gruppe –S-$C_1$-$C_6$-Alkyl, –$CONH_2$, -COO-$C_1$-$C_6$-Alkyl, -N($C_1$-$C_6$-Alkyl)$_2$, -N($C_1$-$C_6$-Alkyl)Phenyl, -NH(CO)-L substituiertes $C_1$-$C_6$-Alkyl, $C_1$-$C_6$-Alkenyl, $C_1$-$C_6$-Alkinyl, $C_3$-$C_6$-Cycloalkyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Phenyl, Tetralinyl oder Indolyl steht,
wobei Phenyl, Furanyl, $C_3$-$C_6$-Cycloalkyl, Piperidinyl oder Piperazinyl jeweils selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit $C_1$-$C_6$-Alkyl, $C_1$-$C_6$-Alkoxy, Cyano, Halogen, Hydroxy, Phenyl, Benzyl, Morpholinyl substituiert sein können und das $C_1$-$C_6$-Alkyl oder $C_1$-$C_6$-Alkoxy selbst gegebenenfalls ein oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen substituiert sein kann,
oder

für die Gruppe $-N(C_1-C_6-Alkyl)_2$, $-NH(CO)-L$, $-NCH_3(CS)NHCH_3$ steht,

oder

$R^2$ und $R^5$ gemeinsam Aziridinyl, Azetidinyl, Morpholinyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl oder Piperazinyl bilden, wobei Aziridinyl, Azetidinyl, Morpholinyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl oder Piperazinyl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, $C_1-C_6$-Alkyl, $C_1-C_6$-Hydroxyalkyl, $C_1-C_6$-Alkoxyalkyl oder mit der Gruppe $-CONH_2$, $-CO-C_1-C_6$-Alkyl oder $-COO-C_1-C_6$-Alkyl substituiert sein kann und/oder mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen oder $C_1-C_6$-Alkoxy substituiertem Phenyl, Benzyl oder Pyridyl substituiert sein kann, und

$R^5$ für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit $C_1-C_6$-Alkoxy substituiertes $C_1-C_6$-Alkyl oder $C_1-C_6$-Alkenyl steht,

bedeuten, sowie deren Solvate, Hydrate, Stereoisomere, Diastereomere, Enantiomere und Salze.

5. Verbindungen der allgemeinen Formel (I), gemäß den vorgenannten Ansprüchen, in der

Q für Phenyl, Naphthyl oder Indolyl steht,

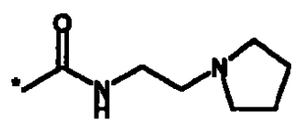
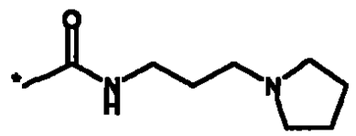
A und B unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Amino oder Nitro stehen

oder

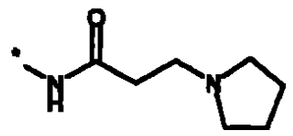
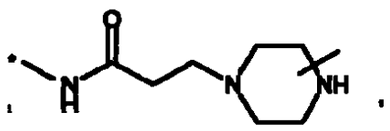
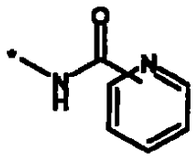
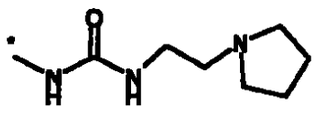
für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl oder mit der Gruppe $-N(CH_3)_2$ oder $-CO(NH)-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$ substituiertes $C_1-C_3$-Alkyl oder $C_1-C_3$-Alkoxy stehen, wobei Pyrrolidinyl, Piperidinyl oder Piperazinyl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit $C_1-C_3$-Alkyl oder $C_1-C_3$-Hydroxyalkyl substituiert sein kann,

oder

für die Gruppe -CO-NH-$(CH_2)_2$-$N(CH_3)_2$, -CO-NH-$(CH_2)_2$-$N(C_2H_5)_2$, -CO-$N(CH_3)$-$(CH_2)_2$-$N(CH_3)_2$,

-NH(CO)-$C(CH_3)_3$, -NH(CO)-$(CH_2)$-$O(CH_2)_2$-$OCH_3$, -NH(CO)-$(CH_2)_2$-$N(C_2H_5)_2$,

oder -SO2-NH-$(CH_2)_2$-$N(CH_3)_2$ oder -$SO_2$-$N(CH_3)$-$(CH_2)_2$-$N(CH_3)_2$ stehen,

X für -NH- oder –$NR^6$- steht,

$R^1$ für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen substituiertes $C_1$-$C_3$-Alkyl steht,

$R^2$ für Wasserstoff oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, Cyano, $C_1$-$C_6$-Alkyl, $C_1$-$C_6$-Hydroxyalkyl, Methoxy, $C_3$-$C_6$-Cycloalkyl, Tetrahydrofuranyl, Pyrrolidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Phenyl, Phenyoxy, Biphenyl, Naphtyl, Thienyl, Furanyl, Tetrazolyl oder Pyridyl oder mit der Gruppe –S-$CH_3$, -$COOCH_3$, -$COOC_2H_5$, –CO-$NH_2$, –$OCF_3$, -$N(CH_3)$-Phenyl, -$N(C_1$-$C_4$-Alkyl$)_2$, -NH(CO)-$CH_3$ substitu-iertes $C_1$-$C_6$-Alkyl, $C_1$-$C_4$-Alkenyl, $C_1$-$C_4$-Alkinyl, $C_3$-$C_6$-Cycloalkyl, Piperidinyl, Phenyl, Pyrrolidinyl, Indolyl oder Tetralinyl steht, wobei Phenyl, Furanyl, $C_3$-$C_6$-Cycloalkyl,

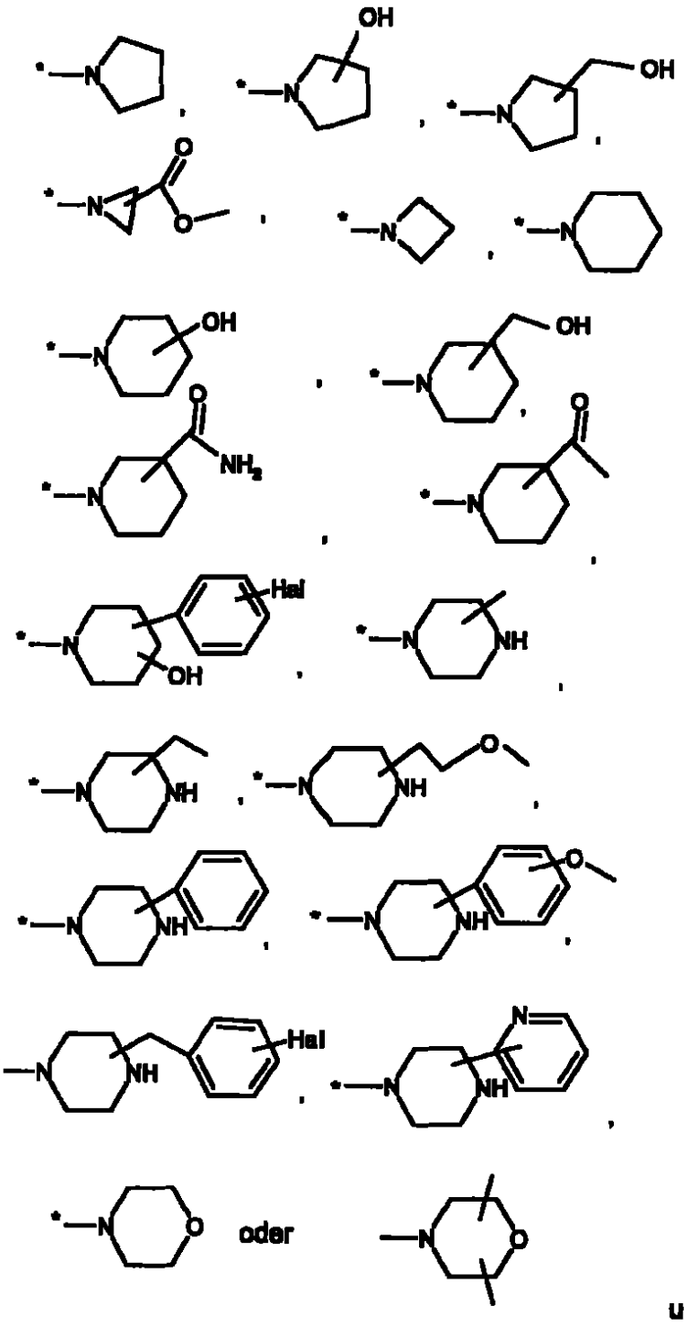
Piperidinyl oder Piperazinyl gegebenenfalls jeweils selbst ein oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Halogen, Hydroxy, $C_1$-$C_3$-Alkyl, $C_1$-$C_3$-Hydroxyalkyl, Methoxy, Morpholinyl Phenyl oder Benzyl substituiert sein können,

oder

für die Gruppe $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_3)(CS)NHCH_3$, $-NH(CO)-CH_3$, -NH(CO)-Pyridyl, -NH(CO)-Pyridinyl steht,

oder

$R^2$ und $R^5$ gemeinsam einen der folgenden Ringe bilden



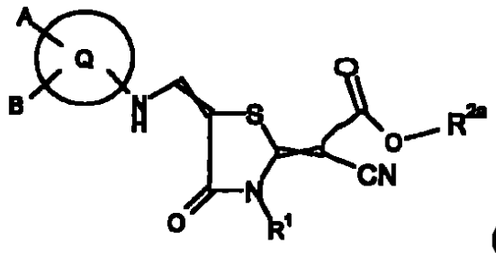
und

$R^6$ für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit $C_1$-$C_6$-Alkoxy substituiertes $C_1$-$C_3$-Alkyl oder $C_1$-$C_3$-Alkenyl steht,

bedeuten, sowie deren Solvate, Hydrate, Stereoisomere, Diastereomere, Enantiomere und Salze.

165

8. Verbindungen der allgemeinen Formel IA



(IA)

In der

Q für Aryl oder Heteroaryl steht,

A und B unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Amino oder Nitro stehen
oder
für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, $C_3$-$C_6$-Heterocycloalkyl oder mit der Gruppe $-NR^3R^4$ oder $-CO(NR^3)$-M substituiertes $C_1$-$C_3$-Alkyl oder $C_1$-$C_6$-Alkoxy stehen, wobei das Heterocycloalkyl selbst gegebenenfalls durch ein oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder $-SO_2$-Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und/oder der Ring selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit $C_1$-$C_6$-Alkyl, $C_3$-$C_6$-Cycloalkyl, $C_1$-$C_6$-Hydroxyalkyl oder mit der Gruppe $-NR^3R^4$ substituiert sein kann,
oder
für $-NR^3(CO)$-L, $-NR^3(CO)-NR^3$-L, $-COR^6$, $-CO(NR^3)$-M, $-NR^3(CS)NR^3R^4$, $-NR^3SO_2$-M, $-SO_2-NR^3R^4$ oder $-SO_2(NR^3)$-M stehen,

L für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit $C_1$-$C_6$-Hydroxyalkoxy, $C_1$-$C_6$-Alkoxyalkoxy, $C_3$-$C_6$-Heterocycloalkyl oder mit der Gruppe $-NR^3R^4$, substituiertes $C_1$-$C_6$-Alkyl oder Heteroaryl, wobei das Heterocycloalkyl selbst

gegebenenfalls durch ein oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder –$SO_2$- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und/oder der Ring selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit $C_1$-$C_6$-Alkyl, $C_3$-$C_6$-Cycloalkyl, $C_1$-$C_6$-Hydroxyalkyl oder mit der Gruppe -$NR^3R^4$ substituiert sein kann, steht,

M für gegebenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit der Gruppe -$NR^3R^4$ oder $C_3$-$C_6$-Heterocycloalkyl substituiertes $C_1$-$C_6$-Alkyl steht,

$R^1$ für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen substituiertes $C_1$-$C_4$-Alkyl, $C_3$-Cycloalkyl, Allyl oder Propargyl steht,

$R^{2a}$ für Allyl oder Propargyl steht,

$R^3$ und $R^4$ unabhängig voneinander für Wasserstoff stehen oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, $C_3$-$C_6$-Heterocycloalkyl, $C_1$-$C_6$-Hydroxyalkoxy oder mit der Gruppe -$NR^3R^4$ substituiertes $C_1$-$C_6$-Alkyl, $C_1$-$C_6$-Alkoxy, –CO-$C_1$-$C_6$-Alkyl oder Aryl stehen, wobei das Heterocycloalkyl selbst gegebenenfalls durch ein oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder –$SO_2$- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und wobei der $C_3$-$C_6$-Heterocycloalkylring selbst jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Halogen, $C_1$-$C_6$-Alkyl, $C_1$-$C_6$-Hydroxyalkyl, $C_1$-$C_6$-Alkoxy, $C_3$-$C_6$-Cycloalkyl, oder mit der Gruppe -$NR^3R^4$ oder –CO-$NR^3R^4$ substituiert sein kann,

oder

| | | |
|---|---|---|
| | $R^3$ und $R^4$ | gemeinsam einen $C_3$–$C_8$-Heterocycloalkylring bilden, der mindestens einmal durch Stickstoff unterbrochen ist und gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Sauerstoff oder Schwefel unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder –$SO_2$- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und/oder der Heterocycloalkylring selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit $C_1$-$C_6$-Alkyl, $C_3$–$C_6$-Cycloalkyl, $C_1$-$C_6$-Hydroxyalkyl, $C_1$-$C_6$-Alkoxyalkyl, Cyano, Hydroxy oder mit der Gruppe $-NR^3R^4$ substituiert sein kann, und |
| | $R^6$ | für Hydroxy, $C_1$-$C_6$-Alkyl, $C_1$-$C_6$-Alkoxy oder die Gruppe $-NR^3R^4$ steht, |

bedeuten, sowie deren Solvate, Hydrate, Stereoisomere, Diastereomere, Enantiomere und Salze.

7. Verbindungen der allgemeinen Formel IA, gemäß Anspruch 6, in der

| | | |
|---|---|---|
| | Q | für Phenyl, Chinolinyl, Indolyl oder Naphthyl steht, |
| | A und B | unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Halogen stehen oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy oder mit der Gruppe $–NC_1$-$C_6$-Alkyl)$_2$ oder –CO(NH)-M substituiertes $C_1$-$C_3$-Alkyl oder $C_1$-$C_6$-Alkoxy stehen oder für -NH(CO)-L, -NH(CO)-NH-L, $-COR^6$, –CO(NH)-M, –$CO(NCH_3)$-M, – $SO_2$(NH)-M oder – $SO_2(NCH_3)$-M stehen, |
| | L | für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Pyrrolidinyl substituiertes $C_1$-$C_6$-Alkyl steht, |
| | M | für gegebenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit der Gruppe $–N(C_1$-$C_6$-Alkyl)$_2$ oder Pyrrolidinyl substituiertes $C_1$-$C_6$-Alkyl steht, |
| | $R^1$ | für $C_1$-$C_3$-Alkyl steht, |
| | $R^{2a}$ | für Allyl oder Propargyl steht, |

$R^8$ für Hydroxy, $C_1$-$C_6$-Alkyl oder $C_1$-$C_6$-Alkoxy steht,

bedeuten, sowie deren Solvate, Hydrate, Stereoisomere, Diastereomere, Enantiomere und Salze.

8. Verbindungen der folgenden Formeln, sowie deren Solvate, Hydrate, Stereoisomere, Diastereomere, Enantiomere und Salze:
(E oder Z )-Cyano-(3-ethyl-5-(E/Z)-{[4-(2-morpholin-4-yl-ethanesulfonylamino)-phenylamino]-methylene}-4-oxo-thiazolidin-2-yliden)-acetic acid ethyl ester,
(E oder Z)-Cyano-[3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-({4-[(pyrrolidine-1-carbonyl)-amino]-phenylamino}-methylene)-thiazolidin-2-yliden]-acetic acid ethyl ester,
(E oder Z)-Cyano-(3-ethyl-5-(E/Z-({4-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propionylamino]-phenylamino}-methylen)-4-oxo-thiazolidin-2-yliden)-essigsäureallylester,
(E oder Z)-Cyano-(3-ethyl-5-(E/Z-({4-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propionylamino]-phenylamino}-methylen)-4-oxo-thiazolidin-2-yliden)-essigsäurebenzylester,
(E oder Z)-Cyano-(3-ethyl-5-(E/Z) -{[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethylcarbamoyl)-phenylamino]-methylen}-4-oxo-thiazolidin-2-yliden)-essigsäureallylester,
(E oder Z )-Cyano-[3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-(p-tolylamino-methylene)-thiazolidin-2-yliden]-acetic acid ethyl ester,
(E oder Z )-Cyano-[3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-(m-tolylamino-methylene)-thiazolidin-2-yliden]-acetic acid ethyl ester,
(E oder Z )-Cyano-[3-ethyl-5-(E/Z)-[(3-nitro-phenylamino)-methylene]-4-oxo-thiazolidin-2-yliden}-acetic acid ethyl ester,
(E oder Z)-{5-(E/Z)-[(3-Chloro-phenylamino)-methylene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-2-yliden}-cyano-acetic acid ethyl ester,
5-[[2-((E oder Z )-Cyano-ethoxycarbonyl-methylene)-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-5-(E/Z)-ylidenemethyl]-amino]-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester,
(E oder Z )-Cyano-{3-ethyl-5-(E/Z)-[(2-methyl-1H-indol-5-ylamino)-methylene]-4-oxo-thiazolidin-2-yliclene}-acetic acid ethyl ester,
(E oder Z )-{5-(E/Z)-[(3-Carbamoyl-1H-indol-5-ylamino)-methylene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-2-yliden}-cyano-acetic acid ethyl ester,
(E oder Z )-Cyano-(3-ethyl-5-(E/Z)-{[3-(4-methyl-piperazine-1-carbonyl)-phenylamino]-methylene}-4-oxo-thiazolidin-2-yliden)-acetic acid ethyl ester,
(E oder Z )-Cyano-[3-ethyl-5-(E/Z)-({3-[2-(2-hydroxymethyl-pyrrolidin-1-yl)-ethanesulfonylamino]-phenylamino}-methylene)-4-oxo-thiazolidin-2-yliden]-

acetic acid ethyl ester,
(E oder Z )-Cyano-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-[[3-(2-piperidin-1-yl-ethanesulfonylamino)-phenylamino]-methylene]-thiazolidin-2-ylidene)-acetic acid ethyl ester,
(E oder Z )-Cyano-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-[[3-(2-pyrrolidin-1-yl-ethanesulfonylamino)-phenylamino]-methylene]-thiazolidin-2-ylidene)-acetic acid ethyl ester,
(E oder Z )-Cyano-(3-ethyl-5-(E/Z)-[[4-(3-methoxy-propionylamino)-phenylamino]-methylene]-4-oxo-thiazolidin-2-ylidene)-acetic acid ethyl ester,
(E oder Z )-Cyano-[3-ethyl-5-(E/Z)-({4-[2-(2-methoxy-ethoxy)-acetylamino]-phenylamino}-methylene)-4-oxo-thiazolidin-2-ylidene]-acetic acid ethyl ester,
(E oder Z )-Cyano-(3-ethyl-5-(E/Z)-[[4-(2-methoxy-acetylamino)-phenylamino]-methylene]-4-oxo-thiazolidin-2-ylidene)-acetic acid ethyl ester,
(E oder Z )-Cyano-(3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-[[4-(2-piperidin-1-yl-ethanesulfonylamino)-phenylamino]-methylene]-thiazolidin-2-ylidene)-acetic acid ethyl ester,
(E oder Z )-Cyano-[3-ethyl-5-(E/Z)-({4-[2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-ethanesulfonylamino]-phenylamino}-methylene)-4-oxo-thiazolidin-2-ylidene]-acetic acid ethyl ester,
(E oder Z )-Cyano-[3-ethyl-5-(E/Z)-[(4-methanesulfonylamino-phenylamino)-methylene]-4-oxo-thiazolidin-2-ylidene}-acetic acid ethyl ester ,
(E oder Z )-Cyano-[3-ethyl-5-(E/Z)-({4-[2-(2-hydroxymethyl-piperidin-1-yl)-ethanesulfonylamino]-phenylamino}-methylene)-4-oxo-thiazolidin-2-ylidene]-acetic acid ethyl ester,
(E oder Z )-Cyano-[3-ethyl-5-(E/Z)-({4-[2-(2-hydroxymethyl-pyrrolidin-1-yl)-ethanesulfonylamino]-phenylamino}-methylene)-4-oxo-thiazolidin-2-ylidene]-acetic acid ethyl ester,
(E oder Z )-Cyano-[3-ethyl-5-(E/Z)-[(4-hydroxy-phenylamino)-methylene]-4-oxo-thiazolidin-2-ylidene}-acetic acid propyl ester,
(E oder Z )-Cyano-[3-ethyl-5-(E/Z)-[(2-fluoro-4-hydroxy-phenylamino)-methylene]-4-oxo-thiazolidin-2-ylidene}-acetic acid ethyl ester,
(E oder Z )-[5-(E/Z)-[(3-Chloro-4-hydroxy-phenylamino)-methylene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-2-ylidene]-cyano-acetic acid ethyl ester,
(E oder Z )-Cyano-[3-ethyl-5-(E/Z)-[(4-hydroxy-3-nitro-phenylamino)-methylene]-

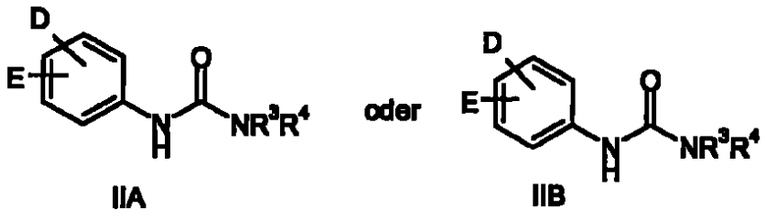
4-oxo-thiazolidin-2-ylidene}-acetic acid ethyl ester,
(E oder Z )-Cyano-{5-(E/Z)-[(3,5-dichloro-4-hydroxy-phenylamino)-methylene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-2-ylidene}-acetic acid ethyl ester,
(E oder Z )-Cyano-{3-ethyl-5-(E/Z)-[(4-hydroxy-3,5-dimethyl-phenylamino)-methylene]-4-oxo-thiazolidin-2-ylidene}-acetic acid ethyl ester,
(E oder Z )-Cyano-{5-(E/Z)-[(3-diethylaminomethyl-4-hydroxy-phenylamino)-methylene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-2-ylidene}-acetic acid ethyl ester,
(E oder Z )-Cyano-{3-ethyl-5-(E/Z)-[(4-hydroxy-3-methyl-phenylamino)-methylene]-4-oxo-thiazolidin-2-ylidene}-acetic acid ethyl ester,
(E oder Z )-Cyano-{5-(E/Z)-[(3,5-dibromo-4-hydroxy-phenylamino)-methylene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-2-ylidene}-acetic acid ethyl ester,
5-{[2-((E oder Z )-Cyano-ethoxycarbonyl-methylene)-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-5-(E/Z)-ylidenemethyl]-amino}-2-hydroxy-benzoic acid methyl ester,
(E oder Z )-Cyano-{3-ethyl-5-(E/Z)-[(2-hydroxy-phenylamino)-methylene]-4-oxo-thiazolidin-2-ylidene}-acetic acid ethyl ester,
(E oder Z )-Cyano-{3-ethyl-5-(E/Z)-[(2-fluoro-phenylamino)-methylene]-4-oxo-thiazolidin-2-ylidene}-acetic acid ethyl ester,
(E oder Z )-Cyano-[3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-(o-tolylamino-methylene)-thiazolidin-2-ylidene]-acetic acid ethyl ester,
(E oder Z)-{5-(E/Z)-[(2-Chloro-phenylamino)-methylene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-2-ylidene}-cyano-acetic acid ethyl ester,
(E oder Z )-Cyano-[3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-(quinolin-8-ylaminomethylene)-thiazolidin-2-ylidene]-acetic acid ethyl ester,
(E oder Z )-Cyano-{3-ethyl-5-(E/Z)-[(2-isopropyl-phenylamino)-methylene]-4-oxo-thiazolidin-2-ylidene}-acetic acid ethyl ester,
(E oder Z )-Cyano-[3-ethyl-5-(E/Z)-(naphthalen-1-ylaminomethylene)-4-oxo-thiazolidin-2-ylidene]-acetic acid ethyl ester,
(E oder Z )-Cyano-[3-ethyl-5-(E/Z)-(naphthalen-1-ylaminomethylene)-4-oxo-thiazolidin-2-ylidene]-acetic acid ethyl ester,
(E oder Z )-Cyano-{3-ethyl-5-(E/Z)-[(2-ethyl-phenylamino)-methylene]-4-oxo-thiazolidin-2-ylidene}-acetic acid ethyl ester,
(E oder Z)-{5-(E/Z)-[(1H-Benzoimidazol-2-ylamino)-methylene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-2-ylidene}-cyano-acetic acid ethyl ester,
(E oder Z )-Cyano-{3-ethyl-5-(E/Z)-[(1-methyl-1H-benzoimidazol-2-ylamino)-

methylene]-4-oxo-thiazolidin-2-ylidene}-acetic acid ethyl ester,
Cyano-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-[4-(3-pyrrolidin-1-yl-propionylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid allyl ester,
Cyano-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-(4-[3-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-ureido]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid allyl ester,
4-(4-[[2-[1-Allyloxycarbonyl-1-cyano-meth-(E oder Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-5-(E/ Z)-ylidenemethyl]-amino}-phenyl)-butyric acid,
Cyano-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-[3-(3-pyrrolidin-1-yl-propionylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid allyl ester,
4-[[2-[1-Allyloxycarbonyl-1-cyano-meth-(E oder Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-5-(E/ Z)-ylidenemethyl]-amino}-benzoic acid,
6-[[2-[1-Allyloxycarbonyl-1-cyano-meth-(E oder Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-5-(E/ Z)-ylidenemethyl]-amino}-naphthalene-2-carboxylic acid,
Cyano-[5-[1-[4-[3-(2-diethylamino-ethylcarbamoyl)-propyl]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid allyl ester,
Cyano-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-[6-(2-pyrrolidin-1-yl-ethylcarbamoyl)-naphthalen-2-ylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid allyl ester,
(E oder Z )-Cyano-[3-ethyl-5-(E/Z)-({4-[3-(2-hydroxy-ethyl)-ureido]-phenylamino}-methylen)-4-oxo-thiazolidin-2-yliden]-essigsäure ethylester,
(E oder Z )-Cyano-[3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-({4-[(pyrrolidin-1-carbonyl)-amino]-phenylamino}-methylen)-thiazolidin-2-yliden]-essigsäureethylester,
(E oder Z )-Cyano-[3-ethyl-5-(E/Z)-({4-methoxy-3-[(morpholin-4-carbothioyl)-amino]-phenylamino}-methylen)-4-oxo-thiazolidin-2-yliden]-essigsäureethylester,
(E oder Z )-Cyano-[3-ethyl-5-(E/Z)-[(4-[3-[2-(2-hydroxy-ethoxy)-ethyl]-ureido}-phenylamino)-methylen]-4-oxo-thiazolidin-2-yliden}-essigsäureethylester,
(E oder Z )-Cyano-[3-ethyl-5-(E/Z)-({4-[(4-methyl-piperazin-1-carbothioyl)-amino]-phenylamino}-methylen)-4-oxo-thiazolidin-2-yliden]-essigsäure ethylester,
(E oder Z )-Cyano-[3-ethyl-5-(E/Z)-({4-[3-(2-hydroxy-ethyl)-thioureido]-phenylamino}-methylen)-4-oxo-thiazolidin-2-yliden]-essigsäureethylester,
(E oder Z )-{5-(E/Z)-[(4-Acetylsulfamoyl-phenylamino)-methylen]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-2-yliden}-cyano-essigsäureethyl ester,
(E oder Z )-Cyano-[3-ethyl-5-(E/Z)-[(4-[3-[2-(2-hydroxy-ethoxy)-ethyl]-thioureido}-

phenylamino)-methylen]-4-oxo-thiazolidin-2-yliden}-essigsäureethylester,
(E oder Z) -Cyano-(3-ethyl-5-(E/Z)-[[2-(2-hydroxy-ethyl)-phenylamino]-methylen]-4-oxo-thiazolidin-2-yliden)-essigsäureethylester,
Cyano-[3-ethyl-5-(E/Z)- [(2-ethyl-phenylamino)-methylen]-4-oxo-thiazolidin-2-yliden}-essigsäureethylester,
(E oder Z )-Cyano-[3-ethyl-5-(E/Z)-({4-fluor-3-[3-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-ureido]-phenylamino}-methylen)-4-oxo-thiazolidin-2-yliden]-essigsäure ethylester,
(E oder Z )-Cyano-[3-ethyl-5-(E/Z)-({4-[3-(1-ethyl-pyrrolidin-2-ylmethyl)-ureido]-phenylamino}-methylen)-4-oxo-thiazolidin-2-yliden]-essigsäureethylester,
(E oder Z )-Cyano-[3-ethyl-5-(E/Z)-[(4-[[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-carbonyl]-amino}-phenylamino)-methylen]-4-oxo-thiazolidin-2-yliden}-essigsäureethylester,
(E oder Z )-Cyano-[3-ethyl-5-(E/Z)-({3-[3-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-ureido]-phenylamino}-methylen)-4-oxo-thiazolidin-2-yliden]-essigsäureethylester,
(E oder Z )-Cyano-[5-(E/Z)-({3-[3-(3-dimethylamino-propyl)-ureido]-phenylamino}-methylen)-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-2-yliden]-essigsäureethylester,
(E oder Z )-Cyano-[3-ethyl-5-(E/Z)-[(4-[[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-phenylamino)-methylen]-4-oxo-thiazolidin-2-yliden}-essigsäureethylester,
(E oder Z )-Cyano-[5-(E/Z)-({4-[3-(3-dimethylamino-propyl)-ureido]-phenylamino}-methylen)-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-2-yliden]-essigsäureethylester,
(E oder Z )-Cyano-[5-(E/Z)-({3-[3-(3-dimethylamino-propyl)-ureido]-4-fluor-phenylamino}-methylen)-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-2-yliden]-essigsäureethylester,
(E oder Z )-Cyano-[3-ethyl-5-(E/Z)-[(4-fluor-3-{3-[2-(1-methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethyl]-ureido}-phenylamino)-methylen]-4-oxo-thiazolidin-2-yliden}-essigsäureethylester,
(E oder Z )-Cyano-[3-ethyl-5-(E/Z)-[(4-fluor-3-[[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-carbonyl]-amino}-phenylamino)-methylen]-4-oxo-thiazolidin-2-yliden}-essigsäureethylester,
(E oder Z )-Cyano-[3-ethyl-4-oxo-5-(E/Z)-({4-[3-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-ureido]-phenylamino}-methylen)-thiazolidin-2-yliden]-essigsäureethylester,
(E oder Z )-Cyano-[3-ethyl-5-(E/Z)-({4-[(4-methyl-piperazin-1-carbonyl)-amino]-phenylamino}-methylen)-4-oxo-thiazolidin-2-yliden]-essigsäureethylester.

169

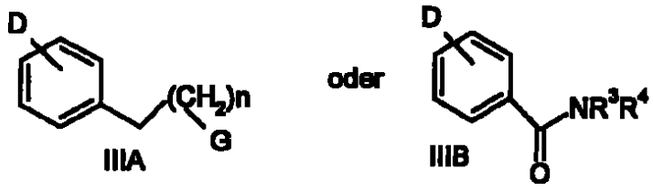
9. Verwendungen der Verbindungen der allgemeinen Formeln IIA oder IIB




IIA IIB

in denen D für die Gruppe $-NO_2$, $-NH_2$ oder $-NH(CO)OC(CH_3)_3$ und E für $C_1$-$C_6$-Alkoxy oder Halogen steht und $R^3$ und $R^4$ die in der allgemeinen Formel I beschriebene Bedeutung besitzen, als Zwischenprodukte zur Herstellung der erfindungsgemäßen Substanzen der allgemeinen Formel I.

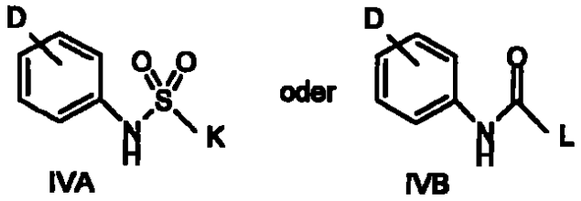
10. Verwendungen der Verbindungen der allgemeinen Formeln IIIA oder IIIB




IIIA IIIB

in denen D für die Gruppe $-NO_2$, $-NH_2$ oder $-NH(CO)OC(CH_3)_3$ und G für die Gruppe $-NR^3R^4$ steht und $R^3$, $R^4$ und n die in der allgemeinen Formel I beschriebene Bedeutung besitzen, als Zwischenprodukte zur Herstellung der erfindungsgemäßen Substanzen der allgemeinen Formel I.

11. Verwendungen der Verbindungen der allgemeinen Formeln IVA oder IVB

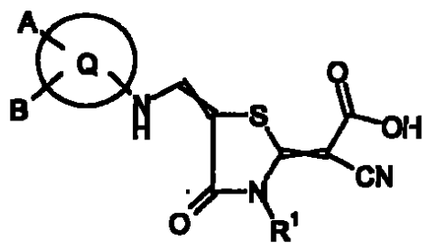



IVA IVB

in denen D für die Gruppe $-NO_2$, $-NH_2$ oder $-NH(CO)OC(CH_3)_3$ und K für gegebenenfalls mit der Gruppe $-NR^3R^4$ substituiertes $C_1$-$C_6$-Alkyl oder $C_1$-$C_6$-Alkenyl und L für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit $C_1$-$C_6$-Alkoxy, $C_1$-$C_6$-Alkoxy-$C_1$-$C_6$-Alkoxy oder der Gruppe $-NR^3R^4$ substituiertes $C_1$-$C_6$-Alkyl oder $C_1$-$C_6$-Alkenyl steht und $R^3$ und $R^4$ die in der allgemeinen Formel

I beschriebene Bedeutung besitzen, als Zwischenprodukte zur Herstellung der erfindungsgemäßen Substanzen der allgemeinen Formel I.

12. Verbindungen der allgemeinen Formel V



V

in der Q, A, B und $R^1$ die in der allgemeinen Formel I beschriebene Bedeutung besitzen, als Zwischenprodukte zur Herstellung der erfindungsgemäßen Substanzen der allgemeinen Formel I unter der Voraussetzung, Cyano-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-phenylamino-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid nicht unter die allgemeine Formel V fällt.

13. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 5, 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.

14. Verwendung gemäß Anspruch 13, 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.

15. Arzneimittel, die mindestens eine Verbindung gemäß den Ansprüchen 1 bis 5 enthalten.

16. Arzneimittel gemäß Anspruch 15, zur Behandlung von Krebs, Autoimmunerkrankungen, kardiovaskulären Erkrankungen, infektiöse Erkrankungen, nephrologische Erkrankungen, neurodegenerative Erkrankungen und virale Infektionen.

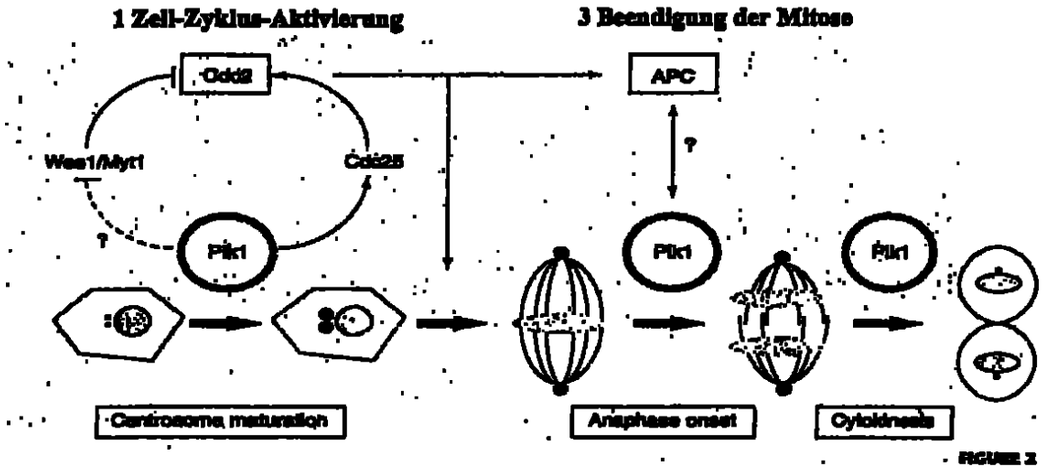
17. Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 5 oder Arzneimittel gemäß den Ansprüchen 15 oder 16 mit geeigneten Formulierungs- und Trägerstoffen.

18. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I , gemäß den Ansprüchen 1 bis 5, und der Arzneimitteln, gemäß Ansprüche 15 oder 16 als Inhibitoren der Polo-like Kinasen.

19. Verwendung gemäß Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß die Kinase Plk1, Plk2, Plk3 oder Plk4 ist.

20. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 5, in Form eines pharmazeutischen Präparates für die enterale, parenterale und orale Applikation.

Fig. 1:




2 Zell-Teilungs-Mechanismus

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/012242

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D277/34 C07D417/12 C07D417/14 C07D417/06 A61K31/426 A61K31/427 A61P35/00

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)
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| P,X | WO 03/093249 A (SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT; SCHMEDE, WOLFGANG; SCHULZE, VOLKER; EIS,) 13 November 2003 (2003-11-13) cited in the application claims examples | 1-20 |
| A | WO 02/072009 A (MAXIA PHARMACEUTICALS, INC) 19 September 2002 (2002-09-19) claims 20,21,25 | 1-20 |

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ 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 |
|---|---|
| 14 February 2005 | 22/02/2005 |

| Name and mailing address of the ISA | Authorized officer |
|---|---|
| European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,<br>Fax: (+31-70) 340-3016 | Kollmannsberger, M |

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.
EP2004/012242

**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 18-20 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out on the basis of the alleged effects of the compound or composition.

2. [ ] Claims Nos.:
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:

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

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP2004/012242

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---|---|---|
| WO 03093249 A | 13-11-2003 | CA 2484597 A1 | 13-11-2003 |
| | | WO 03093249 A1 | 13-11-2003 |
| | | EP 1501794 A1 | 02-02-2005 |
| WO 02072009 A | 19-09-2002 | CA 2440184 A1 | 19-09-2002 |
| | | EP 1385465 A2 | 04-02-2004 |
| | | NO 20033883 A | 05-11-2003 |
| | | WO 02072009 A2 | 19-09-2002 |
| | | US 2002143182 A1 | 03-10-2002 |

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/012242

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07D277/34 C07D417/12 C07D417/14 C07D417/06 A61K31/426 A61K31/427 A61P35/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssysteme 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)
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|---|---|---|
| P,X | WO 03/093249 A (SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT; SCHWEDE, WOLFGANG; SCHULZE, VOLKER; EIS,) 13. November 2003 (2003-11-13) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche Beispiele | 1-20 |
| A | WO 02/072009 A (MAXIA PHARMACEUTICALS, INC) 19. September 2002 (2002-09-19) Ansprüche 20,21,25 | 1-20 |

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ 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 |
|---|---|
| 14. Februar 2005 | 22/02/2005 |

| Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde | Bevollmächtigter Bediensteter |
|---|---|
| Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL – 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,<br>Fax: (+31-70) 340-3016 | Kollmannsberger, M |

Formblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (Januar 2004)

# PATENT COOPERATION TREATY

# PCT

173

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

| Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts | WEITERES VORGEHEN | siehe Formblatt PCT/ISA/220 sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5 |
|---|---|---|
| 53139AWOM1XX | | |
| Internationales Aktenzeichen | Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) | (Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) |
| PCT/EP2004/012242 | 26/10/2004 | 31/10/2003 |
| 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 4 Blätter.

☒ 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 siehe Feld Nr. 1.
2. ☐ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld II).
3. ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld III).
4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung
   ☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
   ☐ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:
5. Hinsichtlich der Zusammenfassung
   ☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
   ☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld Nr. IV 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. Hinsichtlich der Zeichnungen
   a. Ist folgende Abbildung der Zeichnungen mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. _____
      ☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen
      ☐ wie von der Behörde ausgewählt, weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.
      ☐ wie von der Behörde ausgewählt, weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.
   b. ☒ wird keine der Abbildungen mit der Zusammenfassung veröffentlicht.

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/012242

**Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt**

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 denen Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

Obwohl die Ansprüche 18–20 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. [ ] Ansprüche Nr.
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

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 III 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

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/012242

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07D277/34 C07D417/12 C07D417/14 C07D417/06 A61K31/426 A61K31/427 A61P35/00

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)
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|---|---|---|
| P,X | WO 03/093249 A (SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT; SCHMEDE, WOLFGANG; SCHULZE, VOLKER; EIS,) 13. November 2003 (2003-11-13) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche Beispiele | 1-20 |
| A | WO 02/072009 A (MAXIA PHARMACEUTICALS, INC) 19. September 2002 (2002-09-19) Ansprüche 20,21,25 | 1-20 |

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ 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 |
|---|---|
| 14. Februar 2005 | 22/02/2005 |
| Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde<br>Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL – 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,<br>Fax: (+31-70) 340-3016 | Bevollmächtigter Bediensteter<br>Kollmannsberger, M |

Formblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (Januar 2004)

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/012242

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | | Datum der Veröffentlichung |
|---|---|---|---|---|---|
| WO 03093249 | A | 13-11-2003 | CA | 2484597 A1 | 13-11-2003 |
| | | | WO | 03093249 A1 | 13-11-2003 |
| | | | EP | 1501794 A1 | 02-02-2005 |
| WO 02072009 | A | 19-09-2002 | CA | 2440184 A1 | 19-09-2002 |
| | | | EP | 1385465 A2 | 04-02-2004 |
| | | | NO | 20033883 A | 05-11-2003 |
| | | | WO | 02072009 A2 | 19-09-2002 |
| | | | US | 2002143182 A1 | 03-10-2002 |

(12) **Publicación de la solicitud internacional bajo PCT**
(19) **Organización Mundial de Propiedad Intelectual**
**Oficina Internacional**
(43) **Fecha de publicación internacional : 12 de mayo de 2005 (12.05.2005)**
(10) **Número de publicación internacional: WO 2005/042505 A1**

(51) **Clasificación internacional de patentes: C07D 277/34,** 417/12, 417/14, 417/06, A61K 31/426, 31/427, A61P 35/00
(21) **Número de solicitud internacional:** PCT/EP2004/012242
(22) **Fecha de presentación internacional:** 26 de octubre de 2004 (26.10.2004)
(25) **Idioma de la presentación:** alemán
(26) **Idioma de la publicación:** alemán
(30) **Antecedentes de prioridad:**
103 51 744.8 del 31 de octubre 2003 (31.10.2003) DE
(71) **Solicitante (para todos los estados designados con excepción de US): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT** [DE/DE]; Müllerstrasse 178, 13353 Berlin (DE).
(72) **Inventor; y**
(75) **Inventor/Solicitante** *(solamente para US):* **SCHULZE, Volker** [DE/DE]; Ernststrasse 97, 13509 Berlin (DE). **EIS, Knut** [DE/DE]; Walldürner Weg 13, 13587 Berlin (DE). **WORTMANN, Lars** [DE/DE]; Rockenhausener Strasse 11, 13593 Berlin (DE). **SCHWEDE, Wolfgang** [DE/DE]; Magdeburger Strasse 41a, 16548 Glienicke (DE). **SIEMEISTER, Gerhard** [DE/DE]; Reimerswalder Steig 26, 13503 Berlin (DE). **BRIEM, Hans** [DE/DE]; Baumhauser Weg 41a, 28279 Bremen (DE). **SCHNEIDER, Herbert** [DE/DE]; Salzachstrasse 26, 14129 Berlin (DE). **EBERSPÄCHER, Uwe** [DE/DE]; Zerndorfer Weg 59, 13465 Berlin (DE). **HESS-STUMPP, Holger** [DE/DE], Wildganssteig 97, 13503 Berlin (DE).
(81) **Estados designados** (en la medida en que no se indique lo contrario, para cada tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, 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, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
(84) **Estados designados** (en la medida en que no se indique lo contrario, para cada tipo de protección regional disponible): Patente ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente euroasiatica (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

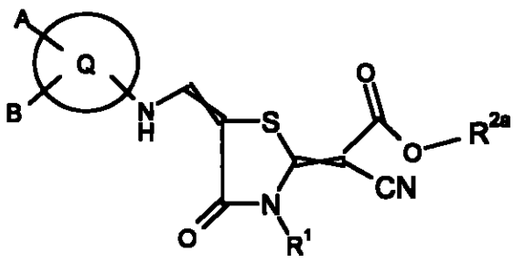
**Publicado:**
- con el informe de búsqueda internacional

Véanse las explicaciones („Guidance Notes on Codes an Abbreviations") al comienzo de cada edicion regular de la Gaceta-PCT para la explicación del código de dos dígitos y de las otras abreviaturas

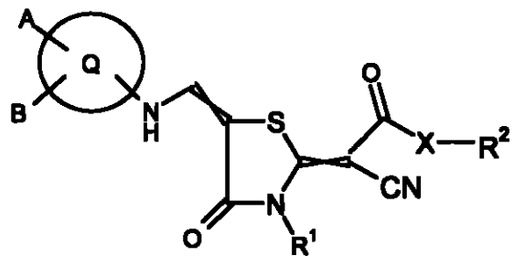
178

(54) **Título:** Tiazolidinonas, su preparación y su uso como medicamentos

**(57) Resumen**



(IA)



(I)

Se describen tiazolidinonas de la fórmula general (I), en donde Q, A, B, X, $R^1$ y $R^2$ tienen los significados indicados en la descripción, así como de la fórmula general (IA) en donde Q, A, B, X, $R^1$ y $R^{2a}$ tienen los significados indicados en la descripción, 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 tiazolidinonas.

**Tiazolidinonas, su preparación y su uso como medicamentos**

La invención se refiere a tiazolidinonas, a su preparación y a su uso como inhibidores de la quinasa tipo Polo (Plk) para el tratamiento de distintas enfermedades.

Las células tumorales se caracterizan por un proceso de ciclo celular no inhibido. Por un lado, esto se basa en la pérdida de proteínas de control tales como RB, p16, p21, p53 etc., así como en la activación de los llamados aceleradores del proceso del ciclo celular, las quinasas dependientes de ciclinas (Cdk). Las Cdk son una proteína meta antitumoral reconocida en farmacia. Además de las Cdk, se describieron nuevas serina/treonina-quinasas que regulan el ciclo celular, llamadas "quinasas tipo Polo", que no sólo participan en la regulación del ciclo celular, sino también en la coordinación con otros procesos durante la mitosis y la citocinesis (conformación del aparato del huso mitótico, separación cromosómica). Por ello, esta clase de proteínas representa un interesante punto de ataque para la intervención terapéutica de enfermedades proliferativas tales como el cáncer (Descombes y Nigg. Embo J, 17; 1328 ff, 1998; Glover et al. Genes Dev 12, 3777 ff, 1998).

Se halló un alto índice de expresión de Plk-1 en el cáncer de pulmón de células no pequeñas (Wolf et al. *Oncogene*, 14, 543 ff, 1997), en melanomas (Strebhardt et al. *JAMA*, 283, 479 ff, 2000), en carcinomas de células escamosas (Knecht et al.*Cancer Res*, 59, 2794 ff, 1999) y en carcinomas de esófago (Tokumitsu et al.*Int.J.Oncol* 15, 687 ff, 1999).

1620

Se mostró una correlación de un alto índice de expresión en pacientes con tumores de pronóstico malo para los más diversos tumores (Strebhardt et al. *JAMA*, 283, 479 ff, 2000, Knecht et al. *Cancer Res*, 59, 2794 ff, 1999 y Tokumitsu et al. *Int J Oncol* 15, 687 ff, 1999).

La expresión constitutiva de Plk-1 en células NIH-3T3 condujo a una transformación maligna (mayor proliferación, crecimiento en agar blando, formación de colonias y desarrollo de tumores en ratones desnudos) (Smith et al. *Biochem Biophys Res Comm*, 234, 397 ff., 1997).

Las microinyecciones de anticuerpos de Plk-1 en células HeLa condujo a una mitosis defectuosa (Lane et al.; *Journal Cell Biol*, 135, 1701 ff, 1996).

Con un oligo '20-mero' antisentido se pudo inhibir la expresión de Plk-1 en células A549 y detener su capacidad de supervivencia. Asimismo se pudo mostrar un claro efecto antitumoral en ratones desnudos (Mundt et al., *Biochem Biophys Res Comm*, 269, 377 ff., 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 al detenerse el crecimiento en G2 y mostraron muchos menos signos de mitosis defectuosa (Lane et al.; *Journal Cell Biol*, 135, 1701 ff, 1996).

Contrariamente a las células tumorales, las oligomoléculas antisentido no inhibieron el crecimiento ni la viabilidad de células mesangiales humanas primarias (Mundt et al., *Biochem Biophys Res Comm*, 269, 377 ff., 2000).

En mamíferos se describieron hasta ahora, además de la Plk-1, otras tres quinasas Polo, que se inducen como respuesta mitogénica y ejercen su función en la fase G1 del ciclo celular. Por un lado, son las llamadas Prk/Plk-3 (el homólogo humano del Fnk de ratón = Fibroblast growth factor induced kinase; Wiest et al, Genes, *Chromosomes & Cancer*, 32: 384 ff, 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).

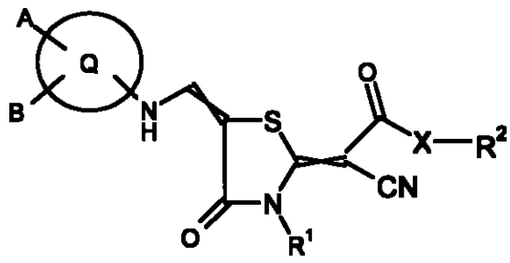
La inhibición de Plk-1 y las otras quinasas de la familia Polo, tales como Plk-2, Plk-3 y Plk-4, representa así un enfoque muy prometedor para el tratamiento de diversas enfermedades.

La identidad de secuencias dentro de los dominios de Plk de la familia Polo oscila entre el 40 y el 60 %, de modo que en parte surge una interacción de inhibidores de una quinasa con una o varias otras quinasas de esta familia. Sin embargo, según la estructura del inhibidor, el efecto también puede efectuarse de modo selectivo o, preferentemente, sólo en una quinasa de la familia Polo.

En la solicitud internacional WO 03/093249 se divulgan compuestos de tiazolidinona que inhiben las quinasas de la familia Polo.

El objeto de la presente invención consiste en poner a disposición otras sustancias que inhiban las quinasas de la familia Polo en el intervalo nanomolar.

Ahora se halló que los compuestos de la fórmula general I



(I),

en donde

Q es arilo o heteroarilo,

A y B son, de modo independiente entre sí, hidrógeno, halógeno, hidroxi, amino o nitro

o

son alquilo $C_1$-$C_3$ o alcoxi $C_1$-$C_6$ opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con halógeno, hidroxi, heterocicloalquilo $C_3$-$C_6$ o con el grupo $-NR^3R^4$ o $-CO(NR^3)-M$, en donde el heterocicloalquilo en sí puede estar opcionalmente interrumpido por uno o varios átomos de nitrógeno, oxígeno y/o azufre y/o puede estar opcionalmente interrumpido por uno o varios grupos -(CO)- o $-SO_2-$ en el anillo y/u opcionalmente pueden estar contenidos uno o varios enlaces dobles en el anillo y/o el anillo en sí puede estar opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con alquilo $C_1$-$C_6$, cicloalquilo $C_3$-$C_6$, hidroxialquilo $C_1$-$C_6$ o con el grupo $-NR^3R^4$,

o

son $-NR^3(CO)-L$, $-NR^3(CO)-NR^3-L$, $-COR^6$, $-CO(NR^3)-M$, $-NR^3(CS)NR^3R^4$, $-NR^3SO_2-M$, $-SO_2-NR^3R^4$ o $-SO_2(NR^3)-M$,

L es alquilo $C_1$-$C_6$ o heteroarilo opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con hidroxialcoxi $C_1$-$C_6$, alcoxialcoxi $C_1$-$C_6$, heterocicloalquilo

$C_3$-$C_6$ o con el grupo $-NR^3R^4$, en donde el heterocicloalquilo en sí puede estar opcionalmente interrumpido por uno o varios átomos de nitrógeno, oxígeno y/o azufre y/o puede estar opcionalmente interrumpido por uno o varios grupos -(CO)- o $-SO_2-$ en el anillo y/u opcionalmente pueden estar contenidos uno o varios enlaces dobles en el anillo y/o el anillo en sí puede estar opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con alquilo $C_1$-$C_6$, cicloalquilo $C_3$-$C_6$, hidroxialquilo $C_1$-$C_6$ o con el grupo $-NR^3R^4$,

M es alquilo $C_1$-$C_6$ opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con el grupo $-NR^3R^4$ o heterocicloalquilo $C_3$-$C_6$,

X es -NH- o $-NR^5-$,

$R^1$ es alquilo $C_1$-$C_4$, cicloalquilo $C_3$, alilo o propargilo opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con halógeno,

$R^2$ es hidrógeno o es alquilo $C_1$-$C_6$, alcoxi $C_1$-$C_6$, alquenilo $C_1$-$C_6$, alquinilo $C_1$-$C_6$, cicloalquilo $C_3$-$C_6$, heterocicloalquilo $C_3$-$C_6$, arilo o heteroarilo opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con halógeno, hidroxi, ciano, alquilo $C_1$-$C_6$, alcoxi $C_1$-$C_6$, hidroxialquilo $C_1$-$C_6$, cicloalquilo $C_3$-$C_6$, heterocicloalquilo $C_3$-$C_6$, alquinilo $C_1$-$C_6$, arilo, ariloxi, heteroarilo o con el grupo -S-alquilo $C_1$-$C_6$, $-COR^6$, $-NR^3R^4$, $-NR^3(CO)-L$ o $-NR^3COOR^7$,

en donde el heterocicloalquilo en sí puede estar

opcionalmente interrumpido por uno o varios átomos de nitrógeno, oxígeno y/o azufre y/o puede estar opcionalmente interrumpido por uno o varios grupos -(CO)- o $-SO_2-$ en el anillo y/u opcionalmente pueden estar contenidos uno o varios enlaces dobles en el anillo

y en donde arilo, heteroarilo, anillo cicloalquilo $C_3$-$C_6$ y/o anillo heterocicloalquilo $C_3$-$C_6$ pueden estar en sí opcionalmente mono o polisustituidos, igual o diferente, con ciano, halógeno, hidroxi, alquilo $C_1$-$C_6$, hidroxialquilo $C_1$-$C_6$, alcoxi $C_1$-$C_6$, cicloalquilo $C_3$-$C_6$, heterocicloalquilo $C_3$-$C_6$, arilo, bencilo o heteroarilo opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con halógeno,

o

es el grupo $-NR^3R^4$, $-NR^3(CO)-L$, $-NR^3(CS)NR^3R^4$,

o

$R^2$ y $R^5$ forman juntos un anillo heterocicloalquilo $C_3$-$C_6$, que está interrumpido al menos una vez por nitrógeno y puede estar opcionalmente mono o polisustituido con oxígeno o azufre y/o puede estar opcionalmente interrumpido por uno o varios grupos -(CO)- o $-SO_2-$ en el anillo y/u opcionalmente pueden estar contenidos uno o varios enlaces dobles en el anillo

y/o el anillo en sí puede estar opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con ciano, halógeno, hidroxi, alquilo $C_1$-$C_6$, cicloalquilo $C_3$-$C_6$,

hidroxialquilo $C_1$-$C_6$, alcoxialquilo $C_1$-$C_6$ o con el grupo $-NR^3R^4$ o $-COR^6$ y/o con arilo o heteroarilo opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con halógeno, alcoxi $C_1$-$C_6$ o con el grupo $-COR^6$,

$R^3$ y $R^4$ son, de modo independiente entre sí, hidrógeno o son alquilo $C_1$-$C_6$, alcoxi $C_1$-$C_6$, -CO-alquilo $C_1$-$C_6$ o arilo opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con halógeno, hidroxi, heterocicloalquilo $C_3$-$C_6$, hidroxialcoxi $C_1$-$C_6$ o con el grupo $-NR^3R^4$, en donde el heterocicloalquilo en sí puede estar opcionalmente interrumpido por uno o varios átomos de nitrógeno, oxígeno y/o azufre y/o puede estar opcionalmente interrumpido por uno o varios grupos -(CO)- o $-SO_2-$ en el anillo y/u opcionalmente pueden estar contenidos uno o varios enlaces dobles en el anillo y en donde el anillo heterocicloalquilo $C_3$-$C_6$ en sí puede estar opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con ciano, halógeno, alquilo $C_1$-$C_6$, hidroxialquilo $C_1$-$C_6$, alcoxi $C_1$-$C_6$, cicloalquilo $C_3$-$C_6$, o con el grupo $-NR^3R^4$ o $-CO-NR^3R^4$,

o

$R^3$ y $R^4$ forman juntos un anillo heterocicloalquilo $C_3$-$C_6$, que está interrumpido al menos una vez por nitrógeno y puede estar opcionalmente mono o polisustituido con oxígeno o azufre y/o puede estar opcionalmente interrumpido por uno o varios grupos -(CO)- o $-SO_2-$ en el anillo y/u opcionalmente pueden

estar contenidos uno o varios enlaces dobles en el anillo

y/o el anillo heterocicloalquilo en sí puede estar opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con alquilo $C_1$-$C_6$, cicloalquilo $C_3$-$C_6$, hidroxialquilo $C_1$-$C_6$, alcoxialquilo $C_1$-$C_6$, ciano, hidroxi o con el grupo $-NR^3R^4$,

$R^5$ es alquilo $C_1$-$C_6$, alquenilo $C_1$-$C_6$, alquinilo $C_1$-$C_6$ opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con halógeno, hidroxi, ciano, alcoxi $C_1$-$C_6$, cicloalquilo $C_3$-$C_6$, heterocicloalquilo $C_3$-$C_6$, o con el grupo $-NR^3R^4$, en donde el heterocicloalquilo en sí puede estar opcionalmente interrumpido por uno o varios átomos de nitrógeno, oxígeno y/o azufre y/o puede estar opcionalmente interrumpido por uno o varios grupos -(CO)- o $-SO_2-$ en el anillo y/u opcionalmente pueden estar contenidos uno o varios enlaces dobles en el anillo y

en donde el anillo heterocicloalquilo $C_3$-$C_6$ en sí puede estar opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con ciano, halógeno, alquilo $C_1$-$C_6$, hidroxialquilo $C_1$-$C_6$, alcoxi $C_1$-$C_6$, cicloalquilo $C_3$-$C_6$, o con el grupo $-NR^3R^4$ o $-CO-NR^3R^4$,

$R^6$ es hidroxi, alquilo $C_1$-$C_6$, alcoxi $C_1$-$C_6$ o el grupo $-NR^3R^4$,

$R^7$ es $-(CH_2)_n$-arilo o $-(CH_2)_n$-heteroarilo y

n es 1 - 6,

así como sus solvatos, hidratos, estereoisómeros, diaste-

reoisómeros, enantiómeros y sales,

con la condición de que los siguientes compuestos no entren dentro de la fórmula general (I):

éster metílico del ácido {2-ciano-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-fenilamino-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetilamino}-acético,

2-ciano-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-fenilamino-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-piridin-3-ilmetil-acetamida,

2-ciano-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-fenilamino-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-(3-imidazol-1-il-propil)-acetamida,

2-ciano-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-fenilamino-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-(4-fluoro-bencil)-acetamida,

2-ciano-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-fenilamino-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-(3-morfolin-4-il-propil)-acetamida,

2-ciano-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-fenilamino-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-(2-morfolin-4-il-etil)-acetamida,

2-ciano-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-fenilamino-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-acetamida,

2-ciano-N-ciclohexil-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-fenilamino-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida,

éster etílico del ácido 4-{2-ciano-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-fenilamino-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-

acetilamino}-piperidin-1-carboxílico,

2-ciano-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-fenilamino-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-(3-hidroxi-propil)-acetamida,

2-ciano-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-fenilamino-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-(4-metoxi-bencil)-acetamida,

2-ciano-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-fenilamino-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-[2-(4-hidroxi-fenil)-etil]-acetamida,

N-alil-2-ciano-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-fenilamino-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida,

2-ciano-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-fenilamino-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-(2-hidroxi-etil)-acetamida,

2-ciano-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-fenilamino-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-(4-hidroxi-butil)-acetamida,

2-ciano-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-fenilamino-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-(6-hidroxi-hexil)-acetamida,

2-ciano-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-fenilamino-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida,

2-ciano-N-etil-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-fenilamino-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida,

2-ciano-2-[3-etil-5-[1-(4-metoxi-fenilamino)-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N,N-dimetil-acetamida,

2-ciano-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-fenilamino-met-(E/Z)-iliden]-

tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N,N-dimetil-acetamida,
ácido 6-{[2-[1-ciano-1-dimetilcarbamoil-met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-ilidenmetil]-amino}-naftalen-2-carboxílico,
ácido 4-{[2-[1-ciano-1-dimetilcarbamoil-met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-ilidenmetil]-amino}-benzoico,
2-ciano-2-[3-etil-5-[1-(4-hidroxi-fenilamino)-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N,N-dimetil-acetamida,
4-{[2-[1-ciano-1-dimetilcarbamoil-met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-ilidenmetil]-amino}-benzamida,
2-ciano-2-[3-etil-5-[1-(4-hidroximetil-fenilamino)-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N,N-dimetil-acetamida,
son inhibidores apropiados de las quinasas de la familia Polo.

Los compuestos de la fórmula general I según la invención inhiben esencialmente las quinasas tipo Polo, sobre lo cual también se basa su efecto, por ejemplo, contra cáncer, tales como tumores sólidos y leucemia, enfermedades autoinmunes tales como psoriasis, alopecia y esclerosis múltiple, alopecia inducida por quimioterapéuticos y mucositis, enfermedades cardiovasculares, tales como estenosis, arterioesclerosis y restenosis, enfermedades infecciosas, tales como, por ejemplo, las causadas por parásitos unicelulares tales como tripanosoma, toxoplasma o plasmodium, o por hongos, en-

fermedades nefrológicas tales como, por ejemplo, glomerulonefritis, enfermedades neurodegenerativas crónicas tales como enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, mal de Parkinson, demencia por SIDA y mal de Alzheimer, enfermedades neurodegenerativas agudas, tales como isquemias cerebrales y neurotraumatismos, infecciones virales, tales como, por ejemplo, infecciones por citomegalus, herpes, hepatitis B y C, y enfermedades por VIH.

Por estereoisómeros se entienden isómeros E/Z y R/S, así como las mezclas de 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, por ejemplo, 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, en donde se designan por ejemplo 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 alquinilo lineal o ramificado que contiene 2 - 6, preferentemente 2 - 4 átomos de C. Se mencionan, p.ej., 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 heterocicloalquilo es un anillo alquilo que comprende 3 - 6 átomos de carbono que, en lugar del átomo de carbono, contiene uno o varios heteroátomos iguales o diferentes, tales como por ejemplo oxígeno, azufre o nitrógeno y/o que puede estar opcionalmente interrumpido por uno o varios grupos -(CO)- o $-SO_2-$ en el anillo y/u opcionalmente pueden estar contenidos uno o varios enlaces dobles en el anillo y que puede contener en uno o varios átomos de carbono, nitrógeno o azufre, opcionalmente de modo independiente entre sí, otro sustituyente. Sustituyentes en el anillo heterocicloalquilo pueden ser:
ciano, halógeno, hidroxi, alquilo $C_1$-$C_6$, alcoxi $C_1$-$C_6$, alcoxialquilo $C_1$-$C_6$, hidroxialquilo $C_1$-$C_6$, cicloalquilo $C_3$-$C_6$, arilo o el grupo $-NR^3R^4$, $-CO-NR^3R^4$, $-SO_2R^3$ o $-SO_2NR^3R^4$.

Como heterocicloalquilo se mencionan, por ejemplo: oxiranilo, oxetanilo, aziridinilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, dioxolanilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, dioxanilo, piperidinilo, morfolinilo, ditianilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, tritianilo, quinuclidinilo, pirolidonilo, N-metilpirrolidinilo, 2-hidrozoometilpirrolidinilo, 3-hidroxipirrolidinilo, N-metilpiperazinilo, N-acetilpiperazinilo, N-metilsulfonilpiperazinilo, 4-hidrozoopiperidinilo, 4-aminocarbonilpiperidinilo, 2-hidroxietilpiperidinilo, 4-hidroximetilpiperidinilo, nortropinilo, 1,1-dioxo-tiomorfolinilo, etc.

Por cicloalquilo se entienden anillos alquilo monocí-

197

clicos tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo, pero también anillos bicíclicos o anillos tricíclicos tales como, por ejemplo, adamantanilo. El cicloalquilo también puede estar opcionalmente benzocondensado, como por ejemplo (tetralin)ilo, etc.

Por halógeno se entiende, en cada caso, flúor, cloro, bromo o yodo.

El radical arilo tiene en cada caso 6 - 12 átomos de carbono tales como, por ejemplo, naftilo, bifenilo y en especial fenilo.

El radical heteroarilo comprende en cada caso 3 - 16 átomos de anillo y puede contener, en lugar del carbono, uno o varios heteroátomos iguales o diferentes, tales como oxígeno, nitrógeno o azufre en el anillo, y puede ser mono-, bi- o tricíclico,y puede ser adicionalmente benzocondensado.

Se mencionan a modo de ejemplo:
tienilo, furanilo, pirrolidinililo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, etc. y sus benzoderivados, tales como, por ejemplo, benzofuranilo, benzotienilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, indazolilo, indolilo, isoindolilo, etc.; o piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, etc. y sus benzoderivados, tales como, por ejemplo, quinolilo, isoquinolilo, etc.; u oxepinilo, azocinilo, indolizinilo, indolilo, indolinilo, isoindolilo, indazolilo, bencimidazolilo, purinilo, etc. y sus benzoderivados; o quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo,

carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, xantenilo, tetralinilo, etc.

Radicales heteroarilo preferidos son, por ejemplo, sustancias heteroaromáticas de 5 anillos, tales como tiofeno, furanilo, oxazolilo, tiazol, imidazolilo y sus benzoderivados y sustancias heteroaromáticas de 6 anillos, tales como piridinilo, pirimidinilo, triazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo y sus benzoderivados.

El radical arilo comprende en cada caso 3 - 12 átomos de carbono y puede ser benzocondensado. Se mencionan a modo de ejemplo: ciclopropenilo, ciclopentadienilo, fenilo, tropilo, ciclooctadienilo, indenilo, naftilo, azulenilo, bifenilo, fluorenilo, antracenilo, tetralinilo, etc.

Por isómeros se entienden compuestos químicos de la misma fórmula aditiva, pero de diferente estructura química. Se distingue en general entre isómeros constitutivos y estereoisómeros.

Los isómeros constitutivos poseen la misma fórmula aditiva, pero se distinguen por la forma de unión de sus átomos o grupos de átomos. Entre ellos se cuentan los isómeros funcionales, los isómeros de posición, los tautómeros o los isómeros de valencia.

Los estereoisómeros tienen básicamente la misma estructura (constitución)-y así también la misma fórmula aditiva-, pero se distinguen por la disposición espacial de los átomos.

En general se distingue entre isómeros de configuración y de conformación. Isómeros de configuración son estereoisó-

meros que pueden convertirse entre sí sólo por fractura de la unión. Entre ellos se cuentan los enantiómeros, diastereoisómeros e isómeros E / Z (cis / trans).

Los enantiómeros son estereoisómeros que se comportan entre sí como un espejo y no presentan un plano de simetría. Todos los estereoisómeros que no son enantiómeros, son llamados diastereoisómeros. Un caso especial son los isómeros E / Z (cis / trans) en enlaces dobles.

Los isómeros de conformación son estereoisómeros que se pueden convertir entre sí por rotación de enlaces simples.

Para limitar los tipo de isomería, véanse también las reglas de la IUPAC, sección E (Pure Appl. Chem. **45**, 11-30, 1976).

Los compuestos de la fórmula general I según la invención contienen también las formas tautoméricas posibles y comprenden los isómeros E o Z o, en caso de que haya un centro quiral,también los racematos y los enantiómeros. En este caso también deben entenderse los isómeros de enlaces dobles.

Los compuestos según la invención también pueden existir en forma de solvatos, en especial de hidratos, en donde los compuestos según la invención contienen, conforme a ello, solventes polares, especialmente agua, como elemento estructural de la red cristalina de los compuestos según la invención. La proporción de solvente polar, en especial agua, puede existir en una relación estequiométrica o no estequiométrica. En el caso de solvatos, hidratos estequiométricos también se habla de hemi-, (semi-), mono-, sesqui-,

195

di-, tri-, tetra-, penta-, etc. solvatos o hidratos.

Si está contenida una función ácida, como sales son apropiadas las sales fisiológicamente tolerables de bases orgánicas e inorgánicas, tales como, por ejemplo, las sales alcalinas y alcalinotérreas bien solubles, así como N-metil-glucamina, dimetil-glucamina, etil-glucamina, lisina, 1,6-hexadiamina, etanolamina, glucosamina, sarcosina, serinol, tris-hidroxi-metil-amino-metano, aminopropanodiol, base Sovak, 1-amino-2,3,4-butanotriol.

Si está contenida una función básica, son apropiadas las sales fisiológicamente tolerables de ácidos orgánicos e inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido tartárico, etc.

Se prefieren en especial aquellos compuestos de la fórmula general I, en donde

Q es fenilo, naftilo, quinolinilo, bencimidazolilo, indolilo, indazolilo, tiazolilo, imidazolilo o piridilo,

A y B son, de modo independiente entre sí, hidrógeno, halógeno, hidroxi, amino o nitro

o

son alquilo $C_1$-$C_3$ o alcoxi $C_1$-$C_6$ opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con halógeno, hidroxi, heterocicloalquilo $C_3$-$C_6$ o con el grupo -$NR^3R^4$ o -$CO(NR^3)$-M, en donde el heterocicloalquilo en sí puede estar opcionalmente interrumpido por uno o varios átomos de nitrógeno, oxígeno y/o azufre y/o puede estar opcionalmente interrumpido por

196

uno o varios grupos -(CO)- o $-SO_2-$ en el anillo y/u opcionalmente pueden estar contenidos uno o varios enlaces dobles en el anillo y/o el anillo en sí puede estar opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con alquilo $C_1$-$C_6$, cicloalquilo $C_3$-$C_6$, hidroxialquilo $C_1$-$C_6$ o con el grupo $-NR^3R^4$,

o

son $-NR^3(CO)-L$, $-NR^3(CO)-NR^3-L$, $-COR^6$, $-CO(NR^3)-M$, $-NR^3(CS)NR^3R^4$, $-NR^3SO_2-M$, $-SO_2-NR^3R^4$ o $-SO_2(NR^3)-M$,

L es alquilo $C_1$-$C_6$ o heteroarilo opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con hidroxialcoxi $C_1$-$C_6$, alcoxialcoxi $C_1$-$C_6$, heterocicloalquilo $C_3$-$C_6$ o con el grupo $-NR^3R^4$, en donde el heterocicloalquilo en sí puede estar opcionalmente interrumpido por uno o varios átomos de nitrógeno, oxígeno y/o azufre y/o puede estar opcionalmente interrumpido por uno o varios grupos -(CO)- o $-SO_2-$ en el anillo y/u opcionalmente pueden estar contenidos uno o varios enlaces dobles en el anillo y/o el anillo en sí puede estar opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con alquilo $C_1$-$C_6$, cicloalquilo $C_3$-$C_6$, hidroxialquilo $C_1$-$C_6$ o con el grupo $-NR^3R^4$,

M es alquilo $C_1$-$C_6$ opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con el grupo $-NR^3R^4$ o heterocicloalquilo $C_3$-$C_6$,

X es -NH- o $-NR^5-$,

$R^1$ es alquilo $C_1$-$C_4$, cicloalquilo $C_3$, alilo o propar-

gilo opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con halógeno,

$R^2$ es hidrógeno o es alquilo $C_1$-$C_6$, alcoxi $C_1$-$C_6$, alquenilo $C_1$-$C_6$, alquinilo $C_1$-$C_6$, cicloalquilo $C_3$-$C_6$, heterocicloalquilo $C_3$-$C_6$, arilo o heteroarilo opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con halógeno, hidroxi, ciano, alquilo $C_1$-$C_6$, alcoxi $C_1$-$C_6$, hidroxialquilo $C_1$-$C_6$, cicloalquilo $C_3$-$C_6$, heterocicloalquilo $C_3$-$C_6$, alquinilo $C_1$-$C_6$, arilo, ariloxi, heteroarilo o con el grupo -S-alquilo $C_1$-$C_6$, $-COR^6$, $-NR^3R^4$, $-NR^3(CO)-L$ o $-NR^3COOR^7$,

en donde el heterocicloalquilo en sí puede estar opcionalmente interrumpido por uno o varios átomos de nitrógeno, oxígeno y/o azufre y/o puede estar opcionalmente interrumpido por uno o varios grupos -(CO)- o $-SO_2-$ en el anillo y/u opcionalmente pueden estar contenidos uno o varios enlaces dobles en el anillo

y en donde arilo, heteroarilo, anillo cicloalquilo $C_3$-$C_6$ y/o anillo heterocicloalquilo $C_3$-$C_6$ en sí puede estar opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con ciano, halógeno, hidroxi, alquilo $C_1$-$C_6$, hidroxialquilo $C_1$-$C_6$, alcoxi $C_1$-$C_6$, cicloalquilo $C_3$-$C_6$, heterocicloalquilo $C_3$-$C_6$, arilo, bencilo o heteroarilo opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con halógeno,

o

es el grupo $-NR^3R^4$, $-NR^3(CO)-L$, $-NR^3(CS)NR^3R^4$,

o

$R^2$ y $R^5$ forman juntos un anillo heterocicloalquilo $C_3$-$C_6$, que está interrumpido al menos una vez por nitrógeno y puede estar opcionalmente mono o polisustituido con oxígeno o azufre y/o puede estar opcionalmente interrumpido por uno o varios grupos -(CO)- o $-SO_2-$ en el anillo y/u opcionalmente pueden estar contenidos uno o varios enlaces dobles en el anillo

y/o el anillo en sí puede estar opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con ciano, halógeno, hidroxi, alquilo $C_1$-$C_6$, cicloalquilo $C_3$-$C_6$, hidroxialquilo $C_1$-$C_6$, alcoxialquilo $C_1$-$C_6$ o con el grupo $-NR^3R^4$ o $-COR^6$ y/o con arilo o heteroarilo opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con halógeno, alcoxi $C_1$-$C_6$ o con el grupo $-COR^6$,

$R^3$ y $R^4$ son, de modo independiente entre sí, hidrógeno o son alquilo $C_1$-$C_6$, alcoxi $C_1$-$C_6$, -CO-alquilo $C_1$-$C_6$ o arilo opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con halógeno, hidroxi, heterocicloalquilo $C_3$-$C_6$, hidroxialcoxi $C_1$-$C_6$ o con el grupo $-NR^3R^4$, en donde el heterocicloalquilo en sí puede estar opcionalmente interrumpido por uno o varios átomos de nitrógeno, oxígeno y/o azufre y/o puede estar opcionalmente interrumpido por uno o varios grupos -(CO)- o $-SO_2-$ en el anillo y/u opcionalmente pueden estar contenidos uno o varios enlaces dobles en el anillo y en donde el anillo heteroci-

199

cloalquilo $C_3$-$C_6$ en sí puede estar opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con ciano, halógeno, alquilo $C_1$-$C_6$, hidroxialquilo $C_1$-$C_6$, alcoxi $C_1$-$C_6$, cicloalquilo $C_3$-$C_6$, o con el grupo $-NR^3R^4$ o $-CO-NR^3R^4$,

o

$R^3$ y $R^4$ forman juntos un anillo heterocicloalquilo $C_3$-$C_6$, que está interrumpido al menos una vez por nitrógeno y puede estar opcionalmente mono o polisustituido con oxígeno o azufre y/o puede estar opcionalmente interrumpido por uno o varios grupos -(CO)- o $-SO_2-$ en el anillo y/u opcionalmente pueden estar contenidos uno o varios enlaces dobles en el anillo

y/o el anillo heterocicloalquilo en sí puede estar opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con alquilo $C_1$-$C_6$, cicloalquilo $C_3$-$C_6$, hidroxialquilo $C_1$-$C_6$, alcoxialquilo $C_1$-$C_6$, ciano, hidroxi o con el grupo $-NR^3R^4$,

$R^5$ es alquilo $C_1$-$C_6$, alquenilo $C_1$-$C_6$, alquinilo $C_1$-$C_6$ opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con halógeno, hidroxi, ciano, alcoxi $C_1$-$C_6$, cicloalquilo $C_3$-$C_6$, heterocicloalquilo $C_3$-$C_6$, o con el grupo $-NR^3R^4$, en donde el heterocicloalquilo en sí puede estar opcionalmente interrumpido por uno o varios átomos de nitrógeno, oxígeno y/o azufre y/o puede estar opcionalmente interrumpido por uno o varios grupos -(CO)- o $-SO_2-$ en el anillo y/u op-

cionalmente pueden estar contenidos uno o varios enlaces dobles en el anillo y

en donde el anillo heterocicloalquilo $C_3$-$C_6$ en sí puede estar opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con ciano, halógeno, alquilo $C_1$-$C_6$, hidroxialquilo $C_1$-$C_6$, alcoxi $C_1$-$C_6$, cicloalquilo $C_3$-$C_6$, o con el grupo $-NR^3R^4$ o $-CO-NR^3R^4$,

$R^6$ es hidroxi, alquilo $C_1$-$C_6$, alcoxi $C_1$-$C_6$ o el grupo $-NR^3R^4$,

$R^7$ es $-(CH_2)_n$-arilo o $-(CH_2)_n$-heteroarilo y

n es 1 - 6,

así como sus solvatos, hidratos, estereoisómeros, diastereoisómeros, enantiómeros y sales.

Se prefieren especialmente aquellos compuestos de la fórmula general I, en donde

Q es fenilo, naftilo o indolilo,

A y B son, de modo independiente entre sí, hidrógeno, halógeno, hidroxi, amino o nitro

o

son alquilo $C_1$-$C_3$ o alcoxi $C_1$-$C_6$ opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con halógeno, hidroxi, heterocicloalquilo $C_3$-$C_6$ o con el grupo $-NR^3R^4$ o $-CO(NR^3)$-M, en donde el heterocicloalquilo en sí puede estar opcionalmente interrumpido por uno o varios átomos de nitrógeno, oxígeno y/o azufre y/o puede estar opcionalmente interrumpido por uno o varios grupos -(CO)- o $-SO_2$- en el anillo y/u opcionalmente pueden estar contenidos uno o varios

enlaces dobles en el anillo y/o el anillo en sí puede estar opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con alquilo $C_1$-$C_6$, cicloalquilo $C_3$-$C_6$, hidroxialquilo $C_1$-$C_6$ o con el grupo $-NR^3R^4$,

o

son $-NR^3(CO)-L$, $-NR^3(CO)-NR^3-L$, $-COR^6$, $-CO(NR^3)-M$, $-NR^3(CS)NR^3R^4$, $-NR^3SO_2-M$, $-SO_2-NR^3R^4$ o $-SO_2(NR^3)-M$,

L es alquilo $C_1$-$C_6$ o heteroarilo opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con hidroxialcoxi $C_1$-$C_6$, alcoxialcoxi $C_1$-$C_6$, heterocicloalquilo $C_3$-$C_6$ o con el grupo $-NR^3R^4$, en donde el heterocicloalquilo en sí puede estar opcionalmente interrumpido por uno o varios átomos de nitrógeno, oxígeno y/o azufre y/o puede estar opcionalmente interrumpido por uno o varios grupos $-(CO)-$ o $-SO_2-$ en el anillo y/u opcionalmente pueden estar contenidos uno o varios enlaces dobles en el anillo y/o el anillo en sí puede estar opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con alquilo $C_1$-$C_6$, cicloalquilo $C_3$-$C_6$, hidroxialquilo $C_1$-$C_6$ o con el grupo $-NR^3R^4$,

M es alquilo $C_1$-$C_6$ opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con el grupo $-NR^3R^4$ o heterocicloalquilo $C_3$-$C_6$,

X es $-NH-$ o $-NR^5-$,

$R^1$ es alquilo $C_1$-$C_4$, cicloalquilo $C_3$, alilo o propargilo opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con halógeno,

$R^2$ es hidrógeno o es alquilo $C_1$-$C_6$, alcoxi $C_1$-$C_6$, alquenilo $C_1$-$C_6$, alquinilo $C_1$-$C_6$, cicloalquilo $C_3$-$C_6$, heterocicloalquilo $C_3$-$C_6$, arilo o heteroarilo opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con halógeno, hidroxi, ciano, alquilo $C_1$-$C_6$, alcoxi $C_1$-$C_6$, hidroxialquilo $C_1$-$C_6$, cicloalquilo $C_3$-$C_6$, heterocicloalquilo $C_3$-$C_6$, alquinilo $C_1$-$C_6$, arilo, ariloxi, heteroarilo o con el grupo -S-alquilo $C_1$-$C_6$, $-COR^6$, $-NR^3R^4$, $-NR^3(CO)-L$ o $-NR^3COOR^7$,

en donde el heterocicloalquilo en sí puede estar opcionalmente interrumpido por uno o varios átomos de nitrógeno, oxígeno y/o azufre y/o puede estar opcionalmente interrumpido por uno o varios grupos -(CO)- o $-SO_2-$ en el anillo y/u opcionalmente pueden estar contenidos uno o varios enlaces dobles en el anillo

y en donde arilo, heteroarilo, anillo cicloalquilo $C_3$-$C_6$ y/o anillo heterocicloalquilo $C_3$-$C_6$ en sí puede estar opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con ciano, halógeno, hidroxi, alquilo $C_1$-$C_6$, hidroxialquilo $C_1$-$C_6$, alcoxi $C_1$-$C_6$, cicloalquilo $C_3$-$C_6$, heterocicloalquilo $C_3$-$C_6$, arilo, bencilo o heteroarilo opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con halógeno,

o

es el grupo $-NR^3R^4$, $-NR^3(CO)-L$, $-NR^3(CS)NR^3R^4$,

o

$R^2$ y $R^5$ forman juntos un anillo heterocicloalquilo $C_3$-$C_6$,

que está interrumpido al menos una vez por nitrógeno y puede estar opcionalmente mono o polisustituido con oxígeno o azufre y/o puede estar opcionalmente interrumpido por uno o varios grupos -(CO)- o $-SO_2-$ en el anillo y/u opcionalmente pueden estar contenidos uno o varios enlaces dobles en el anillo

y/o el anillo en sí puede estar opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con ciano, halógeno, hidroxi, alquilo $C_1$-$C_6$, cicloalquilo $C_3$-$C_6$, hidroxialquilo $C_1$-$C_6$, alcoxialquilo $C_1$-$C_6$ o con el grupo $-NR^3R^4$ o $-COR^6$ y/o con arilo o heteroarilo opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con halógeno, alcoxi $C_1$-$C_6$ o con el grupo $-COR^6$,

$R^3$ y $R^4$ son, de modo independiente entre sí, hidrógeno o son alquilo $C_1$-$C_6$, alcoxi $C_1$-$C_6$, -CO-alquilo $C_1$-$C_6$ o arilo opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con halógeno, hidroxi, heterocicloalquilo $C_3$-$C_6$, hidroxialcoxi $C_1$-$C_6$ o con el grupo $-NR^3R^4$, en donde el heterocicloalquilo en sí puede estar opcionalmente interrumpido por uno o varios átomos de nitrógeno, oxígeno y/o azufre y/o puede estar opcionalmente interrumpido por uno o varios grupos -(CO)- o $-SO_2-$ en el anillo y/u opcionalmente pueden estar contenidos uno o varios enlaces dobles en el anillo y en donde el anillo heterocicloalquilo $C_3$-$C_6$ en sí puede estar opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con cia-

no, halógeno, alquilo $C_1$-$C_6$, hidroxialquilo $C_1$-$C_6$, alcoxi $C_1$-$C_6$, cicloalquilo $C_3$-$C_6$, o con el grupo -$NR^3R^4$ o -CO-$NR^3R^4$,

o

$R^3$ y $R^4$ forman juntos un anillo heterocicloalquilo $C_3$-$C_6$, que está interrumpido al menos una vez por nitrógeno y puede estar opcionalmente mono o polisustituido con oxígeno o azufre y/o puede estar opcionalmente interrumpido por uno o varios grupos -(CO)- o -$SO_2$- en el anillo y/u opcionalmente pueden estar contenidos uno o varios enlaces dobles en el anillo

y/o el anillo heterocicloalquilo en sí puede estar opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con alquilo $C_1$-$C_6$, cicloalquilo $C_3$-$C_6$, hidroxialquilo $C_1$-$C_6$, alcoxialquilo $C_1$-$C_6$, ciano, hidroxi o con el grupo -$NR^3R^4$,

$R^5$ es alquilo $C_1$-$C_6$, alquenilo $C_1$-$C_6$, alquinilo $C_1$-$C_6$ opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con halógeno, hidroxi, ciano, alcoxi $C_1$-$C_6$, cicloalquilo $C_3$-$C_6$, heterocicloalquilo $C_3$-$C_6$, o con el grupo -$NR^3R^4$, en donde el heterocicloalquilo en sí puede estar opcionalmente interrumpido por uno o varios átomos de nitrógeno, oxígeno y/o azufre y/o puede estar opcionalmente interrumpido por uno o varios grupos -(CO)- o -$SO_2$- en el anillo y/u opcionalmente pueden estar contenidos uno o varios enlaces dobles en el anillo y

en donde el anillo heterocicloalquilo $C_3$-$C_6$ en sí puede estar opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con ciano, halógeno, alquilo $C_1$-$C_6$, hidroxialquilo $C_1$-$C_6$, alcoxi $C_1$-$C_6$, cicloalquilo $C_3$-$C_6$, o con el grupo $-NR^3R^4$ o $-CO-NR^3R^4$,

$R^5$ es hidroxi, alquilo $C_1$-$C_6$, alcoxi $C_1$-$C_6$ o el grupo $-NR^3R^4$,

$R^7$ es $-(CH_2)_n$-arilo o $-(CH_2)_n$-heteroarilo y

n es 1 - 6,

así como sus solvatos, hidratos, estereoisómeros, diastereoisómeros, enantiómeros y sales.

Se prefieren en especial aquellos compuestos de la fórmula general (I), en donde

Q es fenilo, naftilo o indolilo,

A y B son, de modo independiente entre sí, hidrógeno, halógeno, hidroxi, amino o nitro

o

son alquilo $C_1$-$C_3$ o alcoxi $C_1$-$C_6$ opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o con el grupo $-N(\text{alquilo } C_1\text{-}C_6)_2$, en donde pirrolidinilo, piperidinilo o piperazinilo en sí puede estar opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con alquilo $C_1$-$C_6$ o hidroxialquilo $C_1$-$C_6$,

o

son $-CO(NH)-M$, $-CO(NCH_3)-M$, $-NH(CO)-L$, $-NH(CO)-NH-L$, $-SO_2(NH)-M$ o $-SO_2(NCH_3)-M$,

L es alquilo $C_1$-$C_6$ o piridilo opcionalmente mono o

polisustituido, igual o diferente, con hidroxialcoxi $C_1$-$C_6$, alcoxialcoxi $C_1$-$C_6$, pirrolidinilo, piperazinilo o con el grupo -N(alquilo $C_1$-$C_6$)$_2$, en donde el pirrolidinilo o piperazinilo en sí puede estar opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con alquilo $C_1$-$C_6$,

M es alquilo $C_1$-$C_6$ opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con el grupo -N(alquilo $C_1$-$C_6$)2 o pirrolidinilo,

X es -NH- o -$NR^5$-,

$R^1$ es opcionalmente alquilo $C_1$-$C_4$ mono o polisustituido, igual o diferente, con halógeno,

$R^2$ es hidrógeno o es alquilo $C_1$-$C_6$, alquenilo $C_1$-$C_6$, alquinilo $C_1$-$C_6$, cicloalquilo $C_3$-$C_6$, pirrolidinilo, piperidinilo, fenilo, tetralinilo o indolilo opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con halógeno, hidroxi, ciano, alquilo $C_1$-$C_6$, alcoxi $C_1$-$C_6$, hidroxialquilo $C_1$-$C_6$, cicloalquilo $C_3$-$C_6$, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, fenoxi, bifenilo, naftilo, tienilo, furanilo, tetrazolilo, piridilo o con el grupo -S-alquilo $C_1$-$C_6$, -$CONH_2$, -COO-alquilo $C_1$-$C_6$, -N(alquilo $C_1$-$C_6$)$_2$, -N(alquil $C_1$-$C_6$)fenilo, -NH(CO)-L,

en donde fenilo, furanilo, cicloalquilo $C_3$-$C_6$, piperidinilo o piperazinilo en sí pueden estar opcionalmente mono o polisustituidos, igual o diferente, con alquilo $C_1$-$C_6$, alcoxi $C_1$-$C_6$, ciano, haló-

geno, hidroxi, fenilo, bencilo, morfolinilo y el alquilo $C_1$-$C_6$ o el alcoxi $C_1$-$C_6$ en sí puede estar opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con halógeno,

o

es el grupo -N(alquilo $C_1$-$C_6$)$_2$, -NH(CO)-L, -$NCH_3$(CS)$NHCH_3$,

o

$R^2$ y $R^5$ juntos forman aziridinilo, azetidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo o piperazinilo, en donde aziridinilo, azetidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo o piperazinilo en sí pueden estar opcionalmente mono o polisustituidos, igual o diferente, con hidroxi, alquilo $C_1$-$C_6$, hidroxialquilo $C_1$-$C_6$, alcoxialquilo $C_1$-$C_6$ o con el grupo -$CONH_2$, -CO-alquilo $C_1$-$C_6$ o -COO-alquilo $C_1$-$C_6$ y/o con fenilo, bencilo o piridilo opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con halógeno o alcoxi $C_1$-$C_6$, y

$R^5$ es alquilo $C_1$-$C_6$ o alquenilo $C_1$-$C_6$ opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con alcoxi $C_1$-$C_6$,

así como sus solvatos, hidratos, estereoisómeros, diastereoisómeros, enantiómeros y sales.

Sobre todo se prefieren aquellos compuestos de la fórmula general (I), en donde

Q es fenilo, naftilo o indolilo,

A y B son, de modo independiente entre sí, hidrógeno,

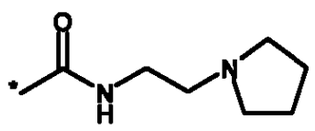
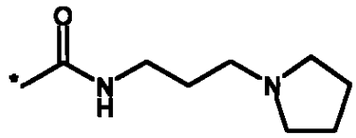
halógeno, hidroxi, amino o nitro

o

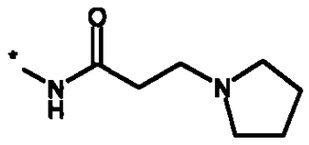
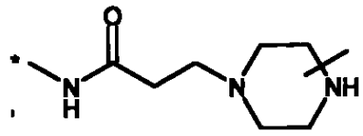
son alquilo $C_1$-$C_3$ o alcoxi $C_1$-$C_3$ opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o con el grupo $-N(CH_3)_2$, en donde pirrolidinilo, piperidinilo o piperazinilo en sí puede estar opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con alquilo $C_1$-$C_3$ o hidroxialquilo $C_1$-$C_3$,

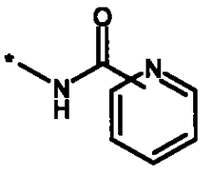
o

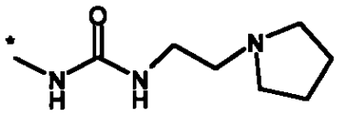
es el grupo $-CO-NH-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$, $-CO-NH-(CH_2)_2-N(C_2H_5)_2$, $-CO-N(CH_3)-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$,


,

,

$-NH(CO)-C(CH_3)_3$, $-NH(CO)-(CH_2)-O(CH_2)_2-OCH_3$, $-NH(CO)-(CH_2)_2-N(C_2H_5)_2$,


,

,


,


,

o $-SO_2-NH-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$ o $-SO_2-N(CH_3)-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$,

X es $-NH-$ o $-NR^5-$,

$R^1$ es alquilo $C_1$-$C_3$ opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con halógeno,

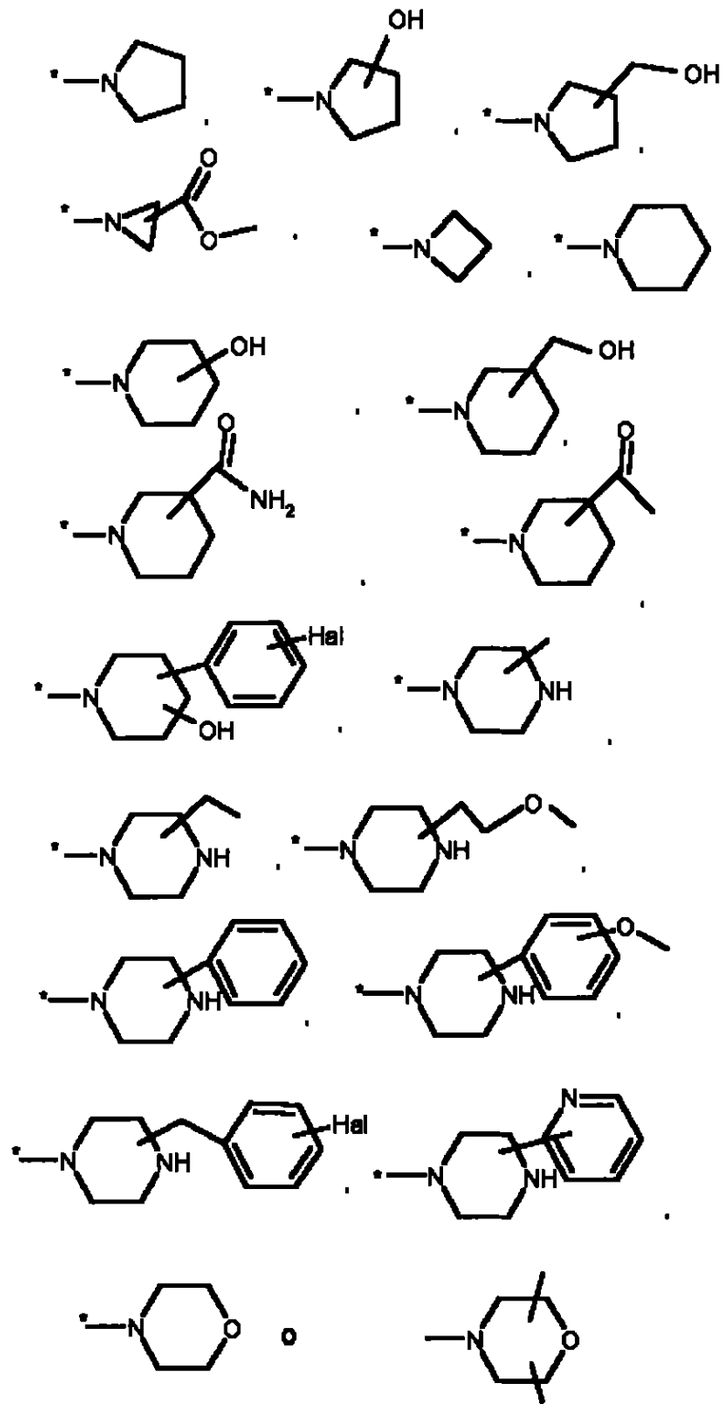
$R^2$ es hidrógeno o es alquilo $C_1$-$C_6$, alquenilo $C_1$-$C_4$, alquinilo $C_1$-$C_4$, cicloalquilo $C_3$-$C_6$, piperidinilo, fenilo, pirrolidinilo, indolilo o tetralinilo opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con halógeno, hidroxi, ciano, alquilo $C_1$-$C_6$, hidroxialquilo $C_1$-$C_6$, metoxi, cicloalquilo $C_3$-$C_6$, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, feniloxi, bifenilo, naftilo, tienilo, furanilo, tetrazolilo o piridilo o con el grupo $-S-CH_3$, $-COOCH_3$, $-COOC_2H_5$, $-CO-NH_2$, $-OCF_3$, $-N(CH_3)$-fenilo, $-N$(alquilo $C_1$-$C_4)_2$, $-NH(CO)-CH_3$, en donde fenilo, furanilo, cicloalquilo $C_3$-$C_6$, piperidinilo o piperazinilo en sí pueden estar opcionalmente mono o polisustituidos, igual o diferente, con ciano,halógeno,hidroxi, alquilo $C_1$-$C_3$, hidroxialquilo$C_1$-$C_3$, metoxi,morfolinilo, fenilo o bencilo,

o

es el grupo $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_3)(CS)NHCH_3$, $-NH(CO)-CH_3$, $-NH(CO)$-piridilo, $-NH(CO)$-piridinilo,

o

$R^2$ y $R^5$ forman juntos uno de los siguientes anillos y



$R^5$ es alquilo $C_1$-$C_3$ o alquenilo $C_1$-$C_3$ opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con alcoxi $C_1$-$C_6$,

así como sus solvatos, hidratos, estereoisómeros, diastereoisómeros, enantiómeros y sales.

El lugar identificado en las fórmulas con * indica el punto de unión con el resto de la fórmula.

Asimismo son objeto de la invención los compuestos de la fórmula general I, en donde

Q es fenilo, naftilo, quinolinilo, bencimidazolilo, indolilo, indazolilo, tiazolilo, imidazolilo o piridilo,

A y B son, de modo independiente entre sí, hidrógeno, halógeno, hidroxi, amino o nitro

o

son alquilo $C_1$-$C_3$ o alcoxi $C_1$-$C_6$ opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con hidroxi, heterocicloalquilo $C_3$-$C_6$ o con el grupo $-NR^3R^4$ o $-CO(N\ R^3)(CH_2)_nNR^3R^4$, en donde el heterocicloalquilo en sí puede estar opcionalmente interrumpido por uno o varios átomos de nitrógeno, oxígeno y/o azufre y/o puede estar opcionalmente interrumpido por uno o varios grupos $-(CO)-$ o $-SO_2-$ en el anillo y/u opcionalmente pueden estar contenidos uno o varios enlaces dobles en el anillo y/o el anillo en sí puede estar opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con alquilo $C_1$-$C_6$, cicloalquilo $C_3$-$C_6$, hidroxialquilo $C_1$-$C_6$ o con el grupo $-NR^3R^4$,

o

son $COR^6$, $-CO(NR^3)(CH_2)_nNR^3R^4$, $-NR^3(CO)$-alquilo $C_1$-$C_6$, $-NR^3(CO)(CH_2)_n$alcoxi $C_1$-$C_6$, $-NR^3(CO)(CH_2)_n$alcoxialcoxi $C_1$-$C_6$, $-NR^3(CO)(CH_2)_nNR^3R^4$, $-NR^3(CO)NR^3R^4$, $-NR^3(CS)NR^3R^4$, $-NR^3SO_2$-alquilo $C_1$-$C_6$, -

$NR^3SO_2-(CH_2)_nNR^3R^4$, $-SO_2-NR^3R^4$ o $-SO_2(N\ R^3)(CH_2)_nNR^3R^4$,

X es oxígeno, -NH- o $-NR^5-$,

$R^1$ es alquilo $C_1-C_3$, cicloalquilo $C_3$, alilo o propargilo opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con halógeno,

$R^2$ es hidrógeno o es alquilo $C_1-C_6$, alcoxi $C_1-C_6$, alquenilo $C_1-C_6$, alquinilo $C_1-C_6$, cicloalquilo $C_3-C_6$, heterocicloalquilo $C_3-C_6$, arilo o heteroarilo opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con halógeno, hidroxi, ciano, alquilo $C_1-C_6$, alcoxi $C_1-C_6$, hidroxialquilo $C_1-C_6$, cicloalquilo $C_3-C_6$, heterocicloalquilo $C_3-C_6$, arilo, heteroarilo o con el grupo -S-alquilo $C_1-C_6$, $-COR^6$, $-NR^3R^4$, $-NR^3(CO)$-alquilo $C_1-C_6$, $-NR^3(CO)$-arilo, $-NR^3(CO)$-heteroarilo, $-NR^3COOR^7$, $-NR^3(CS)NR^3R^4$, en donde el heterocicloalquilo en sí puede estar opcionalmente interrumpido por uno o varios átomos de nitrógeno, oxígeno y/o azufre y/o puede estar opcionalmente interrumpido por uno o varios grupos $-(CO)-$ o $-SO_2-$ en el anillo y/u opcionalmente pueden estar contenidos uno o varios enlaces dobles en el anillo y en donde el anillo cicloalquilo $C_3-C_6$ y/o heterocicloalquilo $C_3-C_6$ en sí puede estar opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con ciano, halógeno, alquilo $C_1-C_6$, hidroxialquilo $C_1-C_6$, alcoxi $C_1-C_6$, cicloalquilo $C_3-C_6$, o con el grupo $-NR^3R^4$ o $-CO-NR^3R^4$,

o

es el grupo $-NR^3R^4$, $-NR^3(CO)$-arilo, $-NR^3(CO)$-heteroarilo, $-NR^3(CS)NR^3R^4$,

o

$R^2$ y $R^5$ forman juntos un anillo heterocicloalquilo $C_3$-$C_6$, que está interrumpido al menos una vez por nitrógeno y puede estar opcionalmente mono o polisustituido con oxígeno o azufre y/o puede estar opcionalmente interrumpido por uno o varios grupos -(CO)- o $-SO_2-$ en el anillo y/u opcionalmente pueden estar contenidos uno o varios enlaces dobles en el anillo

y/o el anillo en sí puede estar opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con ciano, halógeno, hidroxi, alquilo $C_1$-$C_6$, cicloalquilo $C_3$-$C_6$, hidroxialquilo $C_1$-$C_6$, alcoxialquilo $C_1$-$C_6$, arilo o con el grupo $-NR^3R^4$,

$R^3$ y $R^4$ son, de modo independiente entre sí, hidrógeno o son alquilo $C_1$-$C_6$, alcoxi $C_1$-$C_6$ o -CO-alquilo $C_1$-$C_6$ opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con halógeno, hidroxi, heterocicloalquilo $C_3$-$C_6$, hidroxialcoxi $C_1$-$C_6$ o con el grupo $-NR^3R^4$, en donde el heterocicloalquilo en sí puede estar opcionalmente interrumpido por uno o varios átomos de nitrógeno, oxígeno y/o azufre. y/o puede estar opcionalmente interrumpido por uno o varios grupos -(CO)- o $-SO_2-$ en el anillo y/u opcionalmente pueden estar contenidos uno o varios enlaces dobles en el anillo y en donde el anillo heterocicloal-

quilo $C_3$-$C_6$ en sí puede estar opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con ciano, halógeno, alquilo $C_1$-$C_6$, hidroxialquilo $C_1$-$C_6$, alcoxi $C_1$-$C_6$, cicloalquilo $C_3$-$C_6$, o con el grupo -$NR^3R^4$ o -CO- $NR^3R^4$,

o

$R^3$ y $R^4$ forman juntos un anillo heterocicloalquilo $C_3$-$C_6$, que está interrumpido al menos una vez por nitrógeno y puede estar opcionalmente mono o polisustituido con oxígeno o azufre y/o puede estar opcionalmente interrumpido por uno o varios grupos -(CO)- o -$SO_2$- en el anillo y/u opcionalmente pueden estar contenidos uno o varios enlaces dobles en el anillo

y/o el anillo heterocicloalquilo en sí puede estar opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con alquilo $C_1$-$C_6$, cicloalquilo $C_3$-$C_6$, hidroxialquilo $C_1$-$C_6$, alcoxialquilo $C_1$-$C_6$, ciano, hidroxi o con el grupo -$NR^3R^4$,

$R^5$ es alquilo $C_1$-$C_6$, alquenilo $C_1$-$C_6$, alquinilo $C_1$-$C_6$ opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con halógeno, hidroxi, ciano, alcoxi $C_1$-$C_6$, cicloalquilo $C_3$-$C_6$, heterocicloalquilo $C_3$-$C_6$, o con el grupo -$NR^3R^4$, en donde el heterocicloalquilo en sí puede estar opcionalmente interrumpido por uno o varios átomos de nitrógeno, oxígeno y/o azufre y/o puede estar opcionalmente interrumpido por uno o varios grupos -(CO)- o -$SO_2$- en el anillo y/u op-

cionalmente pueden estar contenidos uno o varios enlaces dobles en el anillo y

en donde el anillo heterocicloalquilo $C_3$-$C_6$ en sí puede estar opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con ciano, halógeno, alquilo $C_1$-$C_6$, hidroxialquilo $C_1$-$C_6$, alcoxi $C_1$-$C_6$, cicloalquilo $C_3$-$C_6$, o con el grupo $-NR^3R^4$ o $-CO-NR^3R^4$,

$R^6$ es hidroxi, alquilo $C_1$-$C_6$, alcoxi $C_1$-$C_6$ o el grupo $-NR^3R^4$,

$R^7$ es $-(CH_2)_n$-arilo o $-(CH_2)_n$-heteroarilo y

n es 1 - 6,

así como sus estereoisómeros, diastereoisómeros, enantiómeros y sales.

Entre ellos, se prefieren con especial preferencia aquellos compuestos de la fórmula general I, en donde

Q es fenilo, naftilo, quinolinilo, benzimidazolilo o indolilo,

A y B son, de modo independiente entre sí, hidrógeno, halógeno, hidroxi, amino o nitro

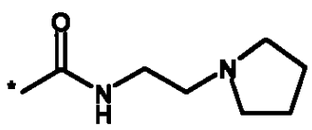
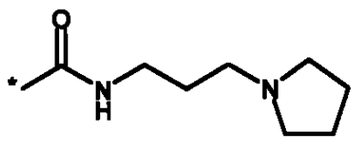
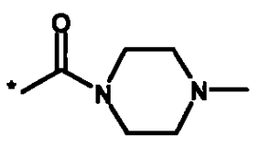
o

son alquilo $C_1$-$C_3$ o alcoxi $C_1$-$C_3$ opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con hidroxi, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o con el grupo $-N(CH_3)_2$, $-N(C_2H_5)_2$ o $-CO(NH)(CH_2)_2N(C_2H_5)_2$, en donde pirrolidinilo, piperidinilo o piperazinilo en sí puede estar opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con alquilo $C_1$-$C_3$, cicloalquilo $C_3$-$C_6$, hidroxialquilo $C_1$-$C_3$ o con el gru-

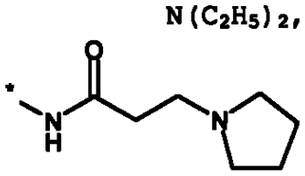
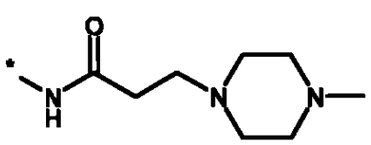
po $-N(C_2H_5)_2$,

o

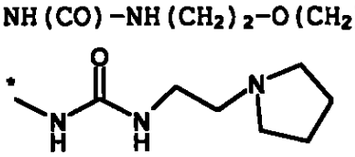
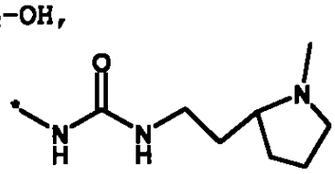
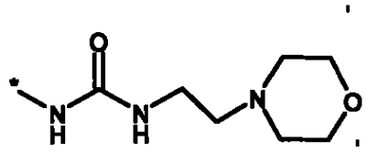
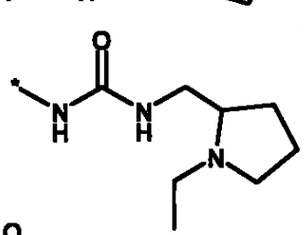
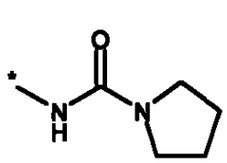
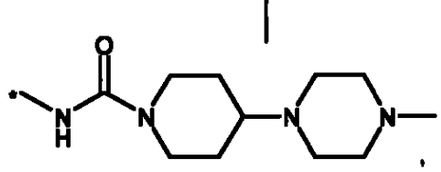
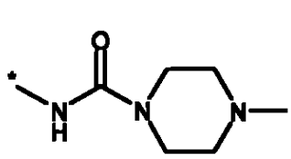
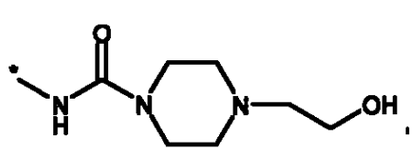
es el grupo COOH, $-COOCH_3$, $-COOC_2H_5$, $-CONH_2$,

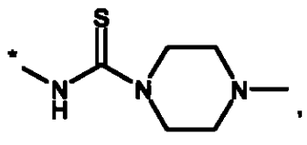
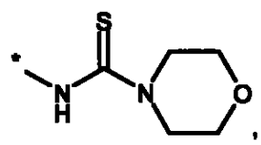
$-NH(CO)-C(CH_3)_3$, $-NH(CO)-(CH_2)-OCH_3$, $-NH(CO)-(CH_2)_2-OCH_3$, $-NH(CO)-(CH_2)-O(CH_2)_2-OCH_3$, $-NH(CO)-(CH_2)_2-N(C_2H_5)_2$,

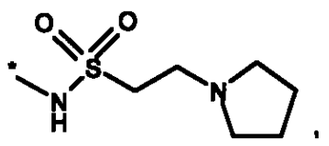
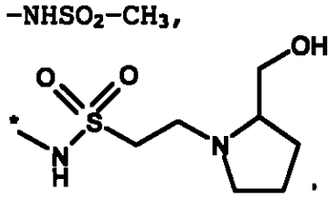
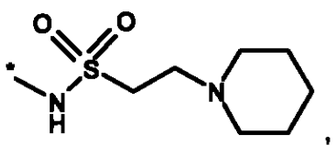
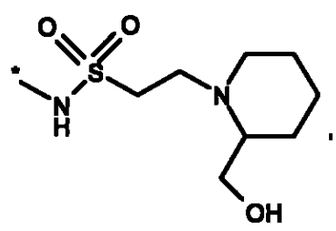
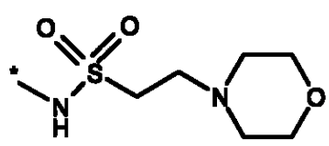
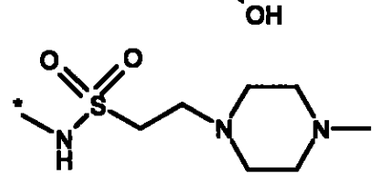
$-NH(CO)-NH(CH_2)_2-N(CH_3)_2$, $-NH(CO)-NH(CH_2)_2-OH$, $-NH(CO)-NH(CH_2)_2-O(CH_2)_2-OH$,

$-NH(CS)NH(CH_2)_2-OH$, $-NH(CS)NH(CH_2)_2-O(CH_2)_2-OH$,

$-NHSO_2$-alquilo $C_1$-$C_6$, $-NHSO_2-CH_3$,

o $-SO_2-NH-(CO)-CH_3$,

X es oxígeno, -NH- o $-NR^5-$,

$R^1$ es alquilo $C_1$-$C_3$ o cicloalquilo $C_3$ opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con flúor, cloro, bromo o yodo,

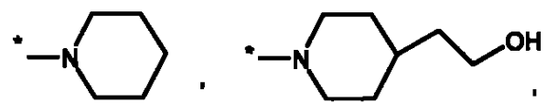
$R^2$ es alquilo $C_1$-$C_3$, alcoxi $C_1$-$C_3$, alquenilo $C_1$-$C_3$, alquinilo $C_1$-$C_3$, cicloalquilo $C_3$-$C_6$, isoxazolilo, piperidinilo, fenilo, pirazolilo, pirrolilo, (tetralin)ilo o tiazolilo opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con flúor, cloro, bromo, yodo, hidroxi, ciano, alquilo $C_1$-$C_6$, hidroxialquilo $C_1$-$C_6$, metoxi o

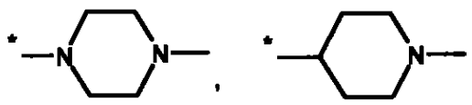
con el grupo $-S-CH_3$, $-COOCH_3$, $COOC_2H_5$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, $-NHC(CH_3)_3$, $-NH(CO)-CH_3$, -NH(CO)-fenilo, $-NH(CO)-O-(CH_2)$-fenilo, $-N(CH_3)-(CS)-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)-(CS)-N(CH_3)_2$ o

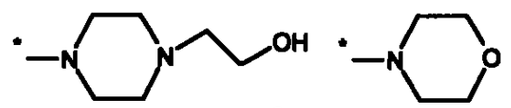
con los siguientes sistemas cíclicos cicloalquilo $C_3$-$C_6$, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, fenilo, bifenilo, furanilo, tienilo, Pirrolilo, piridilo, en donde estos sistemas cíclicos pueden estar opcionalmente mono o polisustituidos en sí, igual o diferente, con alquilo $C_1$-$C_3$, ciano, flúor, cloro, bromo, yodo, metoxi o $-CO-NH_2$,

o

es el grupo $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_3)(CS)NHCH_3$, $-NH(CS)N(CH_3)_2$, $-NH(CO)$-fenilo, $-NH-(CH_2)-CF_3$, $-NH-(CH_2)_2-CF_3$, $-NH-(CH_2)_2-OH$, $-NH(CO)$-piridinilo,

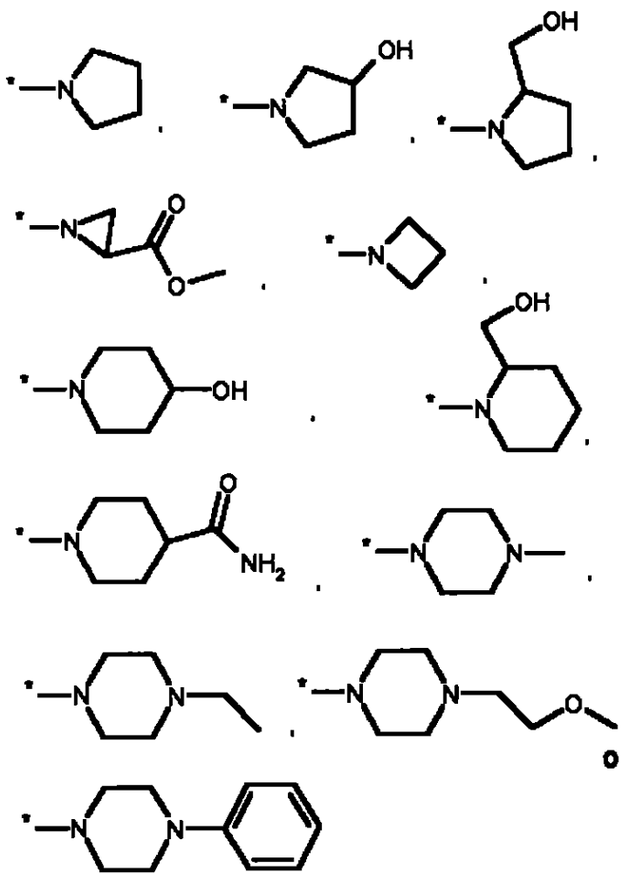





o

$R^2$ y $R^5$ forman juntos uno de los siguientes anillos

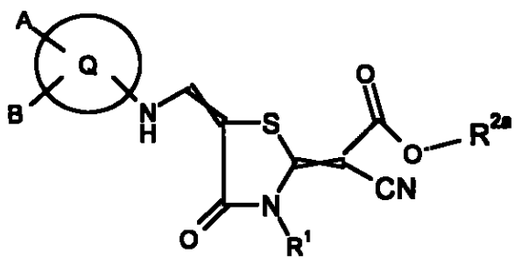


y

$R^5$ es alquilo $C_1$-$C_3$, alquenilo $C_1$-$C_3$, alquinilo $C_1$-$C_3$ opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con halógeno, hidroxi, ciano, alcoxi $C_1$-$C_6$, cicloalquilo $C_3$-$C_6$, heterocicloalquilo $C_3$-$C_6$, o con el grupo $-N(CH_3)_2$,

así como sus estereoisómeros, diastereoisómeros, enantiómeros y sales.

Otro objeto de la presente invención son los compuestos de la fórmula general IA



(IA)

en donde

Q es arilo o heteroarilo,

A y B son, de modo independiente entre sí, hidrógeno, halógeno, hidroxi, amino o nitro

o

son alquilo $C_1$-$C_3$ o alcoxi $C_1$-$C_6$ opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con halógeno, hidroxi, heterocicloalquilo $C_3$-$C_6$ o con el grupo -$NR^3R^4$ o -$CO(NR^3)$-M, en donde el heterocicloalquilo en sí puede estar opcionalmente interrumpido por uno o varios átomos de nitrógeno, oxígeno y/o azufre y/o puede estar opcionalmente interrumpido por uno o varios grupos -(CO)- o -$SO_2$- en el anillo y/u opcionalmente pueden estar contenidos uno o varios enlaces dobles en el anillo y/o el anillo en sí puede estar opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con alquilo $C_1$-$C_6$, cicloalquilo $C_3$-$C_6$, hidroxialquilo $C_1$-$C_6$ o con el grupo -$NR^3R^4$,

o

son -$NR^3(CO)$-L, -$NR^3(CO)$-$NR^3$-L, -$COR^6$, -$CO(NR^3)$-M, -$NR^3(CS)NR^3R^4$, -$NR^3SO_2$-M, -$SO_2$-$NR^3R^4$ o -$SO_2(NR^3)$-M,

L es alquilo $C_1$-$C_6$ o heteroarilo opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con hidroxialcoxi $C_1$-$C_6$, alcoxialcoxi $C_1$-$C_6$, heterocicloalquilo

$C_3$-$C_6$ o con el grupo $-NR^3R^4$, en donde el heterocicloalquilo en sí puede estar opcionalmente interrumpido por uno o varios átomos de nitrógeno, oxígeno y/o azufre y/o puede estar opcionalmente interrumpido por uno o varios grupos -(CO)- o $-SO_2-$ en el anillo y/u opcionalmente pueden estar contenidos uno o varios enlaces dobles en el anillo y/o el anillo en sí puede estar opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con alquilo $C_1$-$C_6$, cicloalquilo $C_3$-$C_6$, hidroxialquilo $C_1$-$C_6$ o con el grupo $-NR^3R^4$,

M es alquilo $C_1$-$C_6$ opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con el grupo $-NR^3R^4$ o heterocicloalquilo $C_3$-$C_6$,

$R^1$ es alquilo $C_1$-$C_4$, cicloalquilo $C_3$, alilo o propargilo opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con halógeno,

$R^{2a}$ es alilo o propargilo,

$R^3$ y $R^4$ son, de modo independiente entre sí, hidrógeno o son alquilo $C_1$-$C_6$, alcoxi $C_1$-$C_6$, -CO-alquilo $C_1$-$C_6$ o arilo opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con halógeno, hidroxi, heterocicloalquilo $C_3$-$C_6$, hidroxialcoxi $C_1$-$C_6$ o con el grupo $-NR^3R^4$, en donde el heterocicloalquilo en sí puede estar opcionalmente interrumpido por uno o varios átomos de nitrógeno, oxígeno y/o azufre y/o puede estar opcionalmente interrumpido por uno o varios grupos -(CO)- o $-SO_2-$ en el anillo y/u opcionalmen-

te pueden estar contenidos uno o varios enlaces dobles en el anillo y en donde el anillo heterocicloalquilo $C_3$-$C_6$ en sí puede estar opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con ciano, halógeno, alquilo $C_1$-$C_6$, hidroxialquilo $C_1$-$C_6$, alcoxi $C_1$-$C_6$, cicloalquilo $C_3$-$C_6$, o con el grupo -$NR^3R^4$ o -CO-$NR^3R^4$,

o

$R^3$ y $R^4$ forman juntos un anillo heterocicloalquilo $C_3$-$C_6$, que está interrumpido al menos una vez por nitrógeno y puede estar opcionalmente mono o polisustituido con oxígeno o azufre y/o puede estar opcionalmente interrumpido por uno o varios grupos -(CO)- o -$SO_2$- en el anillo y/u opcionalmente pueden estar contenidos uno o varios enlaces dobles en el anillo

y/o el anillo heterocicloalquilo en sí puede estar opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con alquilo $C_1$-$C_6$, cicloalquilo $C_3$-$C_6$, hidroxialquilo $C_1$-$C_6$, alcoxialquilo $C_1$-$C_6$, ciano, hidroxi o con el grupo -$NR^3R^4$, y

$R^5$ es hidroxi, alquilo $C_1$-$C_6$, alcoxi $C_1$-$C_6$ o el grupo -$NR^3R^4$,

así como sus solvatos, hidratos, estereoisómeros, diastereoisómeros, enantiómeros y sales.

Estos compuestos presentan un éster alílico o un éster propargílico contrariamente a los compuestos de la fórmula general I. También estos compuestos inhiben las quinasas de

la familia Polo y son más apropiadas especialmente por la presencia del éster alílico para separar en el ácido libre y así para preparar compuestos de la fórmula general I.

Se prefieren aquellos compuestos de la fórmula general IA, en donde

Q es fenilo, quinolinilo, indolilo o naftilo,

A y B son, de modo independiente entre sí, hidrógeno o halógeno

o

son alquilo $C_1$-$C_3$ o alcoxi $C_1$-$C_6$ opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con halógeno, hidroxi o con el grupo -N(alquilo $C_1$-$C_6$)$_2$ o -CO(NH)-M, o

son -NH(CO)-L, -NH(CO)-NH-L, -$COR^6$, -CO(NH)-M, -$CO(NCH_3)$-M, -$SO_2$(NH)-M o -$SO_2(NCH_3)$-M,

L es alquilo $C_1$-$C_6$ opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con pirrolidinilo,

M es alquilo $C_1$-$C_6$ opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con el grupo -N(alquilo $C_1$-$C_6$)2 o pirrolidinilo,

$R^1$ es alquilo $C_1$-$C_3$,

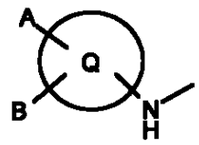
$R^{2a}$ es alilo o propargilo y

$R^6$ es hidroxi, alquilo $C_1$-$C_6$ o alcoxi $C_1$-$C_6$,

así como sus solvatos, hidratos, estereoisómeros, diastereoisómeros, enantiómeros y sales.

En especial se prefieren compuestos de los Ejemplos de preparación 77, 104, 105, 106, 107, 117, 119, 121, 123 - 131, 133, 135, 137, 140.

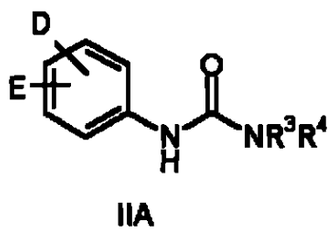
Otro objeto de la invención son los Ejemplos de preparación 1 a 75, así como sus solvatos, hidratos, estereoisómeros, diastereoisómeros, enantiómeros y sales. Estos compuestos se distinguen de aquéllos de la fórmula general I por la presencia de un radical éster en lugar de un enlace de amida. Estos compuestos son apropiados para inhibir las quinasas de la familia Polo. Estos compuestos también son adecuados como productos intermediarios para preparar los compuestos de la fórmula general I.

Representan características esenciales de los compuestos según la invención en especial $R^1$ como alquilo $C_1$-$C_4$ opcionalmente sustituido con halógeno o cicloalquilo $C_3$, así como la amina secundaria en Q 

.

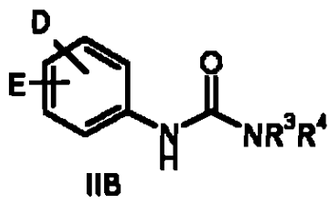
Otros objetos de la invención están representados en especial por aquellos usos de los compuestos de las fórmulas generales IIA, IIB, IIIA, IIIB, IVA, IVB, así como los compuestos de la fórmula general V, como productos intermediarios para preparar los compuestos de la fórmula general I.

Usos de los compuestos de las fórmulas generales IIA o IIB




IIA

o

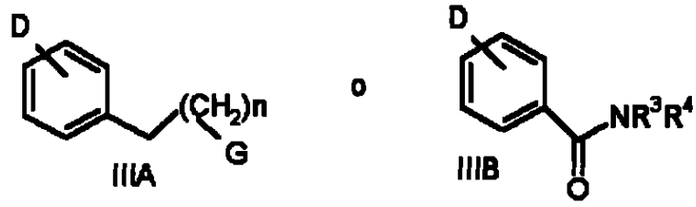



IIB

en las cuales D es el grupo $-NO_2$, $-NH_2$ o $-NH(CO)OC(CH_3)_3$ y E es alcoxi $C_1$-$C_6$ o halógeno y $R^3$ y $R^4$ poseen el significado

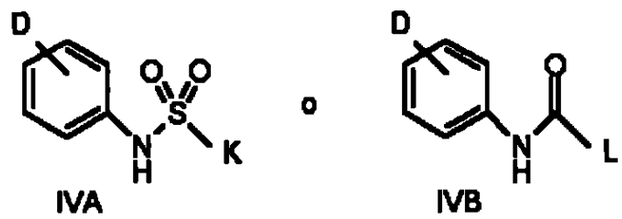
descrito en la fórmula general I, como productos intermediarios para preparar las sustancias de la fórmula general I según la invención.

Usos de los compuestos de las fórmulas generales IIIA o IIIB



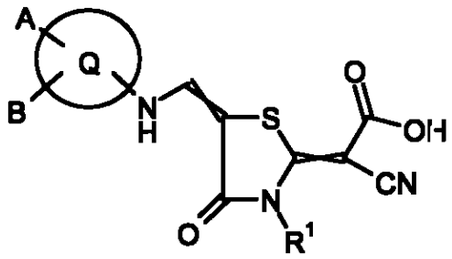

en las cuales D es el grupo $-NO_2$, $-NH_2$ o $-NH(CO)OC(CH_3)_3$ y G es el grupo $-NR^3R^4$ y $R^3$, $R^4$ y n poseen el significado descrito en la fórmula general I, como productos intermediarios para preparar las sustancias de la fórmula general I según la invención.

Usos de los compuestos de las fórmulas generales IVA o IVB




en las cuales D es el grupo $-NO_2$, $-NH_2$ o $-NH(CO)OC(CH_3)_3$ y K es alquilo $C_1$-$C_6$ o alquenilo $C_1$-$C_6$ opcionalmente sustituido con el grupo $-NR^3R^4$ y L es alquilo $C_1$-$C_6$ o alquenilo $C_1$-$C_6$ opcionalmente sustituido con alcoxi $C_1$-$C_6$, alcoxi $C_1$-$C_6$-alcoxi $C_1$-$C_6$ o el grupo $-NR^3R^4$ y $R^3$ y $R^4$ poseen el significado descrito en la fórmula general I, como productos intermediarios para preparar las sustancias de la fórmula general I según la invención.

Compuestos de la fórmula general V




V

en donde Q, A, B y $R^1$ poseen el significado descrito en la fórmula general I, como productos intermediarios para preparar las sustancias de la fórmula general I según la invención con la condición de que el ácido ciano-[3-etil-4-oxo-5-[1-fenilamino-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético no entre dentro de la fórmula general V.

Para usar los compuestos de la fórmula general I según la invención como medicamentos se llevan a la forma de un preparado farmacéutico que, además del principio activo para la aplicación enteral o parenteral, contienen materiales de soporte inertes farmacéuticos, orgánicos o inorgánicos apropiados tales como, por ejemplo, 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. Eventualmente contienen, más allá de ello, excipientes tales 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 especialmente soluciones inyectables o suspensiones, en particular soluciones acuosas de compuestos activos en aceite de ricino polihidroxietoxilado.

Como sistemas de soporte también se pueden utilizar coadyuvantes tensioactivos tales como sales de ácidos biliares o fosfolípidos animales o vegetales, pero también mezclas de ellos, así como liposomas o sus componentes.

Para la aplicación oral son apropiados en especial comprimidos, grageas o cápsulas con talco y/o soportes o aglutinantes de hidrocarburos, tales como por ejemplo lactosa, almidón de maíz o de papa. La aplicación también puede realizarse en forma líquida, tal como por ejemplo en forma de jugo, al que se agrega eventualmente un edulcorante.

Las aplicaciones entéricas, parenterales y orales también son objeto de la presente invención.

La dosificación de los principios activos puede variar de acuerdo con la vía de administración, la edad y el peso del paciente, el tipo y la gravedad de la enfermedad que debe tratarse y factores similares. La dosis diaria es de 0,5-1000 mg, preferentemente de 50-200 mg, en donde la dosis puede administrarse como dosis única a aplicarse una vez o subdividida en 2 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 inducida por quimioterapéuticos y mucositis, enfermedades infeccio-

228

sas, enfermedades nefrológicas, enfermedades neurodegenerativas crónicas y agudas e infecciones virales, en donde por cáncer se entienden tumores sólidos y leucemia, por enfermedades autoinmunes se entienden psoriasis, alopecia y esclerosis múltiple, por enfermedades cardiovasculares se entienden estenosis, arterioesclerosis y restenosis, por enfermedades infecciosas se entienden enfermedades causadas por parásitos unicelulares, por enfermedades nefrológicas se entiende glomerulonefritis, por enfermedades neurodegenerativas crónicas se entienden enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, mal de Parkinson, demencia por SIDA y mal de Alzheimer, por enfermedades neurodegenerativas agudas se entienden isquemias cerebrales y neurotraumatismos, y por infecciones virales se entienden infecciones por citomegalus, herpes, hepatitis B o C, y enfermedades por VIH.

Asimismo son objeto de la presente invención medicamentos para el tratamiento de las enfermedades antes detalladas, que contienen al menos un compuesto según la fórmula general I, así como medicamentos con sustancias de formulación y de soporte apropiadas.

Los compuestos de la fórmula general I según la invención son, entre otros, excelentes inhibidores de las quinasas tipo Polo, tales como Plk1, Plk2, Plk3 y Plk4.

Siempre que la preparación de los compuestos de partida no esté descrita, éstos son conocidos y pueden prepararse de modo análogo a los compuestos conocidos o a los procedimientos aquí descritos. Asimismo es posible llevar a cabo todas las reacciones aquí descritas en reactores paralelos o por

medio de técnicas de trabajo combinatorias.

Las mezclas isoméricas pueden separarse según métodos usuales como, por ejemplo, cristalización, cromatografía o formación de sales, en los isómeros tales como, por ejemplo, en los enantiómeros, los diastereoisómeros o los isómeros E/Z, siempre y cuando los isómeros no estén en equilibrio entre sí.

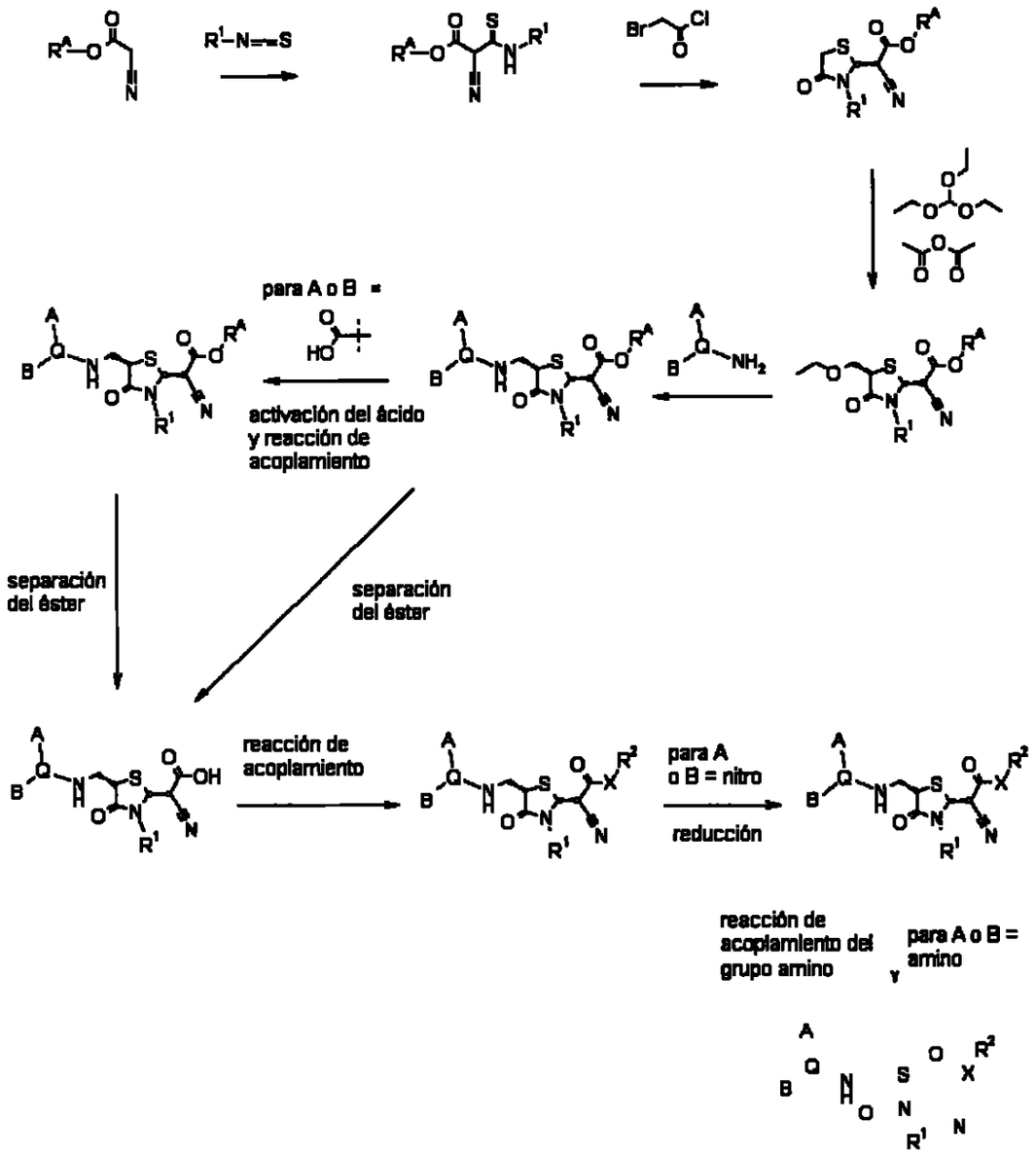
La preparación de las sales se realiza de manera usual, mezclando una solución del compuesto de la fórmula I con la cantidad equivalente o un exceso de una base o un ácido que eventualmente está en solución, y separando el precipitado o elaborando la solución de manera convencional.

**Preparación de los compuestos según la invención**

Los siguientes ejemplos explican la preparación de los compuestos según la invención sin limitar el alcance de los compuestos reivindicados a estos ejemplos.

Los compuestos de la fórmula general I o IA según la invención pueden prepararse de acuerdo con el siguiente esquema general de procedimiento:

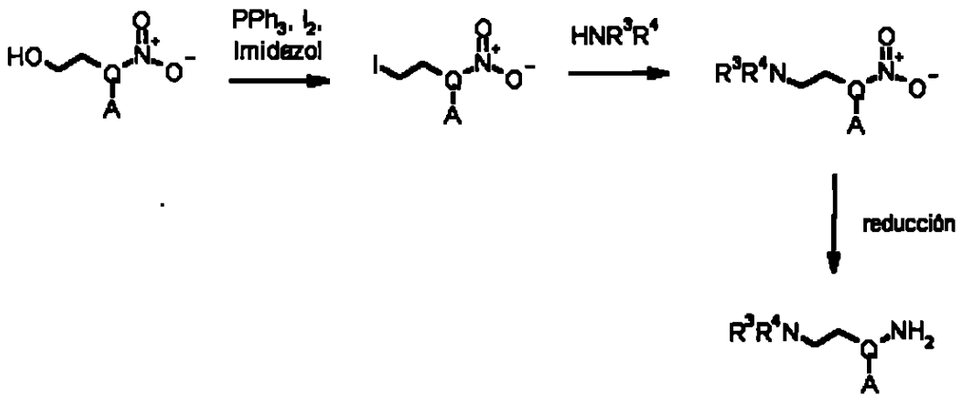
**Esquema de síntesis:**




$R^A$ = etilo, propilo, alilo, bencilo

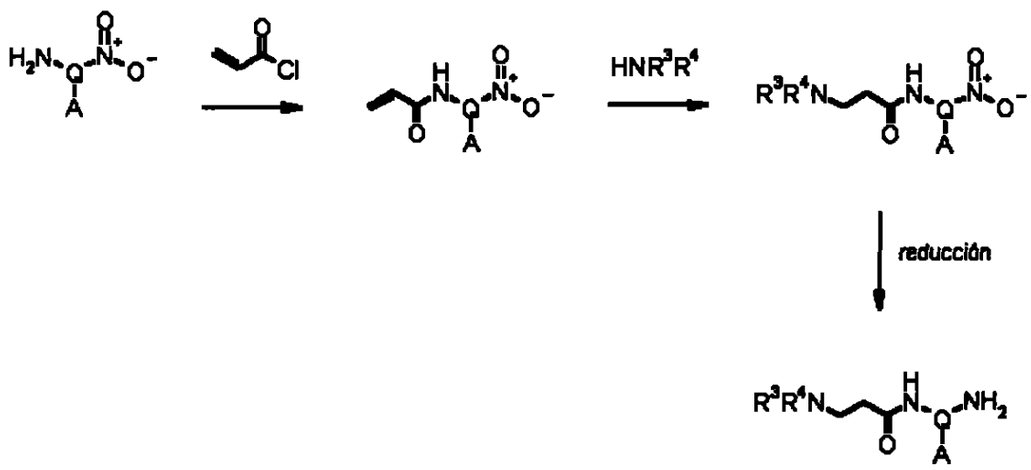
$R^1$, $R^2$, A, B y Q tienen el significado indicado en la fórmula general I

**Esquema N° 1 para la síntesis de anilinas:**



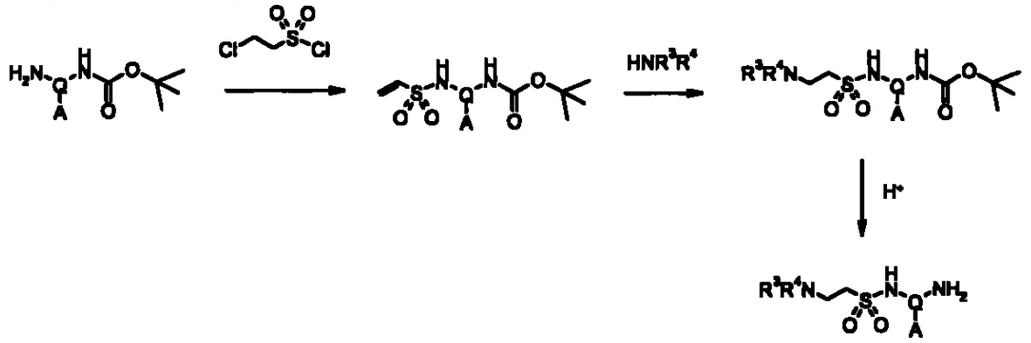

en donde A, Q, $R^3$ y $R^4$ tienen el significado indicado en la fórmula general I.

**Esquema N° 2 para la síntesis de anilinas:**



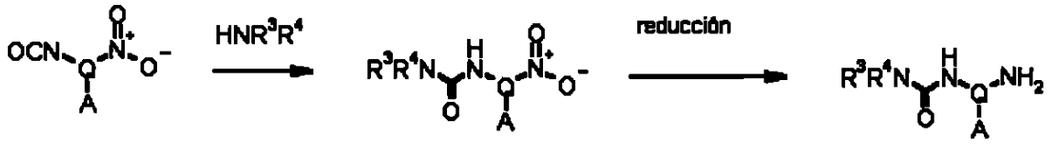

en donde A, Q, $R^3$ y $R^4$ tienen el significado indicado en la fórmula general I.

**Esquema N° 3 para la síntesis de anilinas:**



en donde A, Q, $R^3$ y $R^4$ tienen el significado indicado en la fórmula general I.

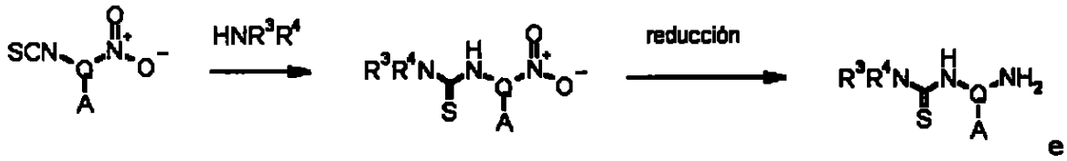
**Esquema N° 4 para la síntesis de anilinas:**




e

n donde A, Q, $R^3$ y $R^4$ tienen el significado indicado en la fórmula general I.

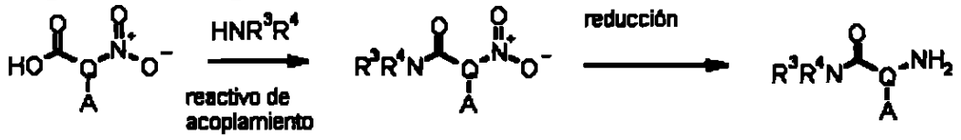
**Esquema N° 5 para la síntesis de anilinas:**




e

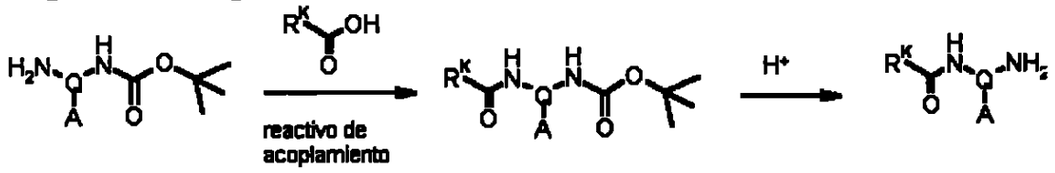
n donde A, Q, $R^3$ y $R^4$ tienen el significado indicado en la fórmula general I.

**Esquema N° 6 para la síntesis de anilinas:**




en donde A, Q, $R^3$ y $R^4$ tienen el significado indicado en la fórmula general I.

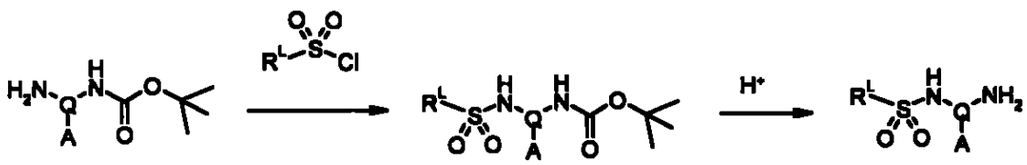
**Esquema N° 7 para la síntesis de anilinas:**




$R^K$ = alquilo $C_1$-$C_6$ o $-(CH_2)_n$-alcoxi $C_1$-$C_6$ o $-(CH_2)_n$-alcoxialcoxi $C_1$-$C_6$

en donde A, Q, $R^3$ y $R^4$ tienen el significado indicado en la fórmula general I.

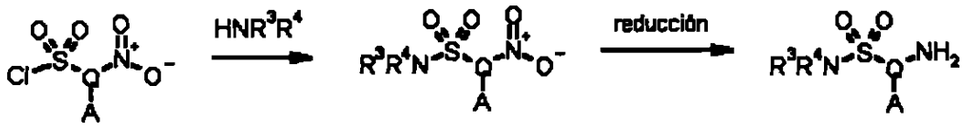
**Esquema N° 8 para la síntesis de anilinas:**



$R^L$ = alquilo $C_1$-$C_6$

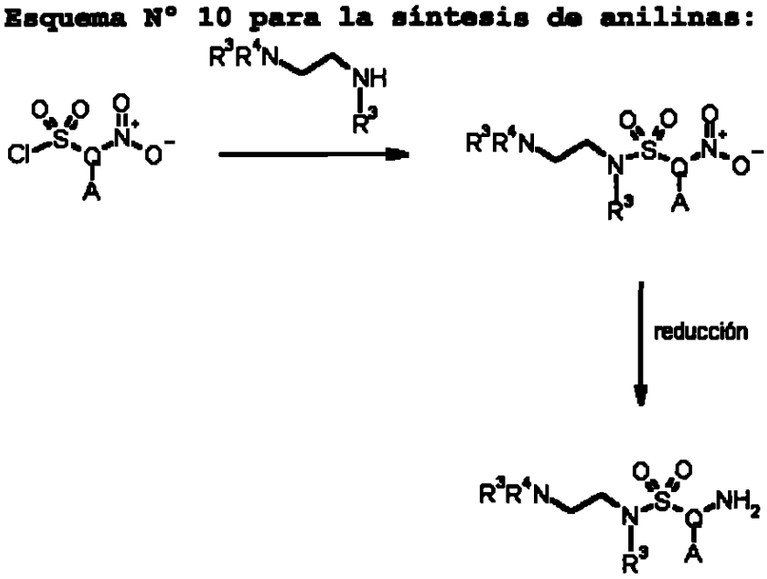
en donde A y Q tienen el significado indicado en la fórmula general I.

**Esquema N° 9 para la síntesis de anilinas:**



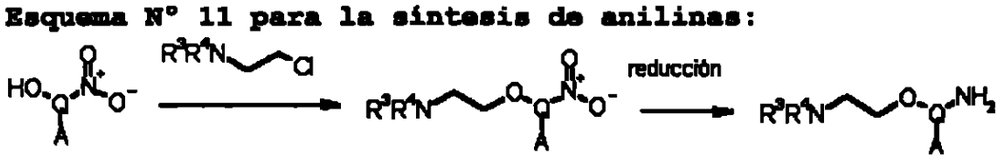

en donde A, Q, $R^3$ y $R^4$ tienen el significado indicado en la fórmula general I.

**Esquema N° 10 para la síntesis de anilinas:**



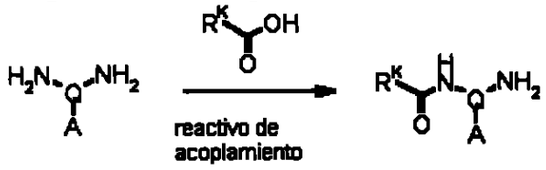

en donde A, Q, $R^3$ y $R^4$ tienen el significado indicado en la fórmula general I.

**Esquema N° 11 para la síntesis de anilinas:**




en donde A, Q, $R^3$ y $R^4$ tienen el significado indicado en la fórmula general I.

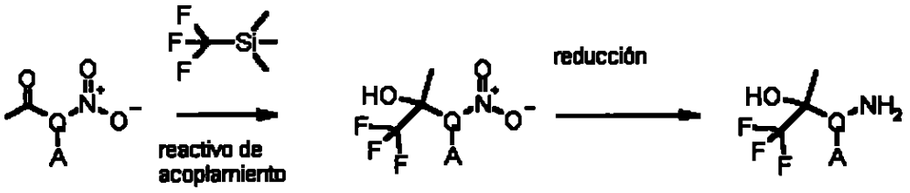
**Esquema N° 12 para la síntesis de anilinas:**




$R^K$ = alquilo $C_1$-$C_6$ o $-(CH_2)_n$-alcoxi $C_1$-$C_6$ o $-(CH_2)_n$-alcoxialcoxi $C_1$-$C_6$

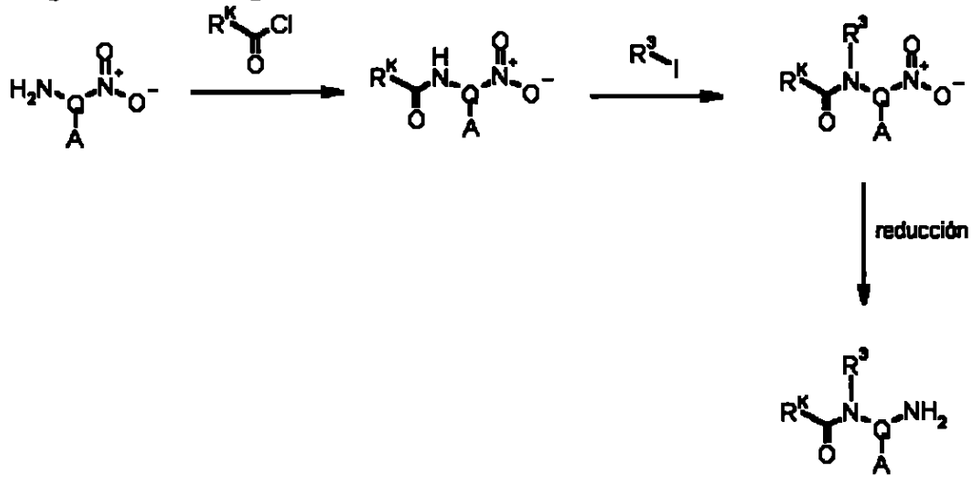
en donde A y Q tienen el significado indicado en la fórmula general I.

**Esquema N° 13 para la síntesis de anilinas:**




en donde A y Q tienen el significado indicado en la fórmula general I.

**Esquema N° 14 para la síntesis de anilinas:**




$R^K$ = alquilo $C_1$-$C_6$ o $-(CH_2)_n$-alcoxi $C_1$-$C_6$ o $-(CH_2)_n$-alcoxialcoxi $C_1$-$C_6$

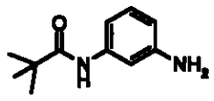
en donde A, Q y $R^3$ tienen el significado indicado en la fórmula general I.

**Síntesis de los intermediarios**

Preparación de los intermediarios (INT) que se pueden utilizar preferentemente para preparar los compuestos de tiazolidinona según la invención.

**Ejemplo INT1**

**N-(3-amino-fenil)-2,2-dimetil-propionamida**

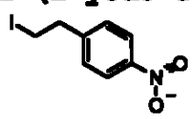


Se disuelven 5,0 g de 1,3-diaminobenceno en 50 ml de diclorometano y se mezclan a 0° C con 24 ml de diisopropiletilamina y 10,4 ml de anhídrido de ácido piválico. Se agita durante 2 horas a 0° C y durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se combina con solución semisaturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrae con acetato de etilo. La solución orgánica se lava con solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y después de purificar por cromatografía en gel de sílice se obtienen 5,7 g del compuesto que figura en el título.

1H-RMN (DMSO-d6): $\delta$ = 1,20 (s, 9H); 4,98 (s, 2H); 6,24 (d, 1H); 6,70 (d, 1H); 6,83-6,96 (m, 2H) ppm.

**Ejemplo INT2**

**1-(2-yodo-etil)-4-nitro-benceno**



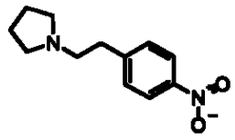
Se disuelven 15 g de 4-nitrofeniletanol, 28,1 g de trifenilfosfina y 9,2 g de imidazol en 500 ml de THF, se mezclan por porciones con 27,77 g de yodo y se agita durante 2

horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se combina con solución de cloruro de amonio y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se lava de manera sucesiva con solución de tiosulfato de sodio y agua y se seca sobre sulfato de sodio. Después de purificar por cromatografía en gel de sílice se obtienen 23,22 g del compuesto que figura en el título.

1H-RMN (DMSO-d6): δ = 3,30 (t, 2H); 3,54 (t, 2H); 7,57 (d, 2H); 8,18 (d, 2H) ppm.

**Ejemplo INT3**

**1-[2-(4-nitro-fenil)-etil]-pirrolidina**

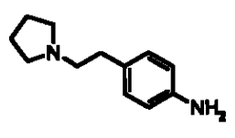


Se disuelven 8 g del compuesto descrito en el Ejemplo **INT2**), 26,4 g de carbonato de potasio y 3,6 ml de pirrolidina en 20 ml de DMF y se agita durante 5 horas a temperatura ambiente. El solvente se condensa a alto vacío, el residuo se recoge en acetato de etilo y se lava tres veces con agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio. Después de purificar por cromatografía en gel de sílice se obtienen 5,6 g del compuesto que figura en el título.

1H-RMN (DMSO-d6): δ = 1,68 (m, 4H); 2,48 (m, 4H); 2,67 (t, 2H); 2,89 (t, 2H); 7,52 (d, 2H); 8,13 (d, 2H) ppm.

**Ejemplo INT4**

**4-(2-Pirrolidin-1-il-etil)-fenilamina**



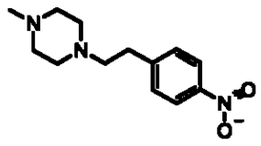
Se disuelven 5,67 g del compuesto descrito en el Ejem-

plo **INT3**) en 500 ml de etanol y se mezclan con 1 g de paladio sobre carbón (al 10 %). Se agita durante 2 horas bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente. Tras filtrar sobre kieselguhr y condensar el solvente en el evaporador rotativo se obtienen 4,8 g del compuesto que figura en el título.

1H-RMN (DMSO-d6): δ = 1,67 (m, 4H); 2,31-2,60 (m, 8H); 4,81 (s, 2H); 6,48 (d, 2H); 6,84 (d, 2H) ppm.

**Ejemplo INT5**

**1-metil-4-[2-(4-nitro-fenil)-etil]-piperazina**

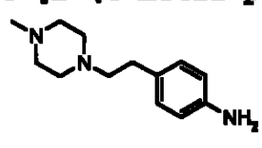


Se disuelven 5 g del compuesto descrito en el Ejemplo **INT2**), 6,2 ml de trietilamina y 2,4 ml de N-metilpiperazina en 20 ml de tetrahidrofurano y se agita durante 3 horas a reflujo. Se añaden otros 0,6 ml de N-metilpiperazina y se agita durante otras 3 horas a reflujo. El solvente se condensa en el evaporador rotativo, el residuo se recoge en acetato de etilo y se lava con agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio. Después de purificar por cromatografía en gel de sílice se obtienen 1,6 g del compuesto que figura en el título.

1H-RMN (DMSO-d6): δ = 2,13 (s, 3H); 2,20-2,48 (m, 8H); 2,54 (t, 2H); 2,87 (t, 2H); 7,51 (d, 2H); 8,13 (d, 2H) ppm.

**Ejemplo INT6**

**4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-fenilamina**



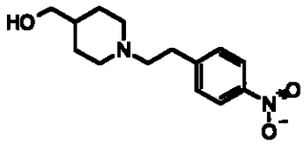
238

Se disuelven 6,37 g del compuesto descrito en el Ejemplo **INT5**) en 500 ml de etanol y se mezclan con 1,1 g de paladio sobre carbón (al 10 %). Se agita durante 2 horas bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente. Tras filtrar sobre kieselguhr y condensar el solvente en el evaporador rotativo se obtienen 5,6 g del compuesto que figura en el título.

1H-RMN (DMSO-d6): δ = 2,15 (s, 3H); 2,20-2,59 (m, 12H); 4,80 (s, 2H); 6,48 (d, 2H); 6,83 (d, 2H) ppm.

**Ejemplo INT7**

**{1-[2-(4-nitro-fenil)-etil]-piperidin-4-il}-metanol**

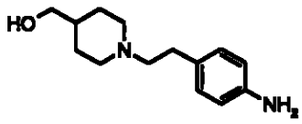


Se disuelven 8 g del compuesto descrito en el Ejemplo **INT2**), 26,4 g de carbonato de potasio y 5,0 g de 4-hidroximetilpiperidina en 20 ml de DMF y se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. El solvente se condensa a alto vacío, el residuo se recoge en acetato de etilo y se lava tres veces con agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio. Después de purificar por cromatografía en gel de sílice se obtienen 5,56 g del compuesto que figura en el título.

1H-RMN (DMSO-d6): δ = 0,99-1,16 (m, 2H); 1,21-1,41 (m, 1H); 1,61 (d, 2H); 1,90 (t, 2H); 2,54 (t, 2H); 2,81-2,98 (m, 4H); 3,23 (d, 2H); 4,40 (s, 1H); 7,50 (d, 2H); 8,13 (d, 2H) ppm.

**Ejemplo INT8**

**{1-[2-(4-amino-fenil)-etil]-piperidin-4-il}-metanol**

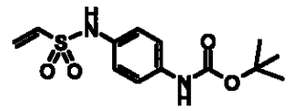


Se disuelven 6,56 g del compuesto descrito en el Ejemplo **INT7**) en 500 ml de etanol y se mezclan con 1,1 g de paladio sobre carbón (al 10 %). Se agita durante 4 horas bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente. Tras filtrar sobre kieselguhr y condensar el solvente en el evaporador rotativo se obtienen 4,67 g del compuesto que figura en el título.

1H-RMN (DMSO-d6): δ = 0,99-1,20 (m, 2H); 1,20-1,41 (m, 1H); 1,61 (d, 2H); 1,87 (t, 2H); 2,36 (t, 2H); 2,50-2,60 (m, 2H); 2,88 (d, 2H); 3,23 (t, 2H); 4,40 (s, 1H); 4,80 (s, 2H); 6,47 (d, 2H); 6,84 (d, 2H) ppm.

**Ejemplo INT9**

**Éster ter-butílico del ácido (4-etensulfonilamino-fenil)-carbámico**



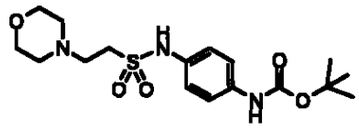
Se disuelven 2,0 g de éster (ter)butílico del ácido (4-aminofenil)-carbámico en 60 ml de tetrahidrofurano, se mezclan con 6,74 ml de trietilamina y con 1,0 ml de cloruro de ácido 2-cloroetansulfónico y se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se combina con agua y se extrae con acetato de etilo. La solución orgánica se lava de manera sucesiva con ácido clorhídrico 4 normal, con solución semisaturada de hidrógeno-carbonato de sodio y con solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y después de recristalizar en etanol

/ diclorometano (1:3) se obtienen 1,45 g del compuesto que figura en el título.

1H-RMN (DMSO-d6): δ= 1,47 (s, 9H); 5,97 (d, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,70 (dd, 1H); 7,03 (d, 2H); 7,35 (d, 2H); 9,28 (s, 1H); 9,70 (s, 1H) ppm.

**Ejemplo INT10**

**Éster ter-butílico del ácido [4-(2-morfolin-4-il-etansulfonilamino)-fenil]-carbámico**

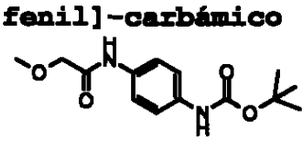


Se disuelven 107 mg del compuesto descrito en el Ejemplo **INT9**) en 5 ml de tetrahidrofurano, se mezcla con 0,25 ml de trietilamina y 71 µl de morfolina y se agita durante 24 horas a reflujo. La mezcla de reacción se combina con agua y se extrae con acetato de etilo. La solución orgánica se lava con solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y después de purificar por cromatografía en gel de sílice se obtienen 62 mg del compuesto que figura en el título.

1H-RMN (DMSO-d6, colocado sobre $K2CO_3$): δ= 1,47 (s, 9H); 2,30 (m, 4H); 2,63 (t, 2H); 3,14 (t, 2H); 3,50 (m, 4H); 7,08 (d, 2H); 7,37 (d, 2H); 9,25 (s, 1H); 9,52 (s, 1H) ppm.

**Ejemplo INT11**

**Éster ter-butílico del ácido [4-(2-metoxiacetilamino)-fenil]-carbámico**



Se disuelven 200 mg de éster (ter)butílico del ácido

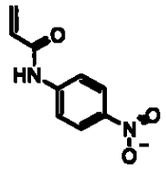
S/N 241

(4-aminofenil)-carbámico en 5 ml de tetrahidrofurano, se mezclan con 0,63 ml de trietilamina y 0,16 ml de cloruro de metoxiacetilo y se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se combina con solución semisaturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrae con acetato de etilo. La solución orgánica se lava con solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y después de purificar por cromatografía en gel de sílice se obtienen 211 mg del compuesto que figura en el título.

1H-RMN (DMSO-d6, colocado sobre $K2CO_3$): $\delta$ = 1,48 (s, 9H); 3,38 (s, 3H); 3,97 (s, 2H); 7,37 (d, 2H); 7,52 (d, 2H); 9,25 (s, 1H); 9,61 (s, 1H) ppm.

**Ejemplo INT12)**

**N-(4-nitrofenil)-acrilamida**

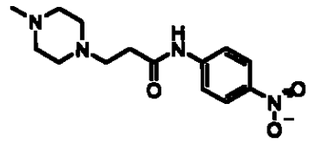


A una solución de 20 g de 4-nitroanilina en 200 ml de THF se vierten primero 61 ml de trietilamina y después 14,6 ml de cloruro de ácido acrílico. La mezcla se agita durante 4 h a temperatura ambiente, se mezcla con solución de cloruro de sodio y se extrae con acetato de etilo. El producto bruto obtenido después de evaporar el solvente se recristaliza (diclorometano). Se obtienen 18,5 g del compuesto que figura en el título.

$^1$H-RMN ($CDCl_3$): $\delta$ = 5,87 (1H); 6,34 (1H); 6,47 (1H); 7,92 (2H); 8,23 (2H) ppm.

**Ejemplo INT13)**

**3-(4-metil-piperazin-1-il)-N-(4-nitro-fenil)-propionamida**

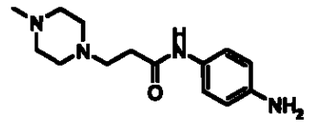


A una solución de 8,6 g de N-(4-nitrofenil)-acrilamida en 225 ml de THF se añaden primero 31,2 ml de trietilamina y luego 11,7 ml de 1-metilpiperazina. La mezcla se agita a reflujo durante 15 h y se concentra en el evaporador rotativo hasta sequedad. Tras adicionar diclorometano se extrae con solución de hidrógeno-carbonato de sodio y solución de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora el solvente. El producto bruto obtenido se recristaliza (acetato de etilo). Se obtienen 8,0 g del compuesto que figura en el título.

Masa molar = 292,341; MS (ESI): [M+1]+ = 293.

**Ejemplo INT14)**

**N-(4-amino-fenil)-3-(4-metil-piperazin-1-il)-propionamida**

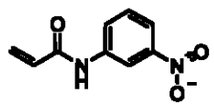


Una mezcla de 8,6 g de N-(4-nitrofenil)-acrilamida y 0,8 g de paladio sobre carbón (10%) en 150 ml de etanol se agitan en una atmósfera de hidrógeno durante 5 h a temperatura ambiente. Luego se filtra la mezcla sobre Celite y se evapora el solvente. Se obtienen 7,0 g del compuesto que figura en el título.

$^1$H-RMN ($CDCl_3$): δ = 2,14 (3H); 2,19-2,52 (10 H) 2,58 (2H); 4,92 (2H); 6,71 (2H); 7,05 (2H); 7,83 (1H); ppm.

**Ejemplo INT15**

**N-(3-nitro-fenil)-acrilamida**

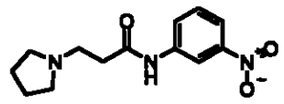


De modo análogo al Ejemplo **INT12)** se obtienen a partir de 20 g de 3-nitroanilina, 61 ml de trietilamina y 14,6 ml de cloruro de ácido acrílico, después de purificar por recristalización en diclorometano, 18,5 g del compuesto que figura en el título.

1H-RMN (DMSO-d6): δ = 5,84 (dd, 1H); 6,32 (dd, 1H); 6,45 (dd, 1H); 7,62 (t, 1H); 7,89-8,02 (m, 2H); 8,70 (s, 1H); 9,6-11,0 (b, 1H) ppm.

**Ejemplo INT16**

**N-(3-nitro-fenil)-3-pirrolidin-1-il-propionamida**

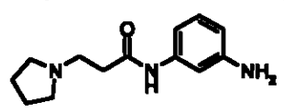


De modo análogo al Ejemplo **INT13)** se obtienen a partir de 5,0 g del compuesto preparado en el Ejemplo **INT15**), 18,2 ml de trietilamina y 2,56 ml de pirrolidina, después de purificar por cromatografía en gel de sílice, 5,52 g del compuesto que figura en el título.

1H-RMN (DMSO-d6): δ = 1,60-1,76 (m, 4H); 2,38-2,58 (m, 6H); 2,72 (t, 2H); 7,60 (t, 1H); 7,85-7,93 (m, 2H); 8,64 (s, 1H); 10,56 (s, 1H) ppm.

**Ejemplo INT17**

**N-(3-amino-fenil)-3-pirrolidin-1-il-propionamida**



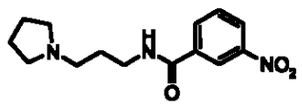
Se disuelven 5,5 g del compuesto descrito en el Ejemplo **INT16**) en 200 ml de etanol y se mezclan con 450 mg de pala-

dio sobre carbón (al 10 %). Se agita durante 4 horas bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente. Tras filtrar sobre kieselguhr y condensar el solvente en el evaporador rotativo se obtienen 4,8 g del compuesto que figura en el título.

1H-RMN (DMSO-d6): δ = 1,61-1,75 (m, 4H); 2,34-2,53 (m, 6H); 2,68 (t, 2H); 5,02 (s, 2H); 6,21 (d, 1H); 6,55 (d, 1H); 6,82-6,94 (m, 2H); 9,78 (s, 1H) ppm.

**Ejemplo INT18**

**3-nitro-N-(3-pirrolidin-1-il-propil)-benzamida**

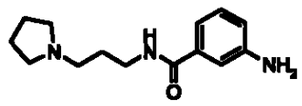


Se disuelven 500 mg de ácido 4-nitrobenzoico en 20 ml de dimetilformamida, se mezclan con 370 µl de trietilamina, 342 mg de N-(3-aminopropil)-pirrolidina y 866 mg de TBTU y se agita durante 20 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se combina con solución semisaturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrae con diclorometano. La solución orgánica se lava con solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y después de purificar por cromatografía en gel de sílice se obtienen 502 mg del compuesto que figura en el título.

1H-RMN (DMSO): δ= 1.84 (m, 6H), 2.63 (m, 4H), 2.78 (m, 2H), 7.61 (m, 1H), 8.22 (dd, 1H), 8.32 (dd, 1H), 8.53 (m, 1H), 9.41 (s, 1H) ppm.

**Ejemplo INT19**

**3-amino-N-(3-pirrolidin-1-il-propil)-benzamida**

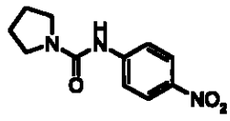


Se disuelve 1 g del compuesto descrito en el Ejemplo **INT18)** en 50 ml de THF y se mezcla con 1 g de níquel Raney. Se agita durante 3 horas bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente. Tras filtrar sobre kieselguhr y condensar el solvente en el evaporador rotativo se obtienen 810 mg del compuesto que figura en el título.

1H-RMN (DMSO d6): δ = 1.79 (m, 6H), 2.57 (m, 4H), 2.69 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.73 (s, 2H), 6.76 (dd, 1H), 7.02 (m, 1H), 7.17 (m, 2H), 8.52 (s, 1H) ppm.

**Ejemplo INT20**

**(4-nitro-fenil)-amida del ácido pirrolidin-1-carboxílico**

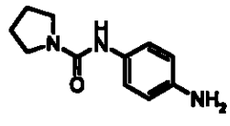


Se disuelve 1 g de para-nitrofenilisocianato en 10 ml de acetonitrilo y se mezcla lentamente a temperatura ambiente con pirrolidina (1,51 ml). Se agita durante toda la noche a temperatura ambiente, el solvente se destila en el evaporador rotativo y el residuo se recristaliza en etanol. Se obtienen 1,1 g de producto.

1H-RMN (DMSO d6): δ = 1.82 (m, 4H), 3.48 (m, 4H), 7.79 (d, 2H), 8.12 (d, 2H), 8.80 (s, 1H) ppm.

**Ejemplo INT21**

**(4-amino-fenil)-amida del ácido pirrolidin-1-carboxílico**



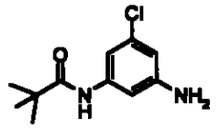
Se disuelve 1 g del compuesto descrito en el Ejemplo **INT20**) en 50 ml de THF y se mezcla con 1 g de níquel Raney. Se agita durante 3 horas bajo una atmósfera de hidrógeno a

temperatura ambiente. Tras filtrar sobre kieselguhr y condensar el solvente en el evaporador rotativo se obtienen 790 mg del compuesto que figura en el título.

1H-RMN (DMSO d6): δ = 1.80 (m, 4H), 3.28 (m, 4H), 4.68 (s, 2H), 6.42 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 7.61 (s, 1H) ppm.

**Ejemplo INT22**

**N-(3-amino-5-cloro-fenil)-2,2-dimetil-propionamida (2056-1)**

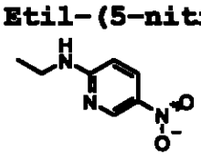


Se disuelven 5,0 g de 5-cloro-1,3-diaminobenceno en 50 ml de diclorometano y 5 ml de dimetilformamida y se mezclan a 0° C con 18,5 ml de diisopropiletilamina y 8,5 ml de anhídrido de ácido piválico. Se agita durante una hora a 0° C y durante 5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se combina con solución semisaturada de hidrógenocarbonato de sodio y se extrae con una mezcla de acetato de etilo y hexano (1:3). La solución orgánica se lava con solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y después de purificar por cromatografía en gel de sílice se obtienen 2,5 g del compuesto que figura en el título.

1H-RMN (DMSO-d6): (DMSO-d6): δ = 5,37 (s, b, 2H); 6,28 (s, b, 1H); 6,88 (s, b, 1H); 7,48 (s, 1H); 9,00 (s, 1H) ppm.

**Ejemplo INT23**

**Etil-(5-nitro-piridin-2-il)-amina**



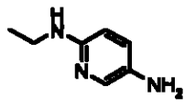
Se disuelven 395 mg de 2-cloro-5-nitro-piridina y 2,5

ml de una solución 1 M de etilamina en tetrahidrofurano disueltos en 10 ml de DMSO y se agita durante 4 horas a 50°C. La mezcla de reacción se combina con acetato de etilo y se lava tres veces con solución semisaturada de hidrógenocarbonato de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio. Después de purificar por cromatografía en gel de sílice se obtienen 430 mg del compuesto que figura en el título.

1H-RMN (DMSO-d6): δ = 1,17 (t, 3H); 3,40 (m, 2H); 6,53 (d, 1H); 8,00-8,23 (m, 2H); 8,91 (d, 1H) ppm.

**Ejemplo INT24**

**N*2*-Etil-piridin-2,5-diamina**

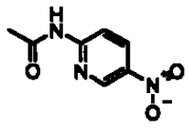


Se disuelven 420 mg del compuesto descrito en el Ejemplo **INT23)** en 20 ml de etanol y se mezclan con 120 mg de paladio sobre carbón (al 10 %). Se agita durante 4 horas bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente. Tras filtrar sobre kieselguhr y condensar el solvente en el evaporador rotativo se obtienen 340 mg del compuesto que figura en el título.

1H-RMN (DMSO-d6): δ = 1,09 (t, 3H); 3,11 (m, 2H); 4,25 (s, 2H); 5,43 (t, 1H); 6,25 (d, 1H); 6,81 (dd, 1H); 7,45 (d, 1H) ppm.

**Ejemplo INT25**

**N-(5-nitro-piridin-2-il)-acetamida**

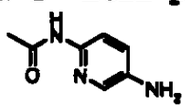


Se disuelven 1,12 g de 2-amino-5-nitro-piridina, 5,1 ml de trietilamina y una punta de espátula de DMAP en 20 ml de tetrahidrofurano. Se añaden 0,86 ml de cloruro de acetilo y se agita durante 24 horas a reflujo. La mezcla de reacción se combina con acetato de etilo y se lava tres veces con solución semisaturada de hidrógeno-carbonato de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio. Tras purificar por cromatografía en gel de sílice y cristalizar en etanol se obtienen 340 mg del compuesto que figura en el título.

1H-RMN (DMSO-d6): δ = 2,17 (s, 3H); 8,28 (d, 1H); 8,59 (dd, 1H); 9,16 (d, 1H); 11,25 (s, 1H) ppm.

**Ejemplo INT26**

**N*2*-Etil-piridin-2,5-diamina**

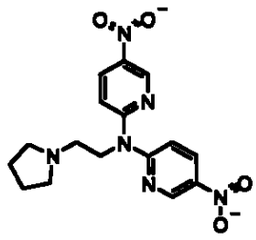


Se disuelven 340 mg del compuesto descrito en el Ejemplo **INT25)** en 50 ml de etanol y 10 ml de diclorometano y se mezclan con 120 mg de paladio sobre carbón (al 10 %). Se agita durante 4 horas bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente. Tras filtrar sobre kieselguhr y condensar el solvente en el evaporador rotativo, se obtienen 275 mg del compuesto que figura en el título.

1H-RMN (DMSO-d6): δ = 2,00 (s, 3H); 5,14 (s, 2H); 6,95 (dd, 1H); 7,66 (d, 1H); 7,73 (d, 1H); 9,99 (s, 1H) ppm.

**Ejemplo INT27**

**Bis-(5-nitro-piridin-2-il)-(2-pirrolidin-1-il-etil)-amina**

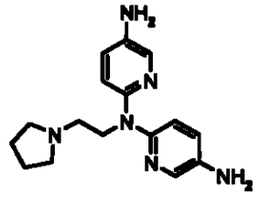


Se disuelven 395 mg de 2-cloro-5-nitro-piridina y 2,70 mg de 2-pirrolidin-1-il-etilamina en 5 ml de DMSO y se agitan durante 6 horas a 100° C. La mezcla de reacción se mezcla con diclorometano y se lava tres veces con solución semisaturada de hidrógeno-carbonato de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio. Después de purificar por cromatografía en gel de sílice se obtienen 51 mg del compuesto que figura en el título.

1H-RMN (DMSO-d6): δ = 1,59 (m, 4H); 2,43 (m, 4H); 2,75 (t, 2H); 4,42 (t, 2H); 7,56 (d, 2H); 8,48 (dd, 2H); 9,19 (d, 2H) ppm.

**Ejemplo INT28**

**Bis-(5-amino-piridin-2-il)-(2-pirrolidin-1-il-etil)-amina**



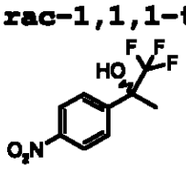
Se disuelven 50 mg del compuesto descrito en el Ejemplo **INT27)** en 10 ml de etanol y se mezclan con 20 mg de paladio sobre carbón (al 10 %). Se agita durante 4 horas bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente. Tras filtrar sobre kieselguhr y condensar el solvente en el evaporador rotativo se obtienen 41 mg del compuesto que figura en el título.

1H-RMN (DMSO-d6): δ = 1,97 (m, 4H); 3,00-3,47 (m, b,

6H); 4,20 (t, 2H); 5,03 (s, 4H); 6,76 (d, 2H); 7,00 (dd, 2H); 7,77 (d, 2H) ppm.

**Ejemplo INT29**

**rac-1,1,1-trifluoro-2-[4'-nitrofenil]-propan-2-ol**

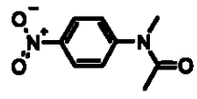


Se disuelven 0,7 g de 4-nitroacetofenona en 9 ml de THF y se mezclan con 3,2 ml de (trifluorometil)-trimetilsilano y 9 mg de fluoruro trihidrato de tetra-n-butilamonio. La solución se agita durante 5 horas a temperatura ambiente. Para la elaboración se mezcla con 16 ml de ácido clorhídrico diluido (9+1). Tras añadir 200 ml de agua, se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con solución concentrada de bicarbonato de sodio y agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El aceite obtenido se recoge en 40 ml de acetona, se mezcla con 6,1 ml de ácido clorhídrico y se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. Se mezcla con solución de bicarbonato de sodio y se extrae con acetato de etilo. El producto obtenido después de secar sobre sulfato de magnesio y evaporar el solvente se purifica en gel de sílice. Se obtienen 0,82 g del compuesto que figura en el título en forma de cristales casi incoloros.

1H-RMN (DMSO-d6): δ = 1.74 (s, 3H); 6.99 (s, 1H); 7.88 (d, 2H); 8.26 (d, 2H) ppm.

**Ejemplo INT30**

**4'-nitro-N-metiacetanilida**

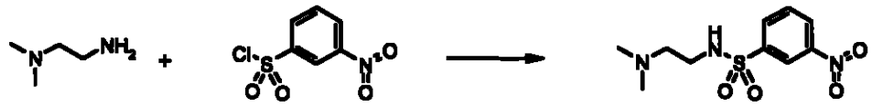


Se disuelven 2,5 g de N-(4-nitro-fenil)-acetamida en 50 ml de acetona caliente y se mezcla con 3 g de hidróxido de potasio y 3 g de yoduro de metilo. Se calienta durante 10 min a reflujo. El residuo que quedó después de evaporar la acetona se recoge en agua. Se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con solución de cloruro de sodio saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. Se obtienen 2,4 g del compuesto que figura en el título en forma de cristales amarillos.

1H-RMN (CDCl3): δ = 2.02 (s, 3H); 3.34 (s, 3H); 7.39 (d, 2H); 8.28 (d, 2H) ppm.

**Intermediario INT31**

**N-(2-Dimetilamino-etil)-3-nitro-bencensulfonamida**

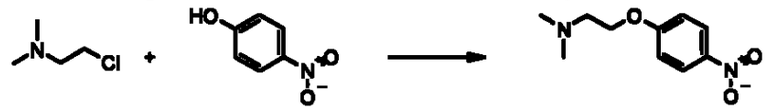


Se añade gota a gota una solución de cloruro de 3-nitro-bencensulfonilo (1 equivalente) en acetonitrilo a 0° C a una solución de N*1*,N*1*-dimetil-etan-1,2-diamina (2,2 equivalentes) en acetonitrilo y se agita durante toda la noche a temperatura ambiente. Se finaliza la reacción adicionando hidróxido de sodio (1 N) y se extrae tres veces con 2-metoxi-2-metil-propano. Las fases orgánicas combinadas se liberan del solvente en el evaporador rotativo y se purifican por cromatografía en columna. Se obtiene el compuesto que figura en el título con un rendimiento del 43%.

1H-RMN (CDCl3, 300 MHz), (picos seleccionados) δ = 2.11 (s, 6H); 2.39 (m, 2H); 3.03 (m, 2H); 7.75 (t, 1H); 8.21 (dd, 1H); 8.42 (dd, 1H); 8.72 (m, 1H).

**Intermediario INT32**

**Dimetil-[2-(4-nitro-fenoxi)-etil]-amina**

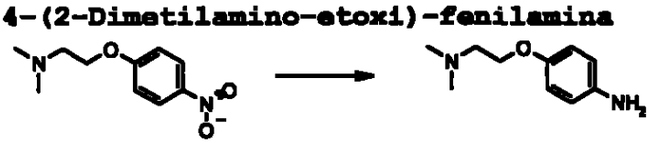


Se calienta a reflujo una suspensión de 10 g de 4-nitrofenol, 11 g de (2-cloro-etil)-dimetil-amina y 27,1 g de carbonato de potasio en 200 ml de acetona durante 15 horas. La tanda se libera del solvente al vacío y el residuo se recoge en acetato de etilo. Se extrae tres veces con 200 ml de hidróxido de sodio (1 N) por vez y se secan las fases orgánicas combinadas sobre carbonato de sodio, se destila el solvente en el evaporador rotativo y se obtiene el compuesto que figura en el título con un rendimiento del 50 %.

1H-RMN (CDCl3, 300 MHz), (picos seleccionados) δ = 2.35 (s, 6H); 2.78 (m, 2H); 4.16 (m, 2H); 6.97 (d, 2H); 8.19 (d, 2H).

**Intermediario INT33**

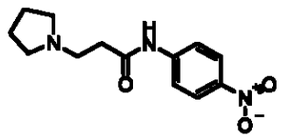
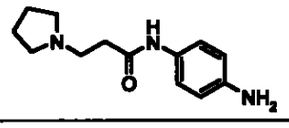
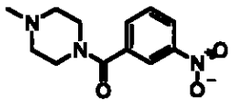
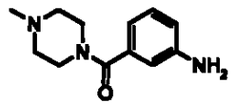
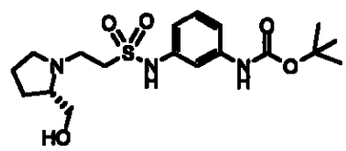
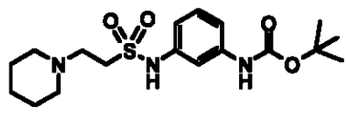
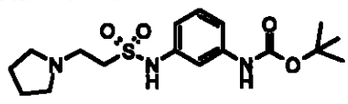
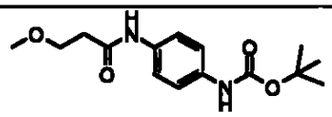
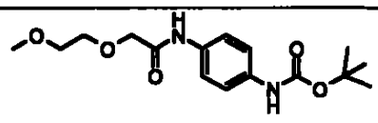
**4-(2-Dimetilamino-etoxi)-fenilamina**

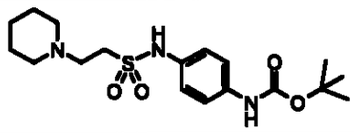
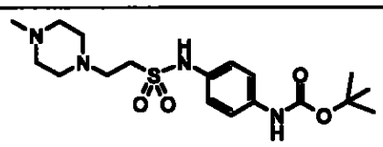
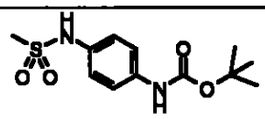
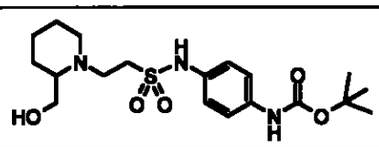
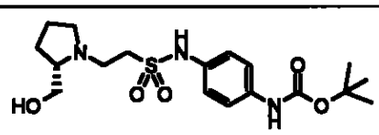
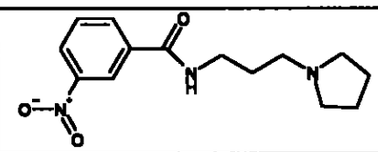
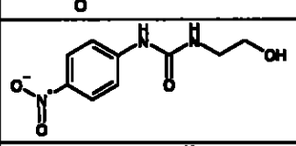
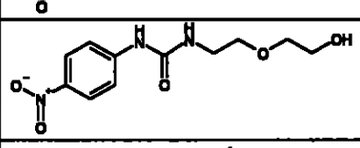
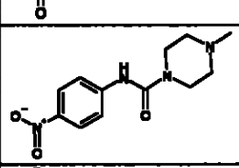
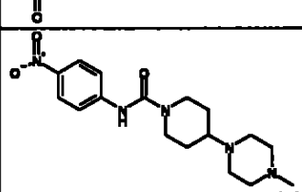
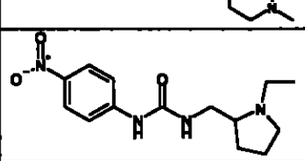
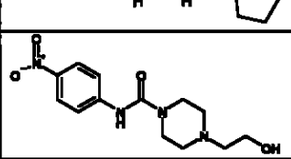


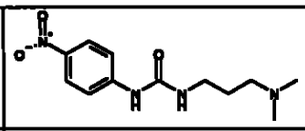
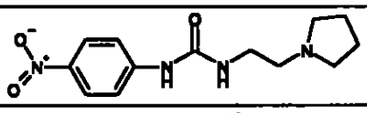
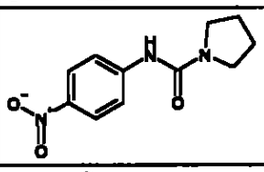
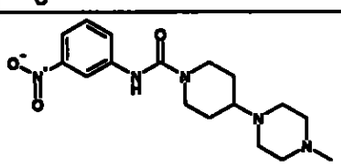
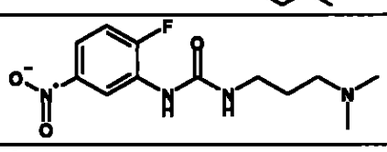
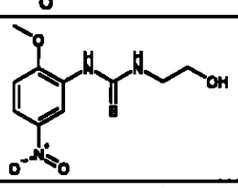
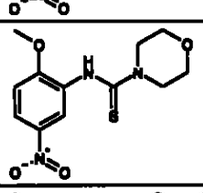
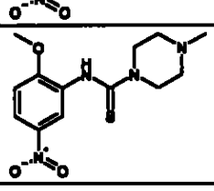
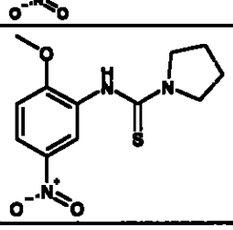
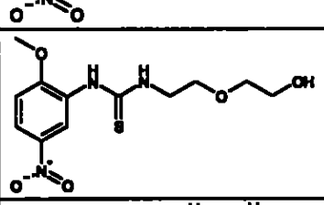
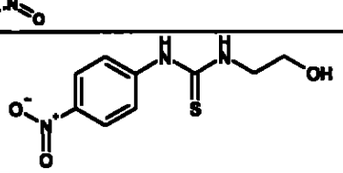
Se disuelven 14,9 g del compuesto preparado en el **Ejemplo INT LW32)** en 300 ml de metanol y se mezclan con 2 g de paladio sobre carbón (al 10 %) y se agita bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente. Una vez terminada la captación de hidrógeno, se filtra del catalizador y el producto crudo se libera del solvente en el evaporador rotativo. Se obtiene el compuesto que figura en el título con un rendimiento cuantitativo. El producto crudo se usa en la siguiente etapa sin una posterior purificación.

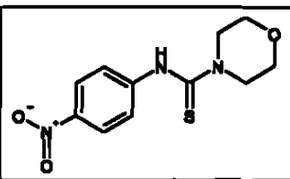
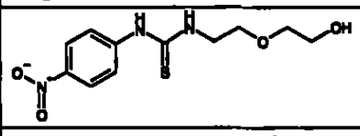
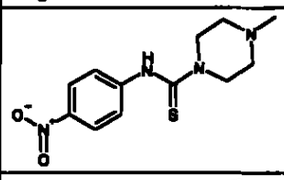
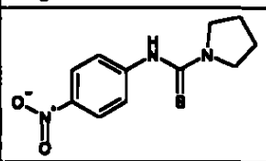
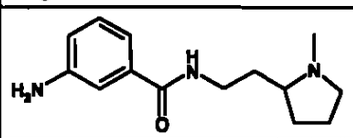
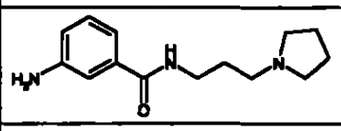
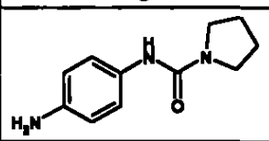
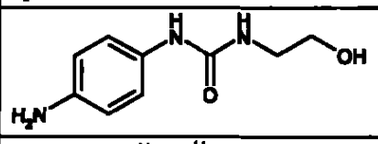
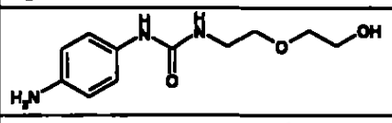
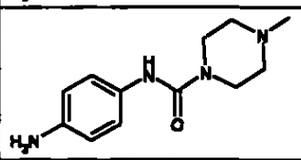
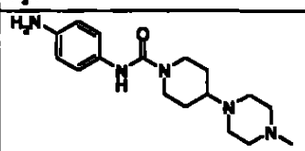
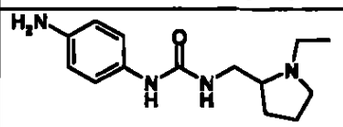
1H-RMN (CDCl3, 300 MHz), (picos seleccionados) δ = 2.35 (s, 6H); 2.70 (m, 2H); 4.00 (m, 2H); 6.63 (d, 2H); 6.79 (d, 2H).

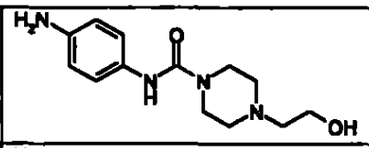
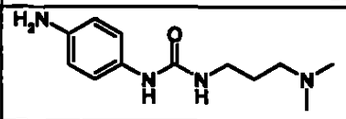
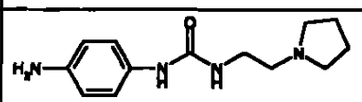
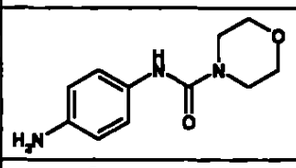
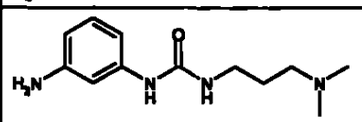
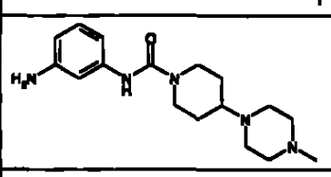
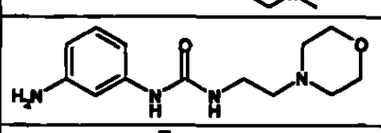
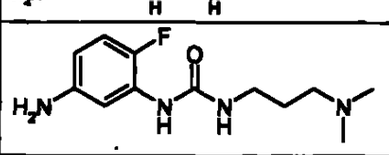
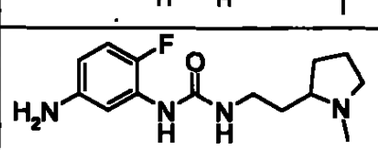
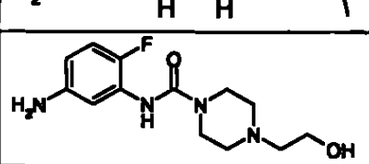
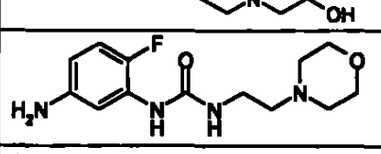
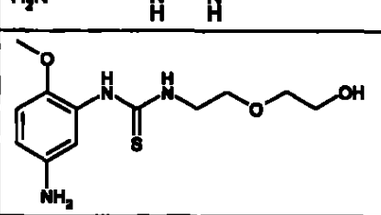
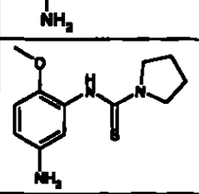
Los siguientes intermediarios se preparan de manera análoga a los procedimientos descritos con anterioridad.

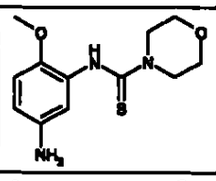
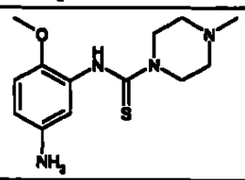
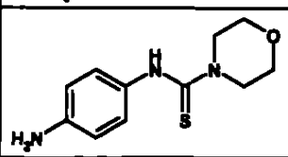
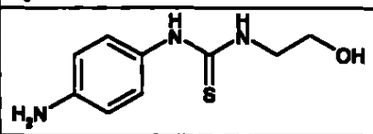
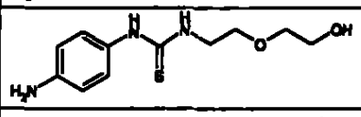
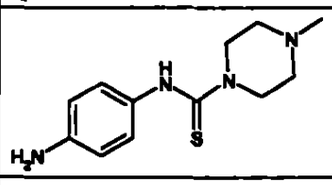
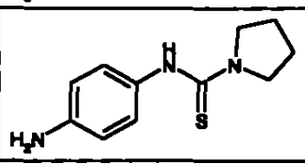
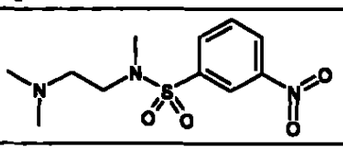
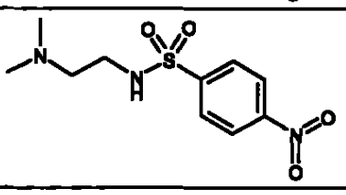
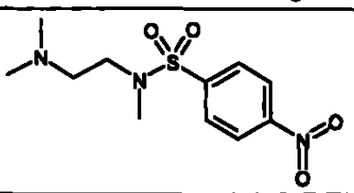
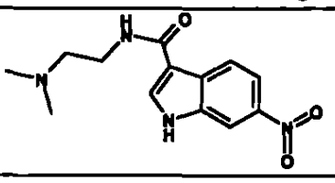
| Ejemplo N° | Estructura | Peso molecular | MS (ESI) $[M+1]^+$ | Síntesis análoga |
|---|---|---|---|---|
| **INT34** |  | 263.299 | 264 | **INT13** |
| **INT35** |  | 233,32 | 234 | **INT14** |
| **INT36** |  | 249.272 | 250 | **INT18** |
| **INT37** |  | 219.289 | 220 | **INT19** |
| **INT38** |  | 399.513 | 400 | **INT10** |
| **INT39** |  | 383.514 | 384 | **INT10** |
| **INT40** |  | 369.486 | 370 | **INT10** |
| **INT41** |  | 294.354 | 295 | **INT11** |
| **INT42** |  | 324.38 | 325 | **INT11** |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **INT43** |  | 383.514 | 384 | **INT10** |
| **INT44** |  | 398.528 | 399 | **INT10** |
| **INT45** |  | 286.352 | 287 | **INT9** |
| **INT46** |  | 413.54 | 414 | **INT10** |
| **INT47** |  | 399.513 | 400 | **INT10** |
| **INT48** |  | 277.33 | 278 | **INT20** |
| **INT49** |  | 225.203 | 226 | **INT20** |
| **INT50** |  | 269.255 | 270 | **INT20** |
| **INT51** |  | 264.283 | 265 | **INT20** |
| **INT52** |  | 347.417 | 348 | **INT20** |
| **INT53** |  | 292.337 | 293 | **INT20** |
| **INT54** |  | 294.309 | 295 | **INT20** |

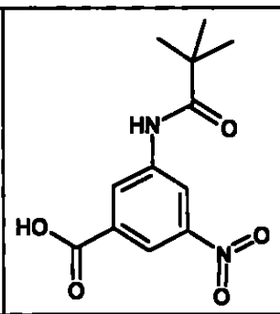
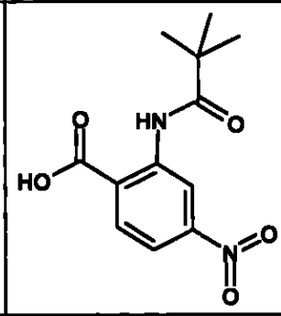
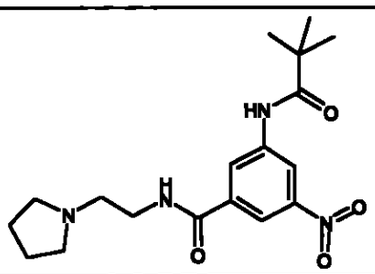
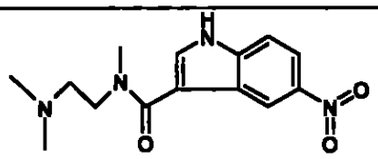
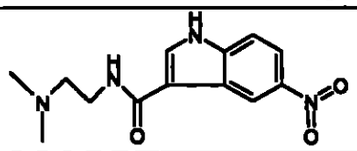
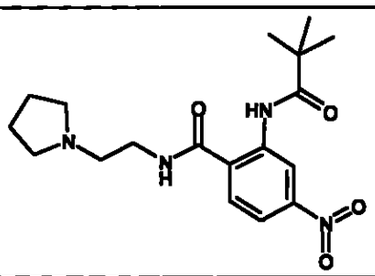
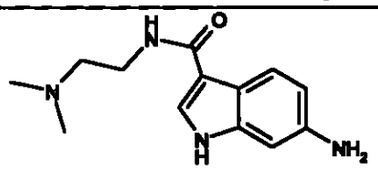
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **INT55** |  | 266.299 | 267 | **INT20** |
| **INT56** |  | 278.31 | 279 | **INT20** |
| **INT57** |  | 235.24 | 236 | **INT20** |
| **INT58** |  | 347.42 | 348 | **INT20** |
| **INT59** |  | 284.49 | 285 | **INT20** |
| **INT60** |  | 271.30 | 272 | **INT20** |
| **INT61** |  | 297.34 | 298 | **INT20** |
| **INT62** |  | 310.38 | 311 | **INT20** |
| **INT63** |  | 281.34 | 282 | **INT20** |
| **INT64** |  | 315.35 | 316 | **INT20** |
| **INT65** |  | 241.47 | 242 | **INT20** |

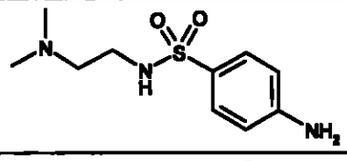
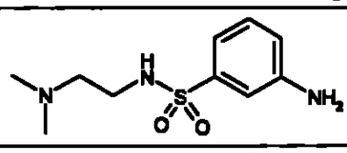
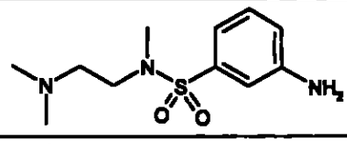
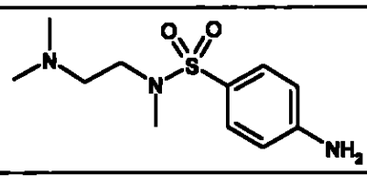
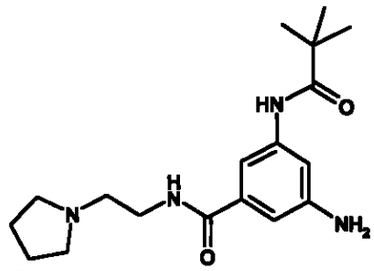
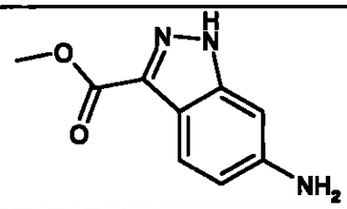
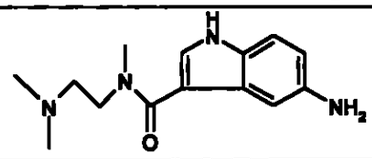
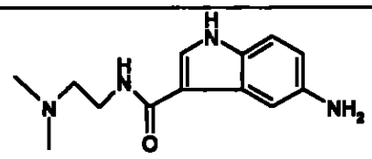
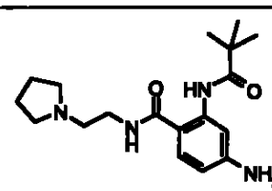
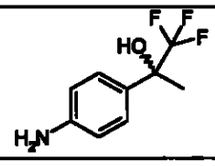
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **INT66** |  | 267.31 | 268 | **INT20** |
| **INT67** |  | 285.32 | 286 | **INT20** |
| **INT68** |  | 280.37 | 281 | **INT20** |
| **INT69** |  | 251.31 | 252 | **INT20** |
| **INT70** |  | 247.34 | 248 | **INT21** |
| **INT71** |  | 247.34 | 248 | **INT21** |
| **INT72** |  | 205.26 | 206 | **INT21** |
| **INT73** |  | 195.221 | 196 | **INT21** |
| **INT74** |  | 239.273 | 240 | **INT21** |
| **INT75** |  | 234.301 | 235 | **INT21** |
| **INT76** |  | 317.434 | 318 | **INT21** |
| **INT77** |  | 262.355 | 263 | **INT21** |

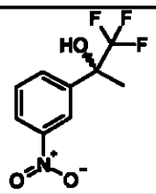
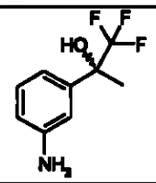
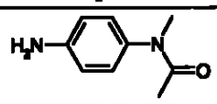
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **INT78** |  | 264.327 | 265 | **INT21** |
| **INT79** |  | 236.317 | 237 | **INT21** |
| **INT80** |  | 248.328 | 249 | **INT21** |
| **INT81** |  | 221.26 | 222 | **INT21** |
| **INT82** |  | 236.317 | 237 | **INT21** |
| **INT83** |  | 317.434 | 318 | **INT21** |
| **INT84** |  | 264.33 | 265 | **INT21** |
| **INT85** |  | 254.307 | 255 | **INT21** |
| **INT86** |  | 280.345 | 281 | **INT21** |
| **INT87** |  | 282.317 | 283 | **INT21** |
| **INT88** |  | 282.32 | 283 | **INT21** |
| **INT89** |  | 285.37 | 286 | **INT21** |
| **INT90** |  | 251.35 | 252 | **INT21** |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **INT91** |  | 267.35 | 268 | **INT21** |
| **INT92** |  | 280.39 | 281 | **INT21** |
| **INT93** |  | 237.33 | 238 | **INT21** |
| **INT94** |  | 211.29 | 212 | **INT21** |
| **INT95** |  | 255.34 | 256 | **INT21** |
| **INT96** |  | 250.37 | 251 | **INT21** |
| **INT97** |  | 221.33 | 222 | **INT21** |
| **INT98** |  | 287.34 | 288 | **INT31** |
| **INT99** |  | 273.31 | 274 | **INT31** |
| **INT100** |  | 287.34 | 288 | **INT31** |
| **INT101** |  | | 277 | **167** |

259

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **INT102** |  | | 267 | **167** |
| **INT103** |  | | 267 | **167** |
| **INT104** |  | | 363 | **167** |
| **INT105** |  | | 291 | **167** |
| **INT106** |  | | 277 | **167** |
| **INT107** |  | | 363 | **167** |
| **INT108** |  | | 247 | **INT8** |

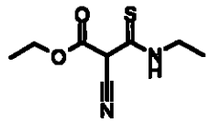
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **INT109** |  | | 244 | **INT8** |
| **INT110** |  | | 244 | **INT8** |
| **INT111** |  | | 258 | **INT8** |
| **INT112** |  | | 258 | **INT8** |
| **INT113** |  | | 333 | **INT8** |
| **INT114** |  | | 192 | **INT8** |
| **INT115** |  | | 261 | **INT8** |
| **INT116** |  | | 247 | **INT8** |
| **INT117** |  | | 333 | **INT8** |
| **INT118** |  | 205,181 | 206 | **INT4** |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **INT119** |  | 235,164 | 236 | **INT29** |
| **INT120** |  | 205,181 | 206 | **INT4** |
| **INT121** |  | 164.208 | 165 | **INT4** |

Los siguientes intermediarios se divulgaron ya en la solicitud de patente PCT/EP03/04450 y no se reivindican en la presente solicitud.

**Ejemplo INT122)**

**Éster etílico del ácido ciano-etiltiocarbamoil-acético**

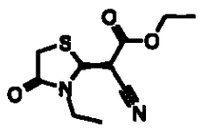


A una mezcla de 5 g de éster etílico del ácido cianacético y 5 ml de trietilamina se añaden a 25°C 4,25 ml de isotiocianato de etilo. Luego se agita durante 6 horas a 50° C. A continuación se concentra la mezcla de reacción al vacío. El residuo se recoge en etanol y se vierte en 150 ml de ácido clorhídrico 1 N helado. 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.

Masa molar = 200.261; MS (ESI): [M+1]+ = 201.

**Ejemplo INT123)**

**Éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-(3-etil-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-acético**

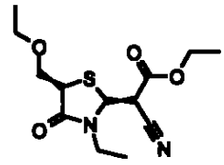


Se disuelven 7,82 g del compuesto descrito en el Ejemplo **INT122)** en 100 ml de tetrahidrofurano. Se añade lentamente una solución de 3,9 ml de cloruro de bromoacetilo y se agita durante 8 horas a 25° C. Luego se vierte la mezcla de reacción en solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio. Se agita durante 1 hora y luego 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 al vacío. El producto crudo obtenido se recristaliza en una mezcla de acetato de etilo/éster diisopropílico. Se obtienen 7,7 g de producto.

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

**Ejemplo INT124)**

**Éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-(5-(E/Z)-etoximetilen-3-etil-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-acético**



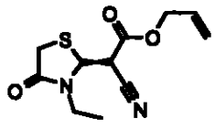
Se hierve una mezcla de 1,54 g de la sustancia descrita en el Ejemplo **INT123)**, 2,5 ml de ortoformiato de trietilo y 3,5 ml de anhídrido de ácido acético durante 8 horas a reflujo. Luego se vierte la mezcla de reacción en agua helada. Se agita durante 3 horas y luego se filtra el residuo. La sustancia sólida obtenida se lava luego con agua. Se obtienen 1,28 g producto.

$^1$H-RMN ($CDCl_3$): δ =1,38 (9H); 4,20-4,40 (6H); 7,72 (1H)

ppm.

**Ejemplo INT125)**

**Éster alílico del ácido (E o Z)-ciano-(3-etil-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-acético**

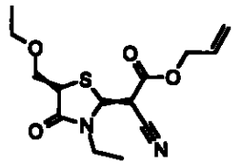


A una suspensión de 12,8 g de hidruro de sodio (al 60%) en 200 ml de dimetilformamida se añade a 0° C una solución de 37,6 ml de éster alílico del ácido cianacético en 60 ml de dimetilformamida. Se agita durante 10 minutos a 0° C y luego se añade una solución de 28,0 ml de isotiocianato de etilo en 60 ml de dimetilformamida. A continuación se agita durante 2 horas a 25° C. Luego se agrega a 0° C una solución de 32 ml de cloruro de bromoacetilo en 60 ml de dimetilformamida y se agita durante 15 horas a 25° C. Más tarde se vierte la mezcla de reacción en una solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio. Se extrae con acetato de etilo, se lava la fase orgánica con solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra al vacío. El producto crudo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice con una mezcla de hexano/acetato de etilo. Se obtienen 33,9 g producto.

1H-RMN ($CDCl_3$): $\delta$ = 1,23 (3H); 4,11 (2H); 4,71 (2H); 5,25 (1H); 5,37 (1H); 5,90-6,04 (1H) ppm.

**Ejemplo INT126)**

**Éster alílico del ácido (E o Z)-ciano-(5-(E/Z)-etoximetilen-3-etil-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-acético**

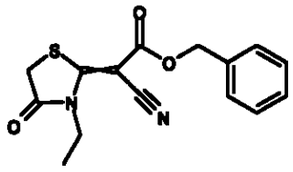


De modo análogo al Ejemplo **INT124)** se obtienen, a partir de 12,8 g del compuesto descrito en el Ejemplo **INT125)**, 20,9 ml de ortoformiato de trietilo y 29,4 ml de anhídrido de ácido acético, 14,8 g de producto.

1H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,32-1,45 (6H); 4,23 (2H); 4,38 (2H); 4,73 (2H); 5,29 (1H); 5,41 (1H), 5,92-6.05 (1H); 7,72 (1H) ppm.

**Ejemplo INT127)**

**Éster bencílico del ácido (E o Z)-ciano-(3-etil-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-acético**



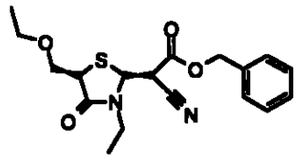
A una suspensión de 0,4 g de hidruro de sodio (al 60%) en 5 ml de dimetilformamida se añade a 0°C una solución de 1,75 g de éster bencílico del ácido cianacético en 10 ml de dimetilformamida.Se agita durante 10 minutos a 0°C y luego se añade una solución de 876 µl de isotiocianato de etilo en 5 ml de dimetilformamida.Después se agita durante 2 horas a 25°C.Se adiciona luego 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.A continuación se vierte la mezcla de reacción en solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio.Se extrae con diclorometano,se lava la fase orgánica con solución saturada de cloruro de sodio,se seca sobre sulfato de sodio y se concentra al vacío.El producto crudo se puri-

fica por cromatografía en columna de gel de sílice con una mezcla de hexano/acetato de etilo.Se obtienen 1,1g producto.

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

**Ejemplo INT128)**

**Éster bencílico del ácido (E o Z)-ciano(5-(E/Z)-etoximetilen-3-etil-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-acético**

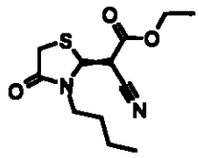


De modo análogo al Ejemplo **INT124)** se obtienen, a partir de 11 g del compuesto descrito en el Ejemplo **INT127)**, 1,49 ml de ortoformiato de trietilo y 2,1 ml de anhídrido de ácido acético, 1,26 g de producto.

1H-RMN ($CDCl_3$): 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 INT129)**

**Éster etílico del ácido [3-butil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-ciano-acético**



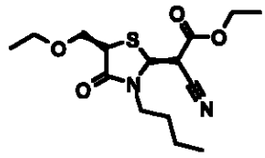
De modo análogo a los procedimientos descritos precedentemente se obtiene el producto.

1H-RMN (DMSO-d6): δ =0,90 (t, 3H); 1,25 (t, 3H); 1,32 (m, 2H); 1,59 (m, 2H); 3,97 (s, 2H); 4,15 (t, 2H); 4,22 (q, 2H) ppm.

**Ejemplo INT130)**

**Éster etílico del ácido [3-butil-5-[1-etoxi-met-(E/Z)-**

**iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-ciano-acético**

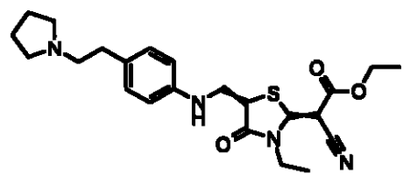


De modo análogo al Ejemplo INT124) se obtiene el producto a partir del Ejemplo INT129).

1H-RMN (DMSO-d6): δ = 0,90 (t, 3H); 1,20-1,40 (m, 8H); 1,61 (m, 2H); 4,15 (t, 2H); 4,23 (q, 2H); 4,39 (q, 2H) ppm.

**Ejemplo INT131**

**Éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-(3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-{[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-fenilamino]-metilen}-tiazolidin-2-iliden)-acético**



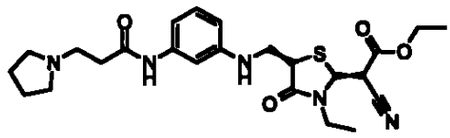
Se disuelven 3,43 g del compuesto descrito en el Ejemplo **INT4**) en 60 ml de etanol. Se añaden 4,11 g del compuesto descrito en el Ejemplo **INT124**) y se agita a reflujo durante 15 horas. Tras enfriar, se filtra la mezcla de reacción y la sustancia sólida se recristaliza en etanol. Se obtienen 4,95 g del compuesto que figura en el título en forma de mezcla 5-(E/Z)-isomérica dependiente del pH.

1H-RMN (DMSO-d6, colocado sobre $K2CO_3$, isómero principal): δ = 1,16-1,33 (m, 6H); 1,59-1,75 (m, 4H); 2,38-2,50 (m, 4H); 2,59 (t, 2H); 2,69 (t, 2H); 4,13-4,31 (m, 4H); 7,10-7,29 (m, 4H); 8,19 (s, 1H); 10,53 (s, 1H) ppm.

**Ejemplo INT132**

**Éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-(3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-{[3-(3-pirrolidin-1-il-propionilamino)-fenilamino]-metilen}-**

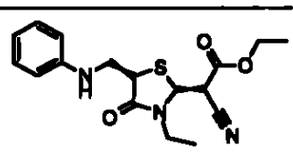
**tiazolidin-2-iliden)-acético**

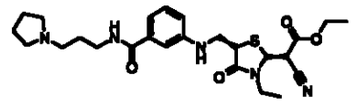
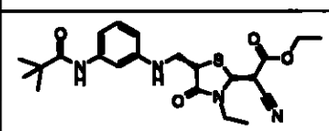
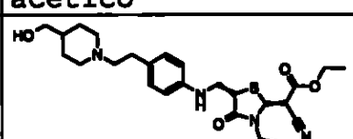


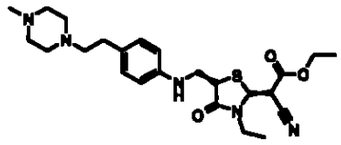
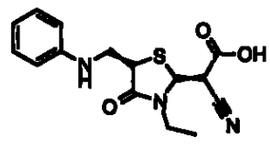
Se disuelven 3,0 g del compuesto descrito en el Ejemplo **INT17)** en 50 ml de etanol. Se añaden 3,82 g del compuesto descrito en el Ejemplo **INT124**) y se agita a reflujo durante 4 horas. El solvente se condensa en el evaporador rotativo. Después de purificar por cromatografía en gel de sílice, se obtienen 5,3 g del compuesto que figura en el título en forma de mezcla 5-(E/Z)-isomérica dependiente del pH.

1H-RMN (DMSO-d6, colocado sobre $K2CO_3$, isómero principal): δ = 1,18-1,34 (m, 6H); 1,62-1,78 (m, 4H); 2,48-2,62 (m, 6H); 2,78 (t, 2H); 4,16-4,32 (m, 4H); 6,99 (d, 1H); 7,18 (d, 1H); 7,29 (t, 1H); 7,75 (s, 1H); 8,10 (s, 1H); 10,19 (s, 1H); 10,60 (s, 1H) ppm.

Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga a los procedimientos descritos precedentemente.

| Ejemplo N° | Estructura y nombre | $^1$H-RMN | Peso mol. / MS (ESI) $[M+1]^+$ | Educto / Síntesis análoga |
|---|---|---|---|---|
| **INT133** |  éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-(3-etil-4-oxo-5-(E/Z)- | 1,18-1,31 (m, 6H); 4,15-4,31 (m, 4H); 7,10 (m, 1H); 7,28-7,41 (m, 4H); 8,20 (d, 1H); 10,52 (d, 1H) | PM: 343.41 MS (ESI) $[M+1]^+$ : 344 | **INT124** / **INT132** |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | fenilaminometilen-tiazolidin-2-iliden)-acético | ppm. | | |
| **INT134** |  éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-(3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-{[3-(3-pirrolidin-1-il-propilcarbamoil)-fenilamino]-metilen}-tiazolidin-2-iliden)-acético | 1,15-1,32 (m, 6H); 1,61-1,75 (m, 6H); 2,38-2,49 (m, 6H); 3,18-3,33 (m, 2H); 4,18 (q, 2H); 4,23 (q, 2H); 7,29 (d, 1H); 7,38 (t, 1H); 7,48 (d, 1H); 7,61 (s, 1H); 8,36 (s, 1H); 8,58 (t, 1H); 10,61 (s, 1H) ppm. | PM: 497.62 MS (ESI) $[M+1]^+$: 498 | **INT124 / INT132** |
| **INT135** |  éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-(5-(E/Z)-{[3-(2,2-dimetil-propionilamino)-fenilamino]-metilen}-3-etil-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-acético | 1,16-1,33 (m, 15H); 4,17-4,32 (m, 4H); 6,97 (d, 1H); 7,27 (t, 1H); 7,38 (d, 1H); 7,75 (s, 1H); 8,13 (s, 1H); 9,26 (s, 1H); 10,65 (s, 1H) ppm. | PM: 442.54 MS (ESI) $[M+1]^+$: 443 | **INT124 / INT132** |
| **INT136** |  éster etílico del ácido (E o Z)- | 1,00-1,38(m, 9H); 1,63 (d, 2H); 1,90 (t, 2H); 2,39-2,48 | PM: 484.62 MS | **INT124 / INT132** |

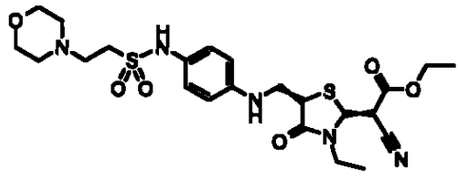
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | ciano-[3-etil-5-(E/Z)-({4-[2-(4-hidroximetil-piperidin-1-il)-etil]-fenilamino}-metilen)-4-oxo-tiazolidin-2-iliden]-acético | (m, 2H); 2,62-2,75 (m, 2H); 2,85-2,98(m, 2H); 3,23 (t, 2H); 4,15-4,30 (m, 4H); 4,40 (t, 1H); 7,12-7,29 (m, 4H); 8,18 (s, 1H); 10,50(s,1H)ppm. | (ESI) [M+1]$^+$: 485 | |
| **INT137** |  éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-[3-etil-5-(E/Z)-({4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-fenilamino}-metilen)-4-oxo-tiazolidin-2-iliden]-acético | 1,17-1,31 (m, 6H); 2,15 (s, 3H); 2,20-2,49 (m, 10H); 2,68 (t, 2H); 4,16-4,32 (m, 4H); 7,15-7,31 (m, 4H); 8,18 (s, 1H); 10,50 (s, 1H) ppm. | PM: 469.61<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 470 | **INT124 / INT132** |
| INT138 |  | | PM:PM 315.35<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 316 | INT133 / 142 |

Los siguientes ejemplos describen la preparación de compuestos según la invención, sin limitarse a estos ejemplos. Estos compuestos también pueden usarse como sustancias intermediarias para preparar las sustancias de la fórmula general (I) según la invención. En este caso se separan los

ésteres en los ácidos libres. Llama la atención que los compuestos que presentan un éster alílico pueden separarse mejor en los ácidos libres que los ésteres etílicos.

**Ejemplo 1**

**Éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-(3-etil-5-(E/Z)-{[4-(2-morfolin-4-il-etansulfonilamino)-fenilamino]-metilen}-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-acético**



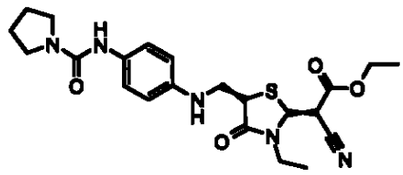
Se disuelven 58 mg del compuesto descrito en el Ejemplo **INT10)** en 2 ml de diclorometano, se mezclan con 5 ml de ácido trifluoroacético y se agitan durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra en el evaporador rotativo. El residuo se disuelve en 3 ml de etanol. Se añaden 0,7 ml de trietilamina y 36 mg del compuesto descrito en el Ejemplo **INT124)** y se agitan durante 3 horas a reflujo. El solvente se condensa en el evaporador rotativo. Después de purificar por cromatografía en gel de sílice, se obtienen 55 mg del compuesto que figura en el título en forma de mezcla 5-(E/Z)-isomérica dependiente del pH.

1H-RMN (DMSO-d6, colocado sobre $K2CO_3$, isómero principal): δ = 1,15-1,31 (m, 6H); 2,30 (m, 4H); 2,66 (t, 2H); 3,22 (t, 2H); 3,50 (m, 4H); 4,14-4,31 (m, 4H); 7,19 (d, 2H); 7,29 (d, 2H); 8,18 (s, 1H); 9,50-10,75 (b, 2H) ppm.

**Ejemplo 2**

**Éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-[3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-({4-[(pirrolidin-1-carbonil)-amino]-fenilamino}-metilen)-**

**tiazolidin-2-iliden]-acético**

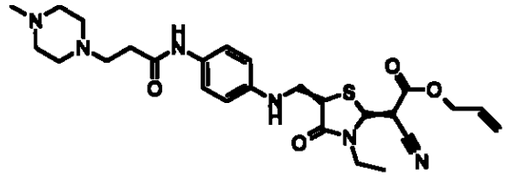


Se disuelven 205 mg del compuesto descrito en el Ejemplo **INT21)** en 10 ml de etanol. Se añaden 100 mg del compuesto descrito en el Ejemplo **INT124)** y se agitan durante 15 horas a reflujo. Tras enfriar, se filtra la mezcla de reacción y se recristaliza la sustancia sólida en etanol. Se obtienen 118 mg del compuesto que figura en el título en forma de mezcla 5-(E/Z)-isomérica dependiente del pH.

1H-RMN (DMSO-d6, colocado sobre $K2CO_3$, isómero principal): δ = 1.21 (m, 6H), 1.81 (m, 4H), 3.32 (m, 4H), 4.20 (m, 2H), 7.18 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 8.12 (s, 1H) ppm.

**Ejemplo 3**

**Éster alílico del ácido (E o Z)-ciano-(3-etil-5-(E/Z-({4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propionilamino]-fenilamino}-metilen)-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-acético**



Se agita 1 g del compuesto descrito en el Ejemplo **INT126)** y 0,93 g del compuesto descrito en el Ejemplo **INT14)** en 20 ml de etanol durante 15 h a 100° C. La mezcla de reacción se concentra en el evaporador rotativo hasta sequedad. El producto crudo obtenido de esta manera se purifica por cromatografía en gel de sílice. Se obtienen 1,6 g del compuesto que figura en el título en forma de mezcla 5-(E/Z)-

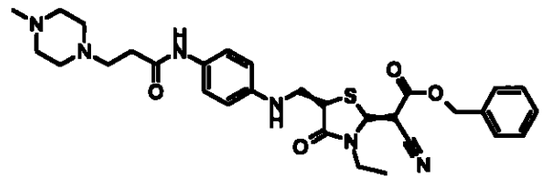
272

isomérica dependiente del pH.

1H-RMN (DMSO-d6, isómero principal): δ = 1,25 (3H); 2,12 (3H); 2,21-2,55 (10 H) 2,60 (2H); 4,23 (2H); 4,70 (2H); 5,25 (1H); 5,88 (1H); 5,90-6,06 (1H); 7,27 (2H); 7,55 (2H); 8,16 (1H); ppm.

**Ejemplo 4**

**Éster bencílico del ácido (E o Z)-ciano-(3-etil-5-(E/Z-({4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propionilamino]-fenilamino}-metilen}-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-acético**

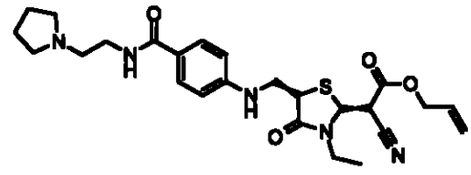


De modo análogo al Ejemplo **3)** se obtienen 7,4, g del compuesto que figura en el título por reacción de 5 g del compuesto descrito en el **Ejemplo INT128)** y 4 g del compuesto descrito en el Ejemplo **INT14)** en 100 ml de etanol.

1H-RMN (DMSO-d6, isómero principal): δ = 1,23 (3H); 2,16 (3H); 2,22-2,57 (10 H) 2,61 (2H); 4,23 (2H); 5,28 (2H); 7,26 (2H); 7,31-7,48 (5H); 7,58 (2H); 8,16 (1H); ppm.

**Ejemplo 5**

**Éster alílico del ácido (E o Z)-ciano-(3-etil-5-(E/Z) -{[4-(2-pirrolidin-1-il-etilcarbamoil)-fenilamino]-metilen}-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-acético**

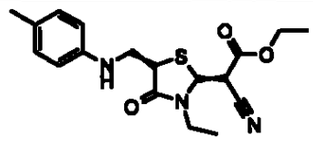
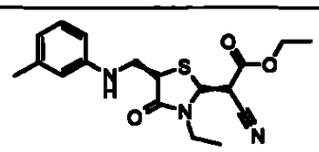


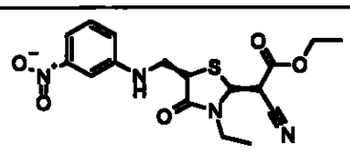
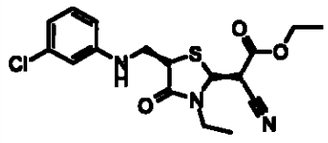
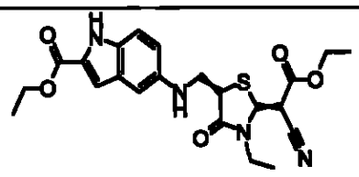
Se disponen 12,2 g del compuesto descrito en el Ejemplo **50)**, 5,5 ml de trietilamina y 12,8 g de TBTU en 150 ml de

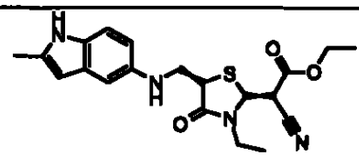
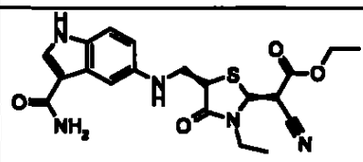
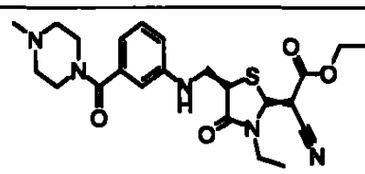
DMF y se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añaden 4,5 g de N-(2-aminoetil)-pirrolidina y se agita durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se combina con solución de cloruro de sodio y se extrae con una mezcla de diclorometano/metanol. Después de purificar por cromatografía en gel de sílice, se obtienen 13,2 g del compuesto que figura en el título en forma de mezcla 5-(E/Z)-isomérica dependiente del pH.

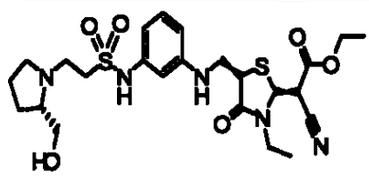
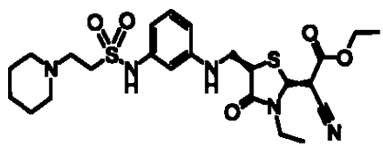
1H-RMN (DMSO-d6, isómero principal): δ = 1,23 (3H); 1,75-2,33 (4H); 2,90-3,13 (4H); 3,52 (2H); 4,23 (2H); 4,72 (2H); 5,26 (1H), 5,89 (1H); 5,91-6,07 (1H); 7,40 (2H); 7,90 (2H); 8,25 (1H); 8,69 (1H); ppm.

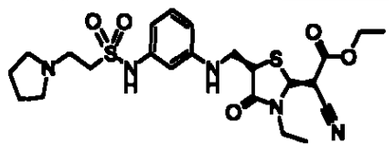
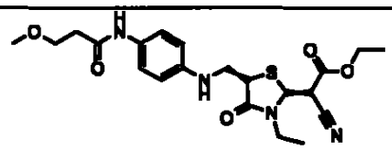
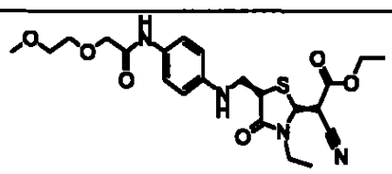
Los siguientes compuestos se preparan de manera análoga a los procedimientos descritos precedentemente.

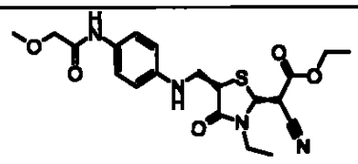
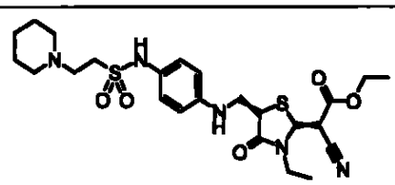
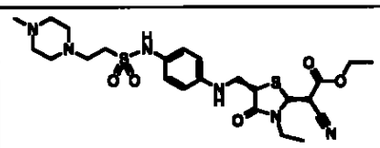
| Ejemplo Nº | Estructura y nombre | $^1$H-RMN | Peso mol. / S (ESI) $[M+1]^+$ | Educto /Síntesis análoga |
|---|---|---|---|---|
| 6 |  éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-[3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-(p-tolilamino-metilen)-tiazolidin-2-iliden]-acético | 1,16-1,32 (m, 6H); 2,27 (s, 3H); 4,15-4,31 (m, 4H); 7,17 (d, 2H); 7,21 (d, 2H); 8,16 (s, 1H); 10.50 (s, 1H) ppm. | PM: 357.43 MS (ESI) $[M+1]^+$: 358 | INT124 / INT131 |
| 7 |  | 1,20-1,31 (m, 6H);2,30 (s, 3H);4,20-4,29 | PM: 357.43 | INT124 / |

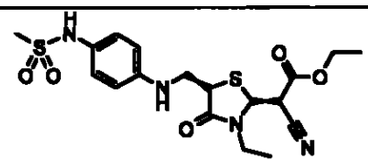
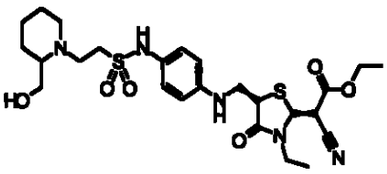
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-[3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-(m-tolilamino-metilen)-tiazolidin-2-iliden]-acético | (m, 4H); 6,92 (d, 1H); 7,10 (d, 1H); 7,16 (s, 1H); 7,25 (t, 1H); 8,20 (s, 1H); 10.50 (s, 1H) ppm. | MS (ESI) [M+1]$^+$: 358 | INT13 1 |
| 8 |  éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-{3-etil-5-(E/Z)-[(3-nitro-fenilamino)-metilen]-4-oxo-tiazolidin-2-iliden}-acético | 1,18-1,32 (m, 6H); 4,17-4,31 (m, 4H); 7,61 (t, 1H); 7,81 (d, 1H); 7,88 (d, 1H); 8,13 (s, 1H); 8,32 (s, 1H); 10.70 (s, 1H) ppm. | PM: 388.40 MS (ESI) [M+1]$^+$: 389 | INT12 4 / INT13 1 |
| 9 |  éster etílico del ácido (E o Z)-{5-(E/Z)-[(3-cloro-fenilamino)-metilen]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-2-iliden}-ciano-acético | 1,16-1,30 (m, 6H); 4,18 (q, 2H); 4,23 (q, 2H); 7,00 (d, 1H); 7,08 (d, 1H); 7,12 (s, 1H); 7,28 (t, 1H); 8,28 (s, 1H); 10.51 (s, 1H) ppm. | PM: 377.85 MS (ESI) [M+1]$^+$: | INT12 4 / INT13 1 |
| 10 |  | 1,16-1,30 (m, 6H); 1,35 (t, 3H); 4,17-4,30 (m, 4H); 4,35 | PM: 454.51 | INT12 4 / INT13 |

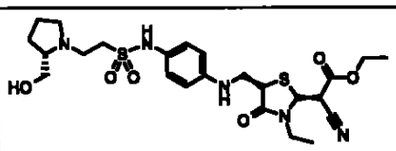
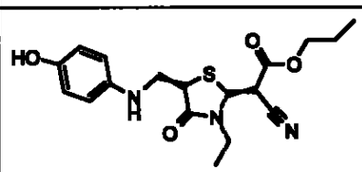
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | éster etílico del ácido 5-{[2-((E o Z)-ciano-etoxicarbonil-metilen)-3-etil-4-oxo-tiazolidin-5-(E/Z)-ilidenmetil]-amino}-1H-indol-2-carboxílico | (q, 2H);7,12 (s, 1H);7,28 (d, 1H);7,45 (d, 1H);7,58 (s, 1H);8,20 (s, 1H);10,61 (s, 1H);11,93 (s, 1H) ppm. | MS (ESI) [M+1]$^+$: 455 | 1 |
| 11 |  éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-{3-etil-5-(E/Z)-[(2-metil-1H-indol-5-ilamino)-metilen]-4-oxo-tiazolidin-2-iliden}-acético | 1,13-1,34 (m, 6H);2,38 (s, 3H);4,12-4,32 (m, 4H); 6,12 (s, 1H);6,96 (d, 1H);7,25 (d, 1H);7,33 (s, 1H);8,15 (s, 1H);10,56 (s, 1H);11,98 (s, 1H) ppm. | PM: 396.47 MS (ESI) [M+1]$^+$: 397 | **INT12 4 / INT13 1** |
| 12 |  éster etílico del ácido (E o Z)-{5-(E/Z)-[(3-carbamoil-1H-indol-5-ilamino)-metilen]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-2-iliden}-ciano-acético | 1,16-1,34 (m, 6H); 4,15-4,32 (m, 4H);6,89 (s, 1H);7,18 (d, 1H);7,35-7,52 (m, 2H); 8,00-8,10 (m, 2H);8,20 (d, 1H);10,75 (d, 1H);11,60 (s, 1H) ppm. | PM: 425.47 MS (ESI) [M+1]$^+$: 426 | **INT12 4 / INT13 1** |
| 13 |  | 1,17-1,34 (m, 6H);2,20 (s, 3H);2,23-2,42 (m, 4H);3,61 | PM: 469.56 MS | **INT12 4 / 1** |

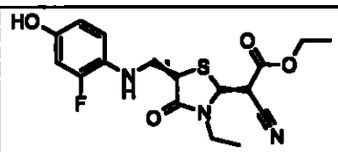
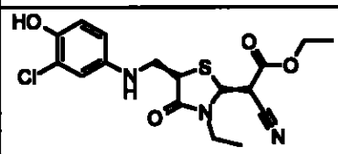
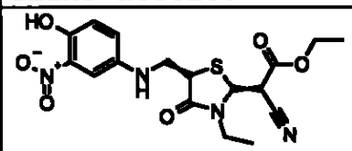
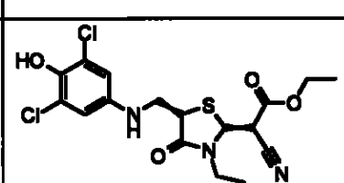
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-(3-etil-5-(E/Z)-{[3-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-fenilamino]-metilen}-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-acético | (s, 1H);4,15-4,32 (m, 2H); 7,01-7,10 (m, 1H);7,31 (s, 1H);7,47-7,36 (m, 2H);8,25 (s, 1H);10.57 (s, 1H) ppm. | (ESI) [M+1]$^+$: 470 | |
| 14 |  éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-[3-etil-5-(E/Z)-({3-[2-(2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-etansulfonilamino]-fenilamino}-metilen)-4-oxo-tiazolidin-2-iliden]-acético | 1,14-1,32 (m, 6H);1,44-1,90 (m,b, 5H); 2,50-3,50 (m,b, 9H); 4,12-4,31 (m, 4H);6,91 (d, 1H);7,09 (d, 1H);7,18 (s, 1H);7,31 (t, 1H);8,12 (d, 1H);9,91 (s, 1H);10.62 (d, 1H) ppm. | PM: 549.67 MS (ESI) [M+1]$^+$: 550 | INT124/1 |
| 15 |  éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-(3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-{[3-(2-piperidin-1-il-etansulfonilamino)-fenilamino]-metilen}-tiazolidin-2-iliden)-acético | 1,15-1,53 (m, 12H);2,25-2,50 (m, 6H); 2,68-2,85 (m, 2H); 4,18-4,31 (m,4H); 6,92 (d, 1H);7,08 (d, 1H);7,17 (s, 1H);7,31 (t, 1H);8,12 (d, 1H);10,01 (s, 1H);10.62 | PM: 533.67 MS (ESI) [M+1]$^+$: 534 | INT124/1 |

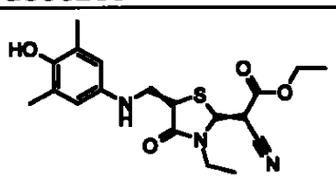
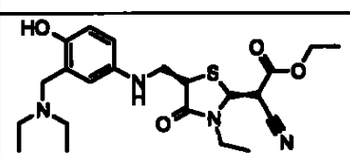
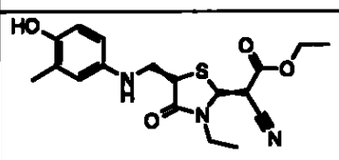
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | (d, 1H) ppm. | | |
| 16 |  éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-(3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-{[3-(2-pirrolidin-1-il-etansulfonilamino)-fenilamino]-metilen}-tiazolidin-2-iliden)-acético | 1,15-1,31 (m, 6H);1,52-1,68 (m, 4H);2,27-2,89 (m, 4H); 2,76 (t, 2H); 3,29 (t, 2H); 4,15-4,31 (m,4H); 6,90 (d, 1H);7,01 (d, 1H);7,12 (s, 1H);7,29 (t, 1H);8,14 (s, 1H);10.10-10,90 (b, 2H) ppm. | PM: 556.1 1<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 557 | INT12 4 / 1 |
| 17 |  éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-(3-etil-5-(E/Z)-{[4-(3-metoxi-propionilamino)-fenilamino]-metilen}-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-acético | 1,15-1,34 (m, 6H);2,55 (t, 2H);3,24 (s, 3H);3,61 (t, 2H);4,14-4,32 (m, 4H);7,27 (d, 2H);7,60 (d, 2H);8,14 (s, 1H);9,96 (s, 1H);10.53 (s, 1H) ppm. | PM: 444.5 1<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 445 | INT12 4 / 1 |
| 18 |  éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-[3-etil-5-(E/Z)-({4-[2-(2-metoxi- | 1,15-1,32 (m, 6H); 3,30 (s, 3H); 3,52 (t, 2H); 3,67 (t, 2H); 4,08 (s, 2H); 4,17-4,32 (m, | PM: 474.5 4<br>MS (ESI) | INT12 4 / 1 |

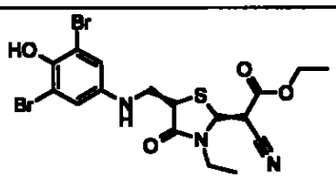
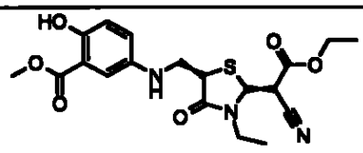
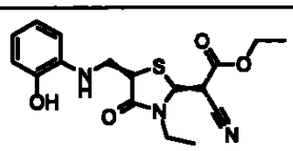
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | etoxi)-acetilamino]-fenilamino}-metilen)-4-oxo-tiazolidin-2-iliden]-acético | 4H); 7,29 (d, 2H); 7,63 (d, 2H); 8,15 (s, 1H); 9,67 (s, 1H); 10.53 (s, 1H) ppm. | [M+1]+: 475 | |
| **19** |  éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-(3-etil-5-(E/Z)-{[4-(2-metoxi-acetilamino)-fenilamino]-metilen}-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-acético | 1,16-1,32 (m, 6H);3,37 (s, 3H);3,98 (s, 2H);4,15-4,33 (m, 4H);7,28 (d, 2H);7,65 (d, 2H);8,15 (s, 1H);9,77 (s, 1H);10.52 (s, 1H) ppm. | PM: 430.48 MS (ESI) [M+1]+: 431 | **INT12 4 / 1** |
| **20** |  éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-(3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-{[4-(2-piperidin-1-il-etansulfonilamino)-fenilamino]-metilen}-tiazolidin-2-iliden)-acético | 1,11-1,35 (m, 8H);1,35-1,47 (m, 4H);2,20-2,32 (m, 4H); 2,54 (t, 2H); 3,20 (t, 2H); 4,14-4,31 (m, 4H);7,19 (d, 2H);7,28 (d, 2H);8,18 (s, 1H);9,5-10,0 (b, 1H);10.35-10,75 (b, 1H) ppm. | PM: 533.67 MS (ESI) [M+1]+: 534 | **INT12 4 / 1** |
| **21** |  | 1,16-1,31 (m, 6H);2,10 (s, 3H); 2,13-2,40 | PM: 548.69 | **INT12 4 /** |

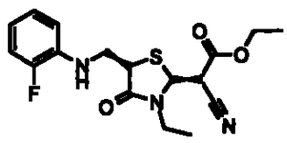
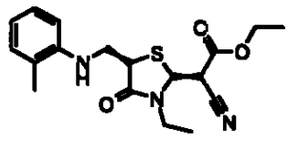
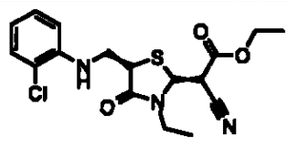
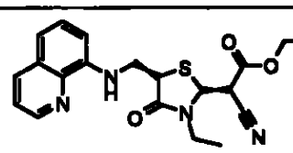
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-[3-etil-5-(E/Z)-({4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etansulfonilamino]-fenilamino}-metilen)-4-oxo-tiazolidin-2-iliden]-acético | (m, 8H); 2,65 (t, 2H); 3,20 (t, 2H); 4,13-4,30 (m, 4H); 7,19 (d, 2H); 7,29 (d, 2H); 8,18 (s, 1H); 9,5-10.8 (b, 2H) ppm. | MS (ESI) [M+1]$^+$: 549 | 1 |
| 22 |  éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-{3-etil-5-(E/Z)-[(4-metansulfonilamino-fenilamino)-metilen]-4-oxo-tiazolidin-2-iliden}-acético | 1,17-1,31 (m, 6H);2,96 (s, 3H);4,15-4,31 (m, 4H); 7,19 (d, 2H);7,31 (d, 2H);8,14 (s, 1H);9,77 (s, 1H); 10.56 (s, 1H) ppm. | PM: 436.51 MS (ESI) [M+1]$^+$: 437 | INT12 4 / 1 |
| 23 |  éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-[3-etil-5-(E/Z)-({4-[2-(2-hidroximetil-piperidin-1-il)-etansulfonilamino]-fenilamino}-metilen)-4-oxo-tiazolidin-2-iliden]-acético | 1,09-1,49 (m, 10H);1,49-1,65 (m, 2H); 2,04-2,23 (m, 2H); 2,53-2,67 (m, 1H); 2,81-2,96 (m, 1H); 2,96-3,10 (m, 1H); 3,10-3,27 (m, 2H); 3,23-3,50 (m, 2H); 4,15-4,30 (m, 4H); 4,56 (s, 1H); 7,21 (d, 2H); 7,31 (d, 2H); | PM: 563.70 MS (ESI) [M+1]$^+$: 564 | INT12 4 / 1 |

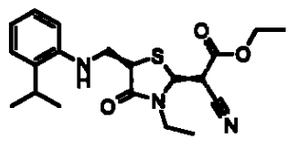
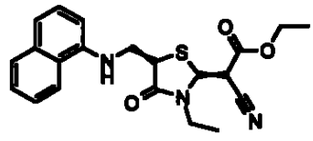
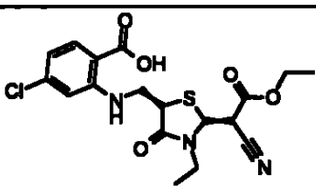
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 8,17 (s, 1H); 9,71 (s, 1H); 10.55 (s, 1H) ppm. | | |
| **24** |  éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-[3-etil-5-(E/Z)-({4-[2-(2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-etansulfonilamino]-fenilamino}-metilen)-4-oxo-tiazolidin-2-iliden]-acético | 1,16-1,31 (m, 6H);1,41-1,65 (m, 3H); 1,65-1,70 (m, 1H); 2,10-2,15 (m, 1H); 2,44 (m, 1H); 2,66 (m, 1H); 2,85 (m, 1H); 3,10-3,41 (m, 5H); 4,15-4,31 (m, 4H); 4,52 (s, 1H); 7,20 (d, 2H); 7,30 (d, 2H); 8,18 (s, 1H); 9,68 (s, 1H); 10.55 (s, 1H) ppm. | PM: 549.67<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 550 | **INT124/1** |
| **25** |  divulgado pero no reivindicado éster propílico del ácido (E o Z)-ciano-{3-etil-5-(E/Z)-[(4-hidroxi-fenilamino)-metilen]-4-oxo-tiazolidin-2-iliden}-acético | 0,93 (t, 3H); 1,22 (t, 3H); 1,66 (sextett, 2H); 4,12 (t, 2H); 4,24 (q, 2H); 6,77 (d, 2H); 7,15 (d, 2H); 8,07 (s, 1H); 9,41 (s, 1H); 10.46 (s, 1H) ppm. | PM: 373.43<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 374 | Educto analog zu **INT124/INT131** |

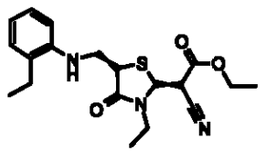
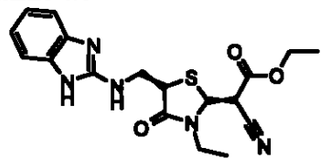
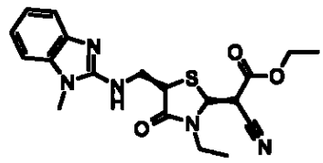
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **26** |  éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-{3-etil-5-(E/Z)-[(2-fluoro-4-hidroxi-fenilamino)-metilen]-4-oxo-tiazolidin-2-iliden}-acético | 1,14-1,32 (m, 6H); 4,10-4,34 (m, 4H); 6,59-6,72 (m, 2H); 7,21 (t, 1H); 7,91 (s, 1H); 9,98 (s, 1H); 10.25 (s, b, 1H) ppm. | PM: 377.39 MS (ESI) [M+1]$^+$: 378 | **INT124 / INT131** |
| **27** |  éster etílico del ácido (E o Z)-{5-(E/Z)-[(3-cloro-4-hidroxi-fenilamino)-metilen]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-2-iliden}-ciano-acético | 1,12-1,35 (m, 6H); 4,14-4,33 (m, 4H); 6,94 (d, 1H); 7,13 (d, 1H);7,34 (s, 1H);8,10 (s, 1H);10,10 (s, 1H);10.40 (s, 1H) ppm. | PM: 393.85 MS (ESI) [M+1]$^+$: 394 | **INT124 / INT131** |
| **28** |  éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-{3-etil-5-(E/Z)-[(4-hidroxi-3-nitro-fenilamino)-metilen]-4-oxo-tiazolidin-2-iliden}-acético | 1,16-1,32 (m, 6H); 4,15-4,32 (m, 4H); 7,10 (d, 1H); 7,56 (dd, 1H); 7,84 (d, 1H); 8,18 (s, 1H); 10,10-10,70 (b, 2H) ppm. | PM: 404.40 MS (ESI) [M+1]$^+$: 405 | **INT124 / INT131** |
| **29** |  | 1,15-1,31 (m, 6H); 4,12-4,31 (m, 4H); 7,31 (m, 2H); | PM: 428.29 | **INT124/ INT131** |

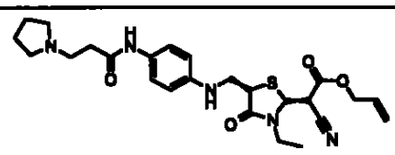
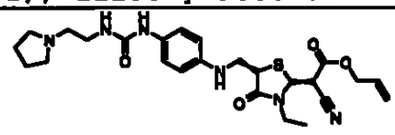
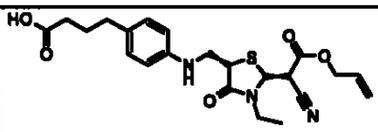
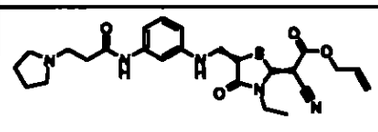
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-{5-(E/Z)-[(3,5-dicloro-4-hidroxi-fenil-amino)-metilen]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-2-iliden}-acético | 8,15 (s, 1H); 10,10-10,60 (b, 2H) ppm. | MS (ESI) $[M+1]^+$: 429 | |
| 30 |  éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-{3-etil-5-(E/Z)-[(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenilamino)-metilen]-4-oxo-tiazolidin-2-iliden}-acético | 1,17-1,31 (m, 6H); 2,17 (s, 6H); 4,12-4,31 (m, 4H); 6,90 (s, 2H); 8,08 (s, 1H); 8,20 (s, 1H); 10,38 (s, 1H) ppm. | PM: 387.46 MS (ESI) $[M+1]^+$: 388 | **INT124 / INT131** |
| 31 |  éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-{5-(E/Z)-[(3-dietilaminometil-4-hidroxi-fenilamino)-metilen]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-2-iliden}-acético | 1,01 (t, 6H); 1,15-1,34 (m, 6H); 2,55 (q, 4H); 3,70 (s, 2H); 4,13-4,31 (m, 4H); 6,68 (d, 1H); 7,02 (d, 1H); 7,09 (s, 1H); 8,08 (s, 1H); 10,45 (s, 1H) ppm. | PM: 444.55 MS (ESI) $[M+1]^+$: 445 | **INT124 / INT132** |
| 32 |  éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-{3-etil-5-(E/Z)-[(4-hidroxi-3-metil- | 1,18-1,31 (m, 6H); 2,12 (s, 3H); 4,15-4,30 (m, 4H); 6,75 (d, 1H); 6,95 (d, 1H); | PM: 373.43 MS (ESI) | **INT124 / INT131** |

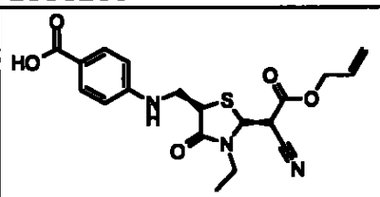
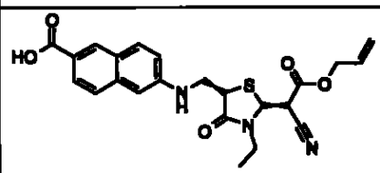
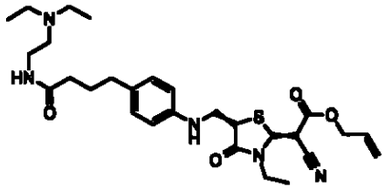
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | fenilamino)-metilen]-4-oxo-tiazolidin-2-iliden}-acético | 7,07 (s, 1H); 8,06 (d, 1H); 9,30 (s, 1H); 10,40 (d, 1H) ppm. | [M+1]$^+$: 374 | |
| **33** |  éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-{5-(E/Z)-[(3,5-dibromo-4-hidroxi-fenilamino)-metilen]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-2-iliden}-acético | 1,18-1,32 (m, 6H); 4,14-4,30 (m, 4H); 7,46 (m, 3H); 8,12 (s, 1H); 10,50 (s, b, 1H) ppm. | PM: 517.20 MS (ESI) [M+1]$^+$: 518 | **INT12 4 / INT13 1** |
| **34** |  éster metílico del ácido 5-{[2-((E o Z)-ciano-etoxicarbonil-metilen)-3-etil-4-oxo-tiazolidin-5-(E/Z)-ilidenmetil]-amino}-2-hidroxi-benzoico | 1,18-1,30 (m, 6H); 3,90 (s, 3H); 4,15-4,30 (m, 4H); 7,00 (d, 1H); 7,51 (d, 1H); 7,64 (s, 1H); 8,12 (s, 1H); 10,28 (s, 1H); 10,52 (s, 1H) ppm. | PM: 417.44 MS (ESI) [M+1]$^+$: 418 | **INT12 4 / INT13 1** |
| **35** |  éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-{3-etil-5-(E/Z)-[(2-hidroxi-fenilamino)-metilen]-4-oxo-tiazolidin-2-iliden}-acético | 1,17-1,31 (m, 6H); 4,13-4,35 (m, 4H); 6,78-7,02 (m, 3H); 7,40 (d, 1H); 8,60 (s, 1H); 10,20 (b, 2H) ppm. | PM: 359.40 MS (ESI) [M+1]$^+$: 360 | **INT12 4 / INT13 1** |

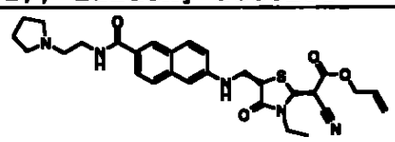
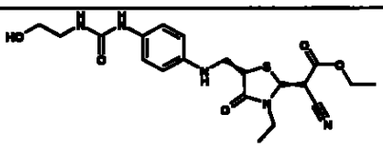
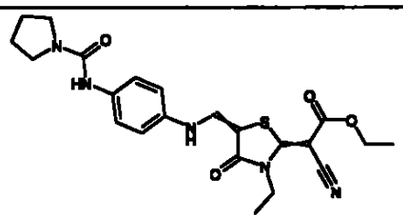
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 36 |  <br>éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-{3-etil-5-(E/Z)-[(2-fluoro-fenil-amino)-metilen]-4-oxo-tiazolidin-2-iliden}-acético | isómero principal:1,16-1,32 (m, 6H); 4,15-4,32 (m, 4H); 7,10-7,60 (m, 4H); 8,06 (d, 1H); 10,49 (d, 1H) ppm. | PM: 361.40 MS (ESI) [M+1]$^+$: 362 | INT12 4 / INT13 1 |
| 37 |  <br>éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-[3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-(o-tolilamino-metilen)-tiazolidin-2-iliden]-acético | isómero principal:1,17-1,33 (m, 6H); 2,30 (s, 3H); 4,13-4,33 (m, 4H); 7,01-7,47 (m, 4H); 7,92 (s, 1H); 10,00 (s, 1H) ppm. | PM: 357.43 MS (ESI) [M+1]$^+$: 358 | INT12 4 / INT13 1 |
| 38 |  <br>éster etílico del ácido (E o Z)-{5-(E/Z)-[(2-cloro-fenilamino)-metilen]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-2-iliden}-ciano-acético | isómero principal: 1,16-1,35 (m, 6H); 4,15-4,33 (m, 4H); 7,08-7,65 (m, 4H); 8,65 (d, 1H); 10,92 (d, 1H) ppm. | PM: 377.85 MS (ESI) [M+1]$^+$: 378 | INT12 4 / INT13 1 |
| 39 |  <br>éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-[3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-(quinolin-8-il-aminometilen)-tiazolidin-2-iliden]-acético | $CDCl_3$: 1,38 (t, 3H); 1,46 (t, 3H); 4,33 (q, 2H); 4,51 (q, 2H); 7,40-7,59 (m, 4H); 7,87 (d, 1H); 8,18 (d, | PM: 394.45 MS (ESI) [M+1] | INT12 4 / INT13 1 |

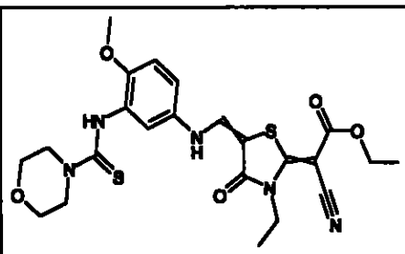
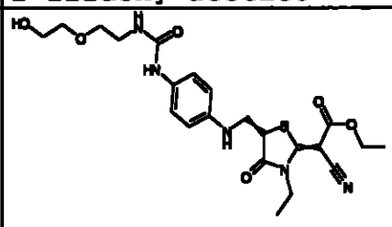
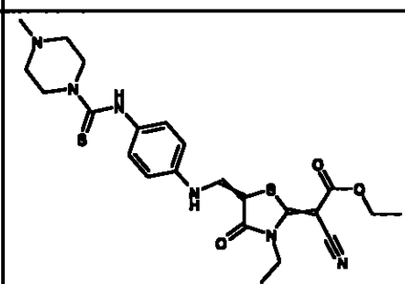
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 1H); 9,00 (m, 1H); 12,26 (d, 1H) ppm. | $^+$: 395 | |
| 40 |  éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-{3-etil-5-(E/Z)-[(2-isopropil-fenilamino)-metilen]-4-oxo-tiazolidin-2-iliden}-acético | isómero principal: 1,10-1,36 (m, 12H);3,03-3,18 (m, 1H); 4,11-4,33 (m, 4H); 7,10-7,47 (m, 4H); 7,89 (s, 1H); 10,12 (s, 1H) ppm. | PM: 385.49 MS (ESI) [M+1] $^+$: 386 | INT124 / INT131 |
| 41 |  éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-[3-etil-5-(E/Z)-(naftalen-1-ilaminometilen)-4-oxo-tiazolidin-2-iliden]-acético | isómero principal: 1,16-1,35 (m, 6H);4,12-4,35 (m, 4H); 7,44 (d, 1H); 7,50-7,68 (m, 3H); 7,85 (d, 1H); 7,94-8,05 (m, 1H); 8,05-8,20 (m, 2H); 10,73 (s, 1H) ppm. | PM: 393.47 MS (ESI) [M+1] $^+$: 394 | INT124 / INT131 |
| 42 |  divulgado pero no reivindicado éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-[3-etil-5-(E/Z)-(naftalen-1-ilami- | isómero principal: 1,16-1,45 (m, 6H);4,13-4,32 (m, 4H); 7,12-7,23 (m, 1H); 7,80 (s, 1H); 7,92-8,01 (m, 1H); 8,59 (d, | PM: 421.86 MS (ESI) [M+1] $^+$: | INT124 / INT131 |

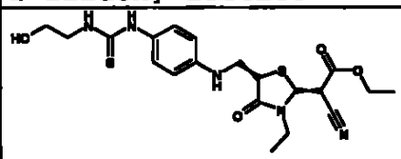
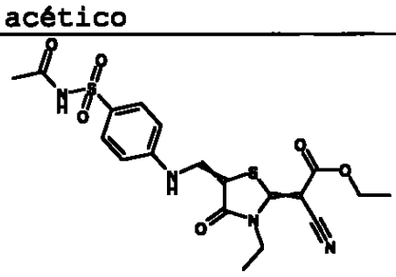
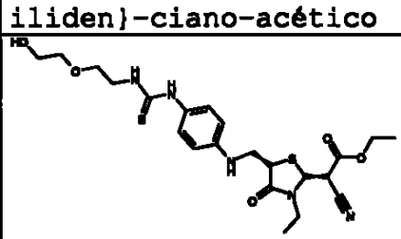
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | nometilen)-4-oxo-tiazolidin-2-iliden]-acético | 1H); 12,60 (d, 1H); 13,5-14,0 (b, 1H) ppm. | 422 | |
| **43** |  éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-{3-etil-5-(E/Z)-[(2-etil-fenilamino)-metilen]-4-oxo-tiazolidin-2-iliden}-acético | isómero principal: 1,10-1,32 (m, 9H);2,70 (q, 2H); 4,12-4,33 (m, 4H); 7,17-7,47 (m, 4H); 7,90 (s, 1H); 10,03 (s, b, 1H) ppm. | PM: 371.46 MS (ESI) $[M+1]^+$: 372 | **INT124 / INT131** |
| **44** |  éster etílico del ácido (E o Z)-{5-(E/Z)-[(1H-benzoimidazol-2-ilamino)-metilen]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-2-iliden}-ciano-acético | 1,17-1,31 (m, 6H); 4,13-4,32 (m, 4H); 7,19 (m, 2H); 7,30 (m, 2H); 8,63 (s, 1H); 12,74 (s, 2H) ppm. | PM: 383.43 MS (ESI) $[M+1]^+$: 384 | **INT124 / INT131** |
| **45** |  éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-{3-etil-5-(E/Z)-[(1-metil-1H-benzoimidazol-2-ilamino)-metilen]-4-oxo-tiazolidin-2-iliden}-acético | 1,28-1,31 (m, 6H);3,63 (s, 3H);4,12-4,30 (m, 4H);7,18 (m, 2H);7,31 (m, 1H); 7,46 (m, 1H); 8,60 (s, 1H); 12,91 (s, 1H) ppm. | PM: 397.46 MS (ESI) $[M+1]^+$: 398 | **INT124 / INT131** |

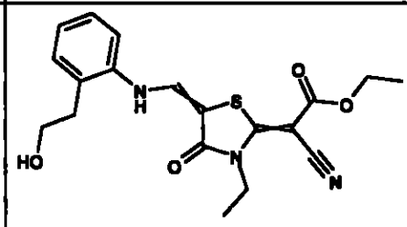
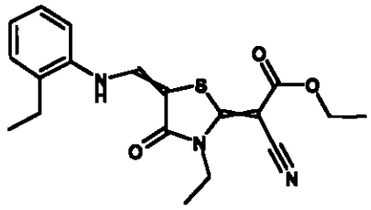
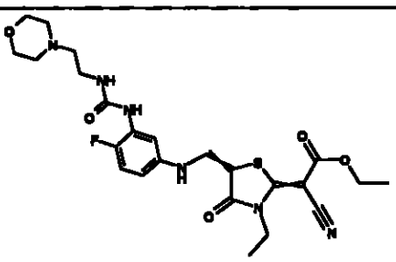
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 46 |  éster alílico del ácido ciano-[3-etil-4-oxo-5-[1-[4-(3-pirrolidin-1-il-propionilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético | | PM: 495.60 MS (ESI) [M+1]$^+$: 496 | INT12 6 / 3 |
| 47 |  éster alílico del ácido ciano-[3-etil-4-oxo-5-[1-{4-[3-(2-pirrolidin-1-il-etil)-ureido]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético | | PM: 510.62 MS (ESI) [M+1]$^+$: 511 | INT12 6 / 3 |
| 48 |  ácido 4-(4-{[2-[1-aliloxi-carbonil-1-ciano-met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-5-(E/ Z)-ilidenmetil]-amino}-fenil)-butírico | | PM: 441.51 MS (ESI) [M+1]$^+$: 442 | INT12 6 / 3 |
| 49 |  éster alílico del ácido ciano-[3-etil-4-oxo-5-[1-[3-(3-pirrolidin-1-il-pro- | | PM: 495.60 MS (ESI) [M+1] | INT12 6 / 3 |

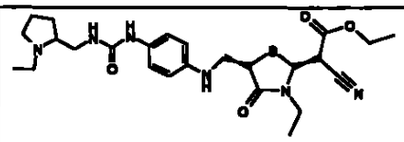
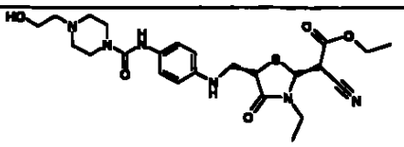
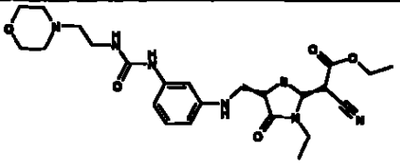
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | pionilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético | | +: 496 | |
| 50 |  ácido 4-{[2-[1-aliloxicarbonil-1-ciano-met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-5-(E/ Z)-ilidenmetil]-amino}-benzoico | | PM: 399.43 MS (ESI) [M+1]+: 400 | INT126/3 |
| 51 |  ácido 6-{[2-[1-aliloxicarbonil-1-ciano-met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-5-(E/ Z)-ilidenmetil]-amino}-naftalen-2-carboxílico | | PM: 449.49 MS (ESI) [M+1]+: 450 | INT126/3 |
| 52 |  éster alílico del ácido ciano-[5-[1-{4-[3-(2-dietilamino-etilcarbamoil)-propil]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4- | | PM: 539.70 MS (ESI) [M+1]+: | 48/5 |

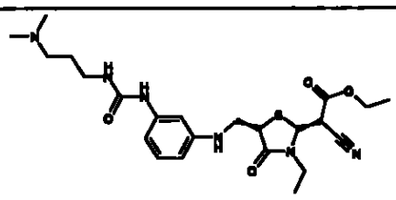
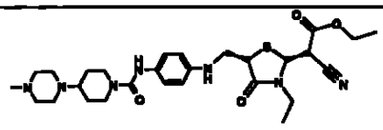
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético | | 540 | |
| 53 |  éster alílico del ácido ciano-[3-etil-4-oxo-5-[1-[6-(2-pirrolidin-1-il-etilcarbamoil)-naftalen-2-ilamino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético | | PM: 545.67 MS (ESI) [M+1]$^+$: 546 | 51 / 5 |
| 54 |  éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-[3-etil-5-(E/Z)-({4-[3-(2-hidroxi-etil)-ureido]-fenilamino}-metilen)-4-oxo-tiazolidin-2-iliden]-acético | 1.24 (m, 6H), 3.12 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 4.20 (m, 4H), 4.72 (m, 1H), 6.13 (m, 1H), 7.21 (d, 2H), 7.38 (d, 2H), 8.12 (m, 1H), 8.59 (s, 1H), 10.50 (s, 1H). | PM: 445.50 MS (ESI) [M+1]$^+$: 446 | INT12 4 / 2 |
| 55 |  éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-[3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-({4-[(pirrolidin-1-carbonil)-amino]-fenilamino}-metilen)-tiazolidin-2-iliden]-acético | 1.21 (m, 6H), 1.81 (m, 4H), 3.32 (m, 4H), 4.20 (m, 2H), 7.18 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 8.12 (s, 1H) | PM: 455.54 MS (ESI) [M+1]$^+$: 456 | INT12 4 / 2 |

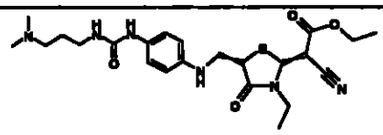
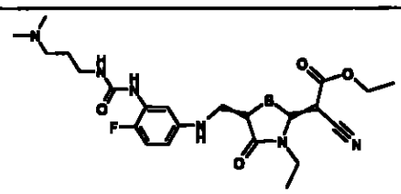
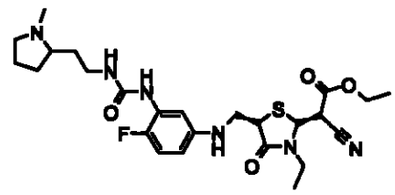
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **56** |  <br>éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-[3-etil-5-(E/Z)-({4-metoxi-3-[(morfolin-4-carbotioil)-amino]-fenilamino}-metilen)-4-oxo-tiazolidin-2-iliden]-acético | 1.28 (m, 6H),<br>3.63 (m, 4H),<br>3.38 (s, 3H),<br>3.90 (m, 4H),<br>4.21 (m, 4H),<br>7.0 (d, 1H),<br>7.16 (dd, 1H),<br>7.30 (d, 1H),<br>8.08 (m, 1H),<br>8.89 (d, 1H),<br>10.50 (d, 1H). | PM:<br>517.63<br><br>MS<br>(ESI)<br>[M+1]$^+$:<br>518 | **INT124/2** |
| **57** |  <br>éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-{3-etil-5-(E/Z)-[(4-{3-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-ureido}-fenilamino)-metilen]-4-oxo-tiazolidin-2-iliden}-acético | 1.22 (m, 6H),<br>3.22 (m, 2H),<br>3.41 (m, 4H),<br>3.53 (m, 2H),<br>4.21 (m, 4H),<br>4.60 (m, 1H),<br>6.16 (m, 1H),<br>7.20 (d, 2H),<br>7.38 (d, 2H),<br>8.10 (s, 1H),<br>8.58 (s, 1H),<br>10.50 (s, 1H). | PM:<br>489.55<br><br>MS<br>(ESI)<br>[M+1]$^+$:<br>490 | **INT124/2** |
| **58** |  <br>éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-[3-etil-5-(E/Z)-({4-[(4-metil-piperazin-1-carbotioil)- | 1.22 (m, 6H),<br>2.20 (s, 3H),<br>2.35 (m, 4H),<br>3.82 (m, 4H),<br>4.21 (m, 4H),<br>7.22 (m, 4H),<br>8.14 (s, 1H),<br>9.28 (s, 1H),<br>10.55 (s, 1H). | PM:<br>500.65<br><br>MS<br>(ESI)<br>[M+1]$^+$:<br>501 | **INT124/2** |

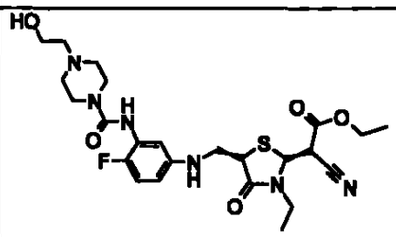
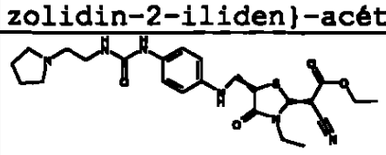
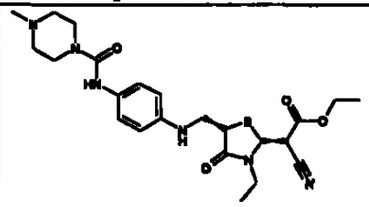
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | amino]-fenilamino}-metilen)-4-oxo-tiazolidin-2-iliden]-acético | | | |
| 59 |  éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-[3-etil-5-(E/Z)-({4-[3-(2-hidroxi-etil)-tioureido]-fenilamino}-metilen)-4-oxo-tiazolidin-2-iliden]-acético | 1.27 (m, 6H), 3.51 (m, 4H), 4.22 (m, 4H), 4.81 (s, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.68 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 9.59 (s, 1H), 10.55 (d, 1H) | PM: 461.57 MS (ESI) [M+1]$^+$: 462 | INT12 4 / 2 |
| 60 |  éster etílico del ácido (E o Z)-{5-(E/Z)-[(4-acetilsulfamoil-fenilamino)-metilen]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-2-iliden}-ciano-acético | 1.25 (m, 6 H), 1.88 (m, 3H), 4.24 (m, 4H), 7.52 (d, 2H), 7.87 (d, 2H), 8.26 ( d, 1H), 10.78 (d, 1H), 12.00 (s, 1H). | PM: 464.52 MS (ESI) [M+1]$^+$: 465 | INT12 4 / 2 |
| 61 |  éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-{3-etil-5-(E/Z)-[(4-{3-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-tioureido}-fenilamino)-metilen]-4-oxo-tiazolidin- | 1.24 (m, 6H), 3.50 (m, 8H), 4.21 (m, 4H), 4.60 (m, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.70 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 10.52 (s, 1H). | PM: 505.62 MS (ESI) [M+1]$^+$: 506 | INT12 4 / 2 |

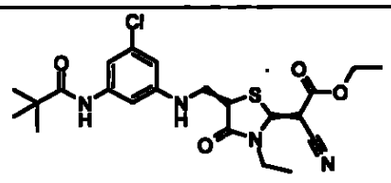
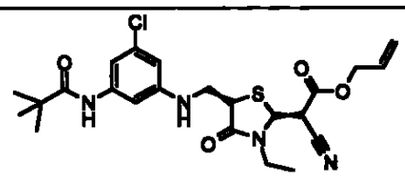
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 2-iliden}-acético | | | |
| 62 |  <br>éster etílico del ácido (E o Z) -ciano-(3-etil-5-(E/Z)-{[2-(2-hidroxi-etil)-fenilamino]-metilen}-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-acético | 1.22 (m, 6H), 2.81 (m, 2H), 3.69 (m, 2H), 4.21 (m, 4H), 7.29 (m, 4H), 8.00 (s, 1H). | PM: 387.46<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 388 | INT124/2 |
| 63 |  <br>éster etílico del ácido ciano-{3-etil-5-(E/Z)-[(2-etil-fenilamino)-metilen]-4-oxo-tiazolidin-2-iliden}-acético | 1.27 (m, 9H), 2.68 (m, 2H), 4.22 (m, 4H), 7.27 (m, 4H), 7.88 (s, 1H). | PM: 371.46<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 372 | INT124/2 |
| 64 |  <br>éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-[3-etil-5-(E/Z)-({4-fluoro-3-[3-(2-morfolin-4-il-etil)-ureido]-fenilamino}-metilen)-4-oxo-tiazolidin-2-iliden]-acético | 1.25 (m, 6H), 2.40 (m, 6H), 3.26 (m, 2H), 3.58 (m, 4H), 4.22 (m, 4H), 6.70 (m, 1H), 6.84 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.19 (dd, 1H), 8.57 (d, 1H), 10.62 (s, 1H). | PM: 532.59<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 533 | INT124/2 |

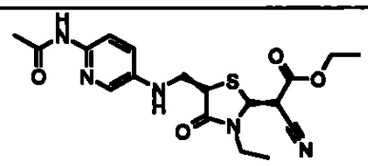
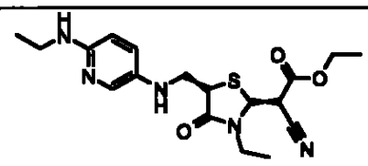
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 65 |  <br>éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-[3-etil-5-(E/Z)-({4-[3-(1-etil-pirrolidin-2-ilmetil)-ureido]-fenilamino}-metilen)-4-oxo-tiazolidin-2-iliden]-acético | 1.05 (m, 3H),<br>1.22 (m, 6H),<br>1.52 (m, 1H),<br>1.66 (m, 2H),<br>1.80 (m, 1H),<br>2.16 (m, 2H),<br>2.49 (m, 1H),<br>2.80 (m, 1H),<br>2.97 (m, 1H),<br>3.08 (m, 1H),<br>3.38 (m, 1H),<br>4.20 (m, 4H),<br>6.00 (m, 1H),<br>7.20 (d, 2H),<br>7.48 (d, 2H),<br>8.09 (s, 1H),<br>8.22 (s, 1H),<br>10.50 (s, 1H). | PM:<br>512.63<br><br>MS<br>(ESI)<br>[M+1]$^+$:<br>513 | INT124/2 |
| 66 |  <br>éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-{3-etil-5-(E/Z)-[(4-{[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-carbonil]-amino}-fenilamino)-metilen]-4-oxo-tiazolidin-2-iliden}-acético | 1.21 (m, 6H),<br>2.40 (m, 4H),<br>3.50 (m, 2H),<br>4.21 (m, 4H),<br>4.42 (s, 1H),<br>7.20 (d, 2H),<br>7.45 (d, 2H),<br>8.12 (s, 1H),<br>8.50 (s, 1H). | PM:<br>514.60<br><br>MS<br>(ESI)<br>[M+1]$^+$:<br>515 | INT124/2 |
| 67 |  <br>éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-[3-etil-5- | 1.22 (m, 6H),<br>2.39 (m, 6H),<br>3.21 (m, 2H),<br>3.58 (m, 4H),<br>4.21 (m, 4H), | PM:<br>514.60 | INT124/2 |

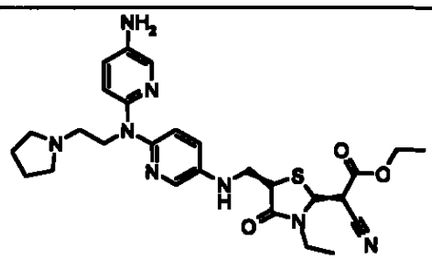
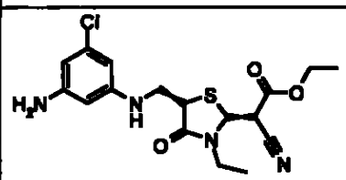
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | (E/Z)-({3-[3-(2-morfolin-4-il-etil)-ureido]-fenilamino}-metilen)-4-oxo-tiazolidin-2-iliden]-acético | 6.11 (m, 1H), 6.81 (dd, 1H), 6.93 (dd, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 8.08 (m, 1H), 8.72 (d, 1H), 10.59 (d, 1H). | MS (ESI) [M+1]$^+$: 515 | |
| **68** |  éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-[5-(E/Z)-({3-[3-(3-dimetilamino-propil)-ureido]-fenilamino}-metilen)-3-etil-4-oxo-tiazolidin-2-iliden]-acético | 1.24 (m, 6H), 1.57 (m, 2H), 2.12 (s, 6H), 2.25 (m, 2H), 3.11 (m, 2H), 4.21 (m, 4H), 6.20 (m, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.57 (s, 1H). | PM: 486.59 MS (ESI) [M+1]$^+$: 487 | **INT12 4 / 2** |
| **69** |  éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-{3-etil-5-(E/Z)-[(4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-fenilamino)-metilen]-4-oxo-tiazolidin-2-iliden}-acético | 1.22 (m, 6H), 1.41 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.48 (m, 3H), 2.79 (m, 2H), 3.37 (m, 6H), 4.21 (m, 4H), 7.20 (d, 2H), 7.42 (d, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.50 (s, 1H). | PM: 567.71 MS (ESI) [M+1]$^+$: 568 | **INT12 4 / 2** |

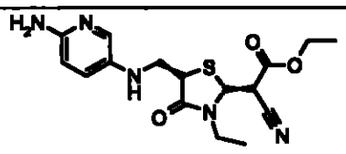
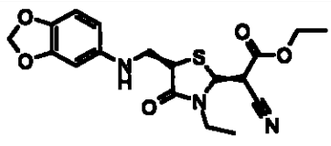
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 70 |  <br>éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-[5-(E/Z)-({4-[3-(3-dimetilamino-propil)-ureido]-fenilamino}-metilen)-3-etil-4-oxo-tiazolidin-2-iliden]-acético | 1.22 (m, 6H),<br>1.53 (m, 2H),<br>2.12 (s, 6H),<br>2.25 (m, 2H),<br>3.09 (m, 2H),<br>4.22 (m, 4H),<br>6.12 (m, 1H),<br>8.10 (s, 1H),<br>8.48 (s, 1H). | PM:<br>486.59<br><br>MS<br>(ESI)<br>[M+1]<sup>+</sup>:<br>487 | INT12<br>4<br>/<br>2 |
| 71 |  <br>éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-[5-(E/Z)-({3-[3-(3-dimetilamino-propil)-ureido]-4-fluoro-fenilamino}-metilen)-3-etil-4-oxo-tiazolidin-2-iliden]-acético | 1.22 (m, 6H),<br>1.58 (m, 2H),<br>2.12 (s, 6H),<br>2.25 (m, 2H),<br>3.12 (m, 2H),<br>4.21 (m, 4H),<br>6.70 (m, 1H),<br>6.83 (m, 1H),<br>7.16 (m, 1H),<br>8.06 (s, 1H),<br>8.19 (m, 1H),<br>8.39 (s, 1H). | PM:<br>504.58<br><br>MS<br>(ESI)<br>[M+1]<sup>+</sup>:<br>505 | INT12<br>4<br>/<br>2 |
| 72 |  <br>éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-{3-etil-5-(E/Z)-[(4-fluoro-3-{3-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-ureido}-fenilamino)-metilen]-4-oxo-tiazolidin-2-iliden}-acético | 1.28 (m, 6H),<br>1.41 (m, 2H),<br>1.62 (m, 2H),<br>1.76 (m, 1H),<br>1.91 (m, 1H),<br>2.08 (m, 2H),<br>2.22 (s, 3H),<br>2.93 (m, 1H),<br>3.12 (m, 2H),<br>4.21 (m, 4H),<br>6.68 (m, 1H),<br>6.82 (m, 1H),<br>7.17 (m, 1H), | PM:<br>530.62<br><br>MS<br>(ESI)<br>[M+1]<sup>+</sup>:<br>531 | INT12<br>4<br>/<br>2 |

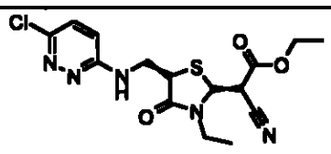
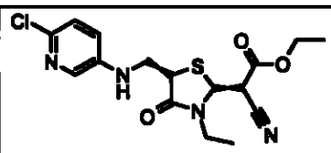
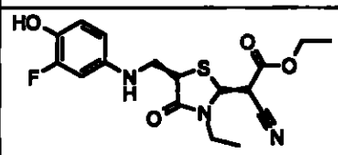
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 10.59 (s, 1H). | | |
| 73 |  <br>éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-{3-etil-5-(E/Z)-[(4-fluoro-3-{[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-carbonil]-amino}-fenil-amino)-metilen]-4-oxo-tiazolidin-2-iliden}-acético | In MeOH: 1.32 (m, 6H), 2.60 (m, 6H), 3.59 (m, 4H), 3.70 (m, 2H), 4.30 (m, 4H), 6.89 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 8.05 (s, 1H). | PM: 532.59<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 533 | INT12 4 / 2 |
| 74 |  <br>éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-[3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-({4-[3-(2-pirrolidin-1-il-etil)-ureido]-fenilamino}-metilen)-tiazolidin-2-iliden]-acético | 1.21 (m, 6H), 1.70 (m, 4H), 3.18 (m, 4H), 4.21 (m, 4H), 6.08 (m, 1H), 7.19 (d, 2H), 7.38 (d, 2H), 8.10, (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 10.50 (s, 1H). | PM: 498.61<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 499 | INT12 4 / 2 |
| 75 |  <br>éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-[3-etil-5-(E/Z)-({4-[(4-metil-piperazin-1-carbonil)-amino]-fenilamino}-metilen)-4-oxo-tiazolidin-2-iliden]-acético | 1.22 (m, 6H), 2.17 (s, 3H), 2.30 (m, 4H), 3.40 (m, 4H), 4.22 (m, 4H), 7.20 (d, 2H), 7.42 (d, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 10.40 (s, 1H). | PM: 484.58<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 485 | INT12 4 / 2 |

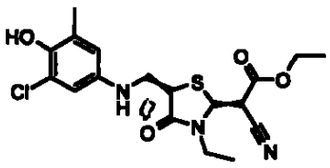
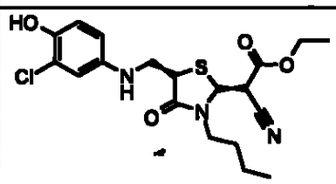
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 76 |  <br>éster etílico del ácido [5-[1-[3-cloro-5-(2,2-dimetil-propionilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-ciano-acético | (DMSO-d6, co-locado sobre $K2CO_3$, isómero principal):<br>δ = 1,17-1,30 (m,15H); 4,16-4,30 (m, 4H); 7,01 (s, 1H); 7,51 (s, 1H); 7,63 (s, 1H); 8,15 (s, 1H); 9,33 (s, 1H); 10,60(s,1H)ppm. | PM: 476.98<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 477 | **INT124 / INT131** |
| 77 |  <br>éster alílico del ácido [5-[1-[3-cloro-5-(2,2-dimetil-propionilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-ciano-acético | (DMSO-d6, co-locado sobre $K2CO_3$, isómero principal):<br>δ = 1,17-1,31 (m, 12H); 4,26 (q, 2H); 4,72 (d, 1H); 5,26 (d, 1H); 5,38 (d, 1H); 5,91-6,08 (m, 1H); 7,06 (s, 1H); 7,52 (s, 1H); 7,70 (s, 1H); 8,13 (s, 1H); 9,38 (s, 1H); 10,61 (s, 1H) ppm. | PM: 488.99<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 489 | **INT126 / INT131** |

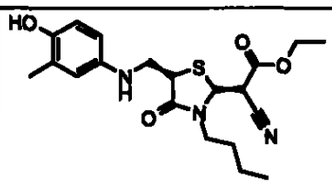
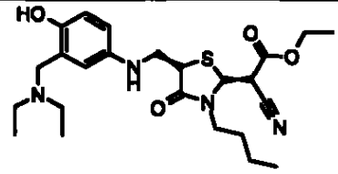
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 78 |  <br>éster etílico del ácido [5-[1-(6-acetilamino-piridin-3-ilamino)-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-ciano-acético | (DMSO-d6, co-locado sobre $K2CO_3$, isómero principal): δ = 1,18-1,33 (m, 6H); 2,08 (s, 3H); 4,15-4,33 (m, 4H); 7,78 (dd, 1H); 8,08 (d, 1H); 8,20 (s, 1H); 8,31 (d, 1H); 10,49 (s, 1H); 10,55 (s, 1H) ppm. | PM: 401.45<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 402 | **INT124 / INT131** |
| 79 |  <br>éster etílico del ácido ciano-[3-etil-5-[1-(6-etilamino-piridin-3-ilamino)-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético | (DMSO-d6, co-locado sobre $K2CO_3$, isómero principal): δ = 1,12 (t, 3H); 1,18-1,32 (m, 6H); 3,23 (m, 2H); 4,13-4,32 (m, 4H); 6,42-6,59 (m, 2H); 7,45 (m, 1H); 7,94-8,06 (m, 2H); 10,40 (s, 1H) ppm. | PM: 387.46<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 388 | **INT124 / INT131** |

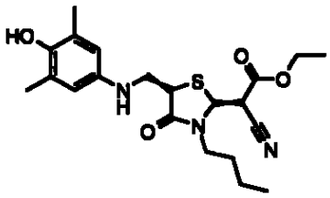
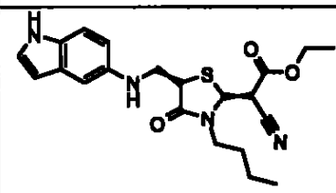
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 80 |  <br>éster etílico del ácido [5-[1-{6-[(5-amino-piridin-2-il)-(2-pirrolidin-1-il-etil)-amino]-piridin-3-ilamino}-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-ciano-acético | (DMSO-d6, co-locado sobre $K2CO_3$, isómero principal): δ = 1,18-1,31 (m, 6H); 1,83 (m, 4H); 2,80-3,21 (m, 6H); 4,08-4,32 (m, 6H); 5,37 (s, 2H); 6,58 (d, 1H); 7,04 (m, 2H); 7,55 (m, 1H); 7,83 (s, 1H); 8,10 (s, 1H); 8,22 (s, 1H); 10,46 (s, 1H) ppm. | PM: 548.67<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 549 | INT124 / INT132 |
| 81 |  <br>éster etílico del ácido [5-[1-(3-amino-5-cloro-fenilamino)-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-ciano-acético | (DMSO-d6, co-locado sobre $K2CO_3$, isómero principal): δ = 1,02-1,30 (m, 6H); 4,14-4,30 (m, 4H); 5,50 (s, b, 2H); 6,29 (s, 1H); 6,37 (s, b, 2H); 8,09 (s, 1H); 10,40 (s, 1H) ppm. | PM: 392.87<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 393 | INT124 / INT131 |

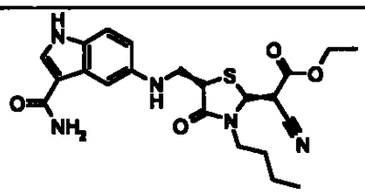
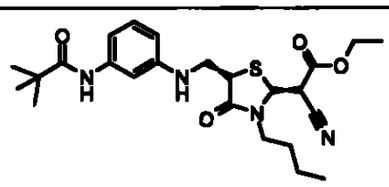
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 82 |  <br>éster etílico del ácido [5-[1-(6-amino-piridin-3-ilamino)-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-ciano-acético | (DMSO-d6, co-locado sobre $K2CO_3$, isómero principal):<br>δ =<br>1,17-1,32 (m, 6H);<br>4,13-4,32 (m, 4H);.<br>5,44 (s, 2H);<br>6,47 (d, 1H);<br>7,44 (d, 1H);<br>7,92 (s, 1H);<br>8,03 (s, 1H);<br>10,38 (s, 1H) ppm. | PM: 359.41<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 360 | **INT124 / INT132** |
| 83 |  <br>éster etílico del ácido [5-[1-(benzo[1,3]dioxol-5-ilamino)-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-ciano-acético | (DMSO-d6, co-locado sobre $K2CO_3$, isómero principal):<br>δ =<br>1,07-1,33 (m, 6H);<br>4,17-4,31 (m, 4H);<br>6,02 (s, 2H);<br>6,77 (dd, 1H);<br>6,90 (d, 1H);<br>7,03 (d, 1H);<br>8,10 (s, 1H);<br>10,42 (s, 1H) ppm. | PM: 387.41<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 388 | **INT124 / INT131** |

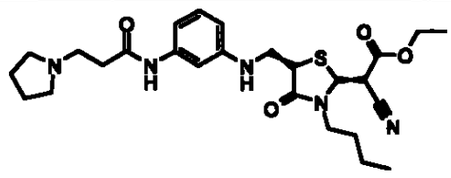
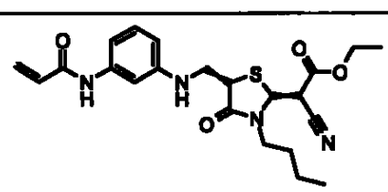
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **84** |  éster etílico del ácido [5-[1-(6-cloro-piridazin-3-ilamino)-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-ciano-acético | (DMSO-d6, co-locado sobre $K2CO_3$, isómero principal): δ = 1,20-1,32 (m, 6H); 4,19-4,32 (m, 4H); 7,43 (d, 1H); 7,80 (d, 1H); 8,72 (s, 1H); 11,17 (s, 1H) ppm. | PM: 379.83 MS (ESI) $[M+1]^+$: 380 | **INT124 / INT131** |
| 85 |  | (DMSO-d6, co-locado sobre $K2CO_3$, isómero principal): δ = 1,19-1,32 (m, 6H); 4,18-4,31 (m, 4H); 7,47 (d, 1H); 7,87 (dd, 1H); 8,24 (s, 1H); 8,41 (d, 1H); 10,58 (s, 1H) ppm. | PM: 378.84 MS (ESI) $[M+1]^+$: 379 | **INT124 / INT131** |
| **86** |  éster etílico del ácido ciano-[3-etil-5-[1-(3-fluoro-4-hidroxi-fenilamino)-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético | (DMSO-d6, co-locado sobre $K2CO_3$, isómero principal): δ = 1,22 (b, 6H); 4,24 (b, 4H); 6,70-7,50 (m, 3H); 8,10 (s, b, 1H); 9,79 (s, b, 1H);10,43 (s, b, 1H) ppm. | PM: 377.39 MS (ESI) $[M+1]^+$: 378 | **INT124 / INT131** |

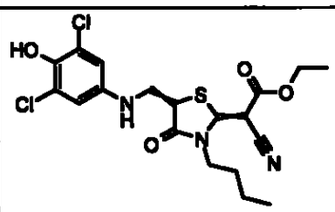
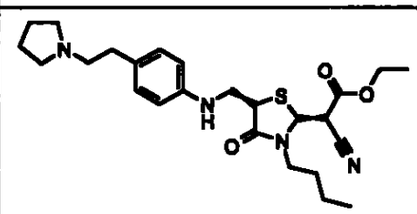
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 87 |  <br>éster etílico del ácido [5-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metil-fenilamino)-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-ciano-acético | (DMSO-d6, co-locado sobre $K2CO_3$, isómero principal):<br>δ =<br>1,17-1,31 (m, 6H);<br>2,30 (s, 3H);<br>4,14-4,30 (m, 4H);<br>7,11 (d, 1H);<br>7,19 (d, 1H);<br>8,12 (s, 1H);<br>9,07 (s, 1H);<br>10,46 (s, 1H) ppm. | PM: 407.88<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 408 | INT124 / INT131 |
| 88 |  <br>éster etílico del ácido [3-butil-5-[1-(3-cloro-4-hidroxi-fenilamino)-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-ciano-acético | (DMSO-d6, co-locado sobre $K2CO_3$, isómero principal):<br>δ =<br>0,92 (t, 3H);<br>1,27 (t, 3H);<br>1,33 (m, 2H);<br>1,62 (m, 2H);<br>4,12-4,30 (m, 4H);<br>6,95 (d, 1H);<br>7,13 (dd, 1H);<br>7,33 (d, 1H);<br>8,10 (s, 1H);<br>10,09 (s, 1H);<br>10,40 (s, 1H) ppm. | PM: 421.90<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 422 | INT130 / INT132 |

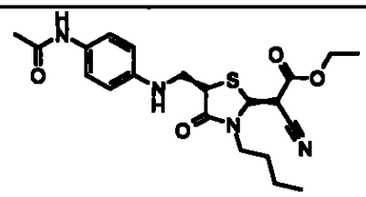
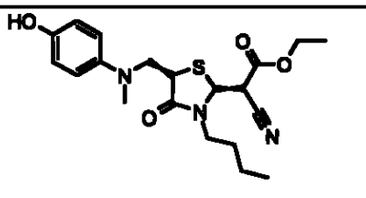
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 89 |  <br>éster etílico del ácido [3-butil-5-[1-(4-hidroxi-3-metil-fenilamino)-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-ciano-acético | (DMSO-d6, co-locado sobre $K2CO_3$, isómero principal): δ = 0,91 (t, 3H); 1,26 (t, 3H); 1,32 (m, 2H); 1,61 (m, 2H); 2,11 (s, 3H); 4,12-4,28 (m, 4H); 6,64 (d, 1H); 6,92 (d, 1H); 7,23 (s, 1H); 8,09 (s, 1H); 9,23 (s, 1H); 10,42 (s, 1H) ppm. | PM: 401.49<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 402 | INT130 / INT132 |
| 90 |  <br>éster etílico del ácido [3-butil-5-[1-(3-dietilaminometil-4-hidroxi-fenilamino)-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-ciano-acético | ($CDCl_3$, colo-cado sobre $K2CO_3$, isómero principal): δ =0,99 (t, 3H); 1,11 (t, 6H); 1,36 (t, 3H); 1,45 (m, 2H); 1,76 (m, 2H); 2,63 (q, 4H); 3,77 (s, 2H); 4,25-4,46 (m, 4H); 6,72 (m, 1H); 6,76-6,97 (m, 2H); 7,50 (d, 1H); 10,54(d,1H)ppm | PM: 472.61<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 473 | INT130 / INT132 |

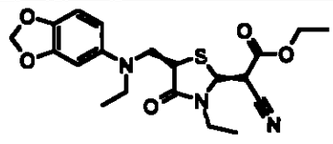
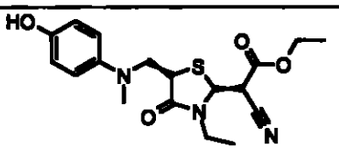
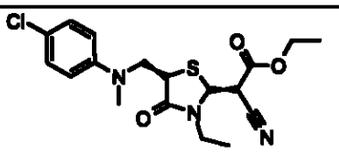
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **91** |  éster etílico del ácido [3-butil-5-[1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenilamino)-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-ciano-acético | (DMSO-d6, co-locado sobre $K2CO_3$, isómero principal): δ = 0,92 (t, 3H); 1,26 (t, 3H); 1,32 (m, 2H); 1,61 (m, 2H); 2,27 (s, 6H); 4,12-4,28 (m, 4H); 6,91 (s, 2H); 8,08 (s, 1H); 8,21 (s, 1H); 10,39 (s, 1H) ppm. | PM: 415.51 MS (ESI) $[M+1]^+$: 416 | **INT130 / INT132** |
| **92** |  éster etílico del ácido [3-butil-5-[1-(1H-indol-5-ilamino)-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-ciano-acético | (DMSO-d6, co-locado sobre $K2CO_3$, isómero principal): δ = 0,92 (t, 3H); 1,27 (t, 3H); 1,33 (m, 2H); 1,61 (m, 2H); 4,10-4,31 (m, 4H); 6,41 (s, 1H); 7,06 (d, 1H); 7,32-7,42 (m, 2H); 7,45 (s, 1H); 8,19 (s, 1H); 10,61 (s, 1H); 11,13 (s, 1H) ppm. | PM: 410.50 MS (ESI) $[M+1]^+$: 411 | **INT130 / INT132** |

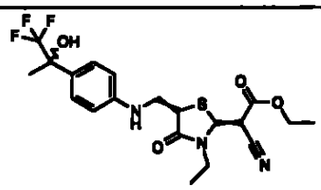
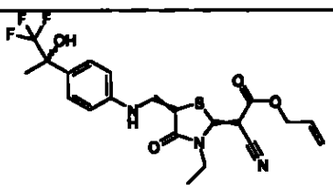
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 93 |  <br>éster etílico del ácido [3-butil-5-[1-(3-carbamoil-1H-indol-5-ilamino)-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-ciano-acético | (DMSO-d6, co-locado sobre $K2CO_3$, isómero principal): δ = 0,91 (t, 3H); 1,27 (t, 3H); 1,34 (m, 2H); 1,61 (m, 2H); 4,10-4,30 (m, 4H); 6,70-7,22 (m, 2H); 7,32-7,50 (m, 2H); 7,95-8,09 (m, 2H); 8,23 (s, 1H); 10,77 (s, 1H); 11,58 (s, 1H) ppm. | PM: 453.52<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 454 | **INT130 / INT132** |
| 94 |  <br>éster etílico del ácido [3-butil-5-[1-[3-(2,2-dimetil-propionilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-ciano-acético | (DMSO-d6, co-locado sobre $K2CO_3$, isómero principal): δ = 0,90 (t, 3H); 1,24 (s, 9H); 1,26 (t, 3H); 1,33 (m, 2H); 1,62 (m, 2H); 4,13-4,28 (m, 4H); 6,94 (d, 1H); 7,26 (t, 1H); 7,38 (d, 1H); 7,73 (s, 1H); 8,12 (s, 1H); 9,26 (s, 1H); 10,63 (s, 1H) ppm. | PM: 470.59<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 471 | **INT130 / INT132** |

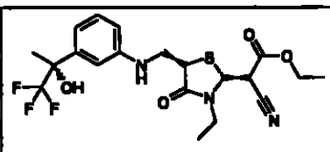
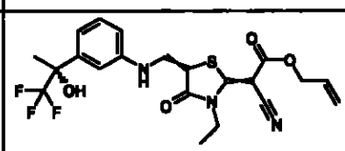
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **95** |  <br>éster etílico del ácido [3-butil-4-oxo-5-[1-[3-(3-pirrolidin-1-il-propionilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-ciano-acético | (DMSO-d6, co-locado sobre $K2CO_3$, isómero principal): δ = 0,91 (t, 3H); 1,26 (t, 3H); 1,33 (m, 2H); 1,61 (m, 2H); 1,69 (m, 4H); 2,49-2,57 (m, 6H); 2,72 (t, 2H); 4,11-4,29 (m, 4H); 6,93 (s, 1H); 7,13-7,30 (m, 2H); 7,68 (s, 1H); 8,15 (s, 1H); 10,12 (s, 1H); 10,67 (s, 1H) ppm. | PM: 511.64<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 512 | **INT130 / INT132** |
| **96** |  <br>éster etílico del ácido [5-[1-(3-acriloilamino-fenilamino)-met-(E/Z)-iliden]-3-butil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-ciano-acético | (DMSO-d6, co-locado sobre $K2CO_3$, isómero principal): δ = 0,91 (t, 3H); 1,27 (t, 3H); 1,33 (m, 2H); 1,61 (m, 2H); 4,11-4,29 (m, 4H); 5,78 (dd, 1H); 6,28 (dd, 1H); 6,44 (dd, 1H); 6,99 (m, 1H); 7,22- | PM: 440.52<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 441 | **INT130 / INT132** |

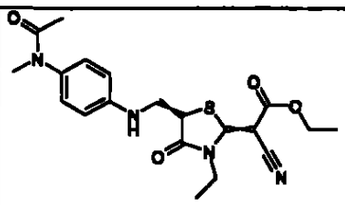
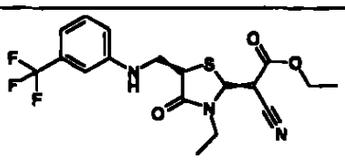
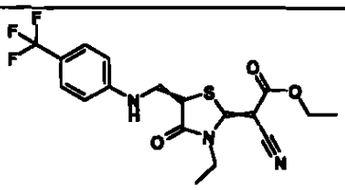
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 7,31 (m, 2H); 7,75 (s, 1H); 8,14 (s, 1H); 10,20 (s, 1H); 10,68(s,1H)ppm | | |
| **97** |  <br>éster etílico del ácido [3-butil-5-[1-(3,5-dicloro-4-hidroxi-fenilamino)-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-ciano-acético | (DMSO-d6, co-locado sobre $K2CO_3$, isómero principal): δ = 0,91 (t, 3H); 1,27 (t, 3H); 1,33 (m, 2H); 1,61 (m, 2H); 4,10-4,30 (m, 4H); 7,37 (s, 2H); 8,15 (s, 1H); 9,50-10,70 (b, 2H) ppm. | PM: 456.35<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 457 | **INT130 / INT132** |
| **98** |  <br>éster etílico del ácido [3-butil-4-oxo-5-[1-[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-ciano-acético | (DMSO-d6, co-locado sobre $K2CO_3$, isómero principal): δ = 0,91 (t, 3H); 1,26 (t, 3H); 1,32 (m, 2H); 1,53-1,72 (m, 6H); 2,46 (m, 4H); 2,59 (m, 2H); 2,70 (m, 2H); 4,12-4,29 (m, 4H); 7,19 (m, 4H); 8,19 (s, 1H); 10,52(s,1H)ppm | PM: 468.62<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 469 | **INT130 / INT132** |

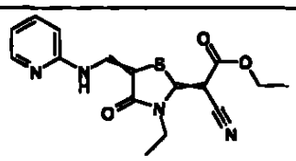
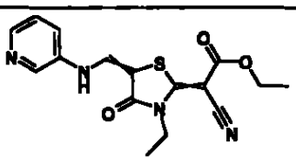
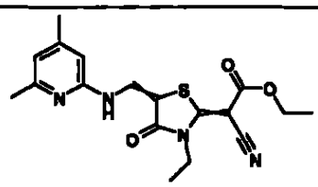
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **99** |  <br>éster etílico del ácido [5-[1-(4-acetilamino-fenilamino)-met-(E/Z)-iliden]-3-butil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-ciano-acético | (DMSO-d6, co-locado sobre $K2CO_3$, isómero principal):<br>δ =<br>0,91 (t, 3H);<br>1,26 (t, 3H);<br>1,33 (m, 2H);<br>1,62 (m, 2H);<br>2,03 (s, 3H);<br>4,12-4,28 (m, 4H);<br>7,23 (d, 2H);<br>7,55 (d, 2H);<br>8,15 (s, 1H);<br>9,94 (s, 1H);<br>10,54 (s, 1H) ppm. | PM: 428.51<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 429 | **INT130 / INT132** |
| **100** |  <br>éster etílico del ácido [3-butil-5-[1-[(4-hidroxi-fenil)-metil-amino]-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-ciano-acético | (DMSO-d6, co-locado sobre $K2CO_3$, isómero principal):<br>δ =<br>0,89 (t, 3H);<br>1,18 (t, 3H);<br>1,29 (m, 2H);<br>1,55 (m, 2H);<br>3,53 (s, 3H);<br>4,00-4,22 (m, 4H); 6,86 (d, 2H); 7,21 (d, 2H); 7,98 (s, 1H); 9,92 (s, 1H) ppm. | PM: 401.49<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 402 | **INT130 / INT132** |

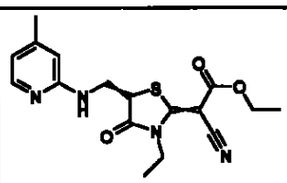
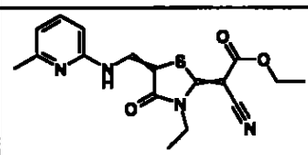
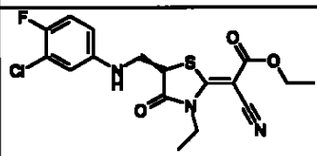
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **101** |  éster etílico del ácido [5-[1-(benzo[1,3]dioxol-5-il-etil-amino)-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-ciano-acético | (DMSO-d6, co-locado sobre $K2CO_3$, isómero principal): δ = 1,03-1,21 (m, 9H); 3,82 (q, 2H); 4,10 (q, 2H); 4,18 (q, 2H); 6,12 (s, 2H); 6,83 (dd, 1H);7,01-7,10 (m, 2H); 8,00(s,1H)ppm. | PM: 415.47 MS (ESI) $[M+1]^+$: 416 | **INT124 / INT131** |
| **102** |  éster etílico del ácido ciano-[3-etil-5-[1-[(4-hidroxi-fenil)-metil-amino]-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético | (DMSO-d6, co-locado sobre $K2CO_3$, isómero principal): δ = 1,10-1,23 (m, 6H); 3,53 (s, 3H); 4,09 (q, 2H); 4,20 (q, 2H); 6,87 (d, 2H); 7,20 (d, 2H); 7,99 (s, 1H); 9,99 (s, 1H) ppm. | PM: 373.43 MS (ESI) $[M+1]^+$: 374 | **INT124 / INT131** |
| **103** |  éster etílico del ácido [5-[1-[(4-cloro-fenil)-metil-amino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]- | ($CDCl_3$, colo-cado sobre $K2CO_3$, isómero principal): δ = 1,30-1,47 (m, 6H); 3,68 (s, 3H); 4,30 (q, 2H); 4,43 | PM: 391.88 MS (ESI) $[M+1]^+$: 392 | **INT124 / INT132** |

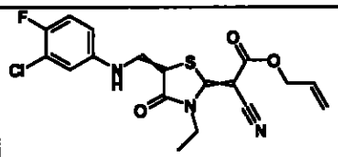
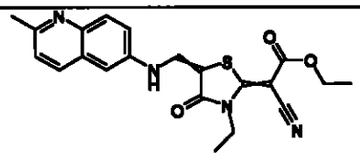
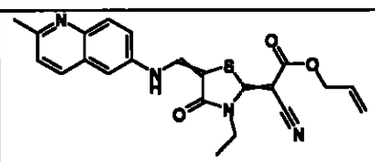
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | ciano-acético | (q, 2H); 7,17 (d, 2H); 7,43 (d, 2H); 7,91 (s, 1H) ppm. | | |
| **104** |  éster etílico del ácido rac-ciano-[3-etil-4-oxo-5-[1-[4-(2,2,2-tri-fluoro-1-hidroxi-1-metil-etil)-feni-lamino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético | (DMSO-d6; isómero principal): δ = 1,23-1,28 (m, 6H); 1,67 (s, 3H); 4,20-4,27 (m, 4H); 6,59 (s, 1H); 7,40 (dd, 2H); 8,21 (d, 1H); 10,59 (d, 1H) ppm. | 455,459 / 456 | **INT124 / INT132** |
| **105** |  éster alílico del ácido rac-ciano-[3-etil-4-oxo-5-[1-[4-(2,2,2-tri-fluoro-1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil-amino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E oZ))-iliden]-acético | (DMSO-d6; isómero principal): δ = 1,24 (t, 3H); 1,66 (s, 3H); 4,26 (q, 2H); 4,70 (tt, 2H); 5,25 (qq, 1H); 5,37 (qq, 1H) 7,40 (dd, 2H); 5,96 (m, 1H); 6,56 (s, 1H); 7,31-7,54 (q, 4H) 8,20 (1H); 10,56(1H) ppm. | 467,470 / 468 | **INT126 / INT132** |

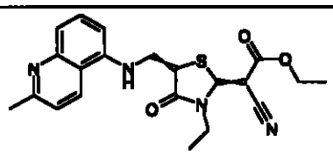
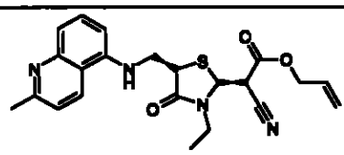
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **106** |  <br>éster etílico del ácido rac-ciano-[3-etil-4-oxo-5-[1-[3-(2,2,2-tri-fluoro-1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil-amino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético | (DMSO-d6; isómero principal):<br>δ =<br>1,22-1,28 (m, 6H);<br>1,69 (s, 3H);<br>4,19-4,28 (m, 4H);<br>6,68 (s, 1H);<br>7,25-7,38 (m, 3H);<br>7,52 (s, 1H);<br>8,19 (1H);<br>10,59 (s, 1H) ppm. | 455,459 / 456 | **INT124 / INT132** |
| **107** |  <br>éster alílico del ácido rac-ciano-[3-etil-4-oxo-5-[1-[3-(2,2,2-tri-fluoro-1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil-amino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético | (DMSO-d6; isómero principal, selección):<br>δ =<br>1,21-1,28 (m, 3H);<br>1,69 (s, 3H);<br>4,24 (q, 2H);<br>6,69 (s, 1H);<br>7,26-7,39 (m, 3H);<br>7,53 (s, 1H);<br>8,22 (d, 1H);<br>10,63 (d, 1H) ppm. | 467,470 / 468 | **INT126 / INT132** |

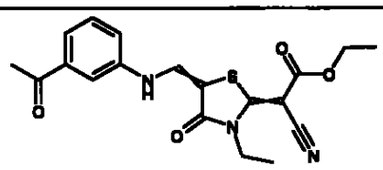
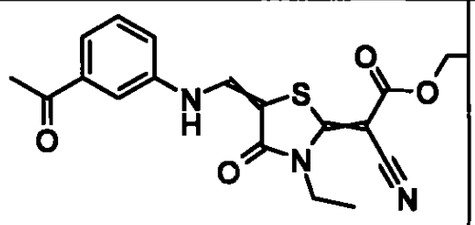
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **108** |  éster etílico del ácido [5-[1-[4-(acetil-metil-amino)-fenil-amino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-ciano-acético | (DMSO-d6; isómero principal): δ = 1,22-1,28 (m, 6H);1,76 (s, 3H);3,11 (s, 3H);4,21-4,25 (m, 4H); 7,28-7,38 (dd, 4H)8,19 (s, 1H);10,55 (s, 1H) ppm. | 414.486 / 415 | **INT124 / INT132** |
| **109** |  éster etílico del ácido ciano-[3-etil-4-oxo-5-[1-(3-trifluoro-metil-fenilamino)-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z)-iliden]-acético | (DMSO-d6; isómero principal): δ =1,22-1,28 (m, 6H); 4,19-4,25 (m, 4H);7,36 (d, 1H);7,53 (t, 1H);7,59-7,63 (m, 1H);8,26 (s, 1H);10,56 (s, 1H) ppm. | 411.405 / 412 | **INT124 / INT132** |
| **110** |  éster etílico del ácido ciano-[3-etil-4-oxo-5-[1-(4-trifluoro-metil-fenilamino)-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético | (DMSO-d6; isómero principal): δ = 1,23-1,28 (2t, 6H); 4,21-4,25 (m, 4H);7,46-7,66 (q, 4 h);8,22 (s, 1H);10,68 (s, 1H) ppm. | 411.405 / 412 | **INT124 / INT132** |

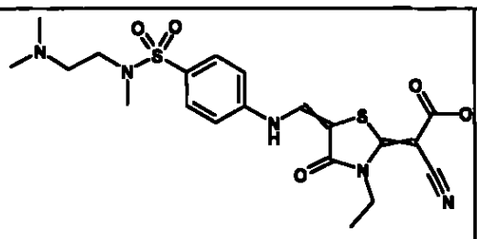
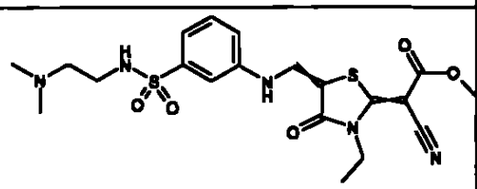
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 111 |  éster etílico del ácido ciano-[3-etil-4-oxo-5-[1-(piridin-2-ilamino)-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z)-iliden]-acético | (DMSO-d6; isómero principal): δ = 1,22-1,28 (m, 6H);4,18-4,23 (m, 4H); 7,04-7,07 (m, 2H);7,71-7,76 (m, 1H);8,28-8,29 (m, 1H); 8,73 (d, 1H); 10,93(d,1H)ppm | 344.394 / 345 | INT124 / INT132 |
| 112 |  éster etílico del ácido ciano-[3-etil-4-oxo-5-[1-(piridin-3-il-amino)-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético | (DMSO-d6; isómero principal): δ = 1,22-1,28 (m, 6H); 4,19-4,24 (m, 4H); 7,32-7,37 (dd, H); 7,73-7,75 (m, 1H); 8,20 (s, 1H);8,24-8,25 (m, 1H); 8,53 (d, 1H); 10,52(s,1H)ppm | 344.394 / 345 | INT124 / INT132 |
| 113 |  éster etílico del ácido ciano-[5-[1-(4,6-dimetil-piridin-2-il-amino)-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético | (DMSO-d6; isómero principal): δ =1,22-1,28(m,6H);2,24 (s, 3H);2,38 (s, 3H);4,18-4,24 (m, 4H); 6,67 (s,1H); 6,77 (s,1H), 8,73 (m, 1H); | 372,449 | INT124 / INT132 |

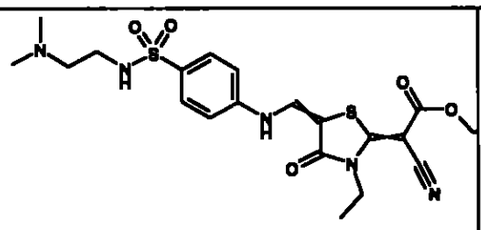
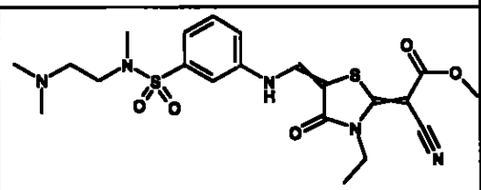
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 10,82(s,1H)ppm | | |
| 114 |  éster etílico del ácido ciano-[3-etil-5-[1-(4-metil-piridin-2-ilamino)-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético | (DMSO-d6; isómero principal): δ = 1,23-1,26 (2t, 6H); 2,29 (s, 3H); 4,18-4,24 (2q, 4H); 6,65 (d, 1H); 6,89-6,91 (dd, 1H); 8,14 (d, 1H);8,73(s,1H) ;10,86(3,H)ppm | 358,422 | INT124 / INT132 |
| 115 |  éster etílico del ácido ciano-[3-etil-5-[1-(6-metil-piridin-2-il-amino)-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético | (DMSO-d6; isómero principal): δ = 1,23-1,26 (2t, 6H); 2,41 (s,3H); 4,17-4,22 (2q, 4H); 6,83 (d, 1H); 6,89 (d, 1H); 7,59 (t, 1H); 8,71 (1H); 10,86(s,1H)ppm | 358,422 | INT124 / INT132 |
| 116 |  éster etílico del ácido [5-[1-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazol-idin-(2-(E o Z))-iliden]-ciano-acético | (DMSO-d6; isómero principal): δ = 1,22-1,27 (m, 6H); 4,21-4,24 (m.4H); 7,32 (m, 1H); 7,37 (m, 1H); 7,58-7,60 (m, 1H); 8,18 (s, 1H);10,45 (s, | 395,842 | INT124 / INT132 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 1H) ppm. | | |
| **117** |  éster etílico del ácido [5-[1-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazol-idin-(2-(E o Z))-iliden]-ciano-acético | (DMSO-d6; isómero principal, selección): δ = 1,22-1,25 (m, 6H); 4,21-4,24 (m, 4H); 7,28-7,38 (m, 2H); 7,56-7,58 (m, 1H); 8,16-8,18 (m, 1H); 10,45(s,1H)ppm | 407,854 | **INT126 / INT132** |
| **118** |  éster etílico del ácido ciano-[3-etil-5-[1-(2-metil-quinolin-6-ilamino)-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazol-idin-(2-(E o Z))-iliden]-acético | (DMSO-d6; isómero principal): δ = 1,22-1,28 (2t, 6H); 2,61 (s, 3H); 4,18-4,24 (2q, 4H); 7,33 (d, 1H); 7,63 (dd, 1H); 7,74 (m, 1H); 7,82 (d, 1H); 8,11 (d, 1H); 8,26 (s, 1H); 10,64(s,1H)ppm | 408,482 | **INT124 / INT132** |
| **119** |  éster etílico del ácido ciano-[3-etil-5-[1-(2-metil-quinolin-6-ilamino)-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo- | (DMSO-d6; isómero principal, selección): δ = 1,25 (t, 3H); 260 (s, 3H);4,22 (q, | 420,493 | **INT126 / INT132** |

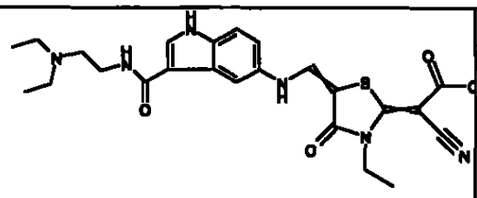
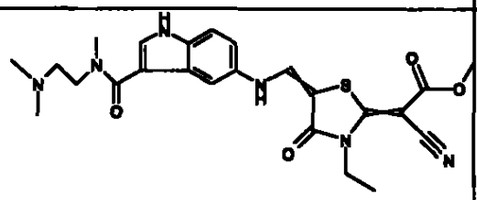
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | tiazol-idin-(2-(E o Z))-iliden]-acético | 2H); 7,33 (d, 1H); 7,61-7,64 (dd, 1H);7,75 (d, 1H);7,82 (d, 1H);8,11 (d,1H);8,27 (1H);10,66 (s, 1H) ppm. | | |
| 120 |  éster etílico del ácido ciano-[3-etil-5-[1-(2-metil-quinolin-5-ilamino)-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z)-iliden]-acético | (DMSO-d6; isómero principal): δ = 1,21-1,26 (m, 6H); 2,66 (s, 3H); 4,17-4,24 (m, 4H); 7,38 (d, 1H); 7,46 (d, 1H); 7,66-7,68 (m, 1H); 7,74 (d, 1H); 8,05 (s, 1H); 8,44 (d, 1H); 10,65(s,1H)ppm | 408,482 | **INT124 / INT132** |
| 121 |  éster etílico del ácido ciano-[3-etil-5-[1-(2-metil-quinolin-5-ilamino)-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z)-iliden]-acético | (DMSO-d6; isómero principal, selección): δ = 1,24 (t, 3H);2,66 (s, 3H);4,22 (q, 2H);7,40 (d, 2H);7,47 (d, 1H);7,66-7,70 (m, 1H);7,75-7,78 (m, 1H); | 420,482 | **INT126 / INT132** |

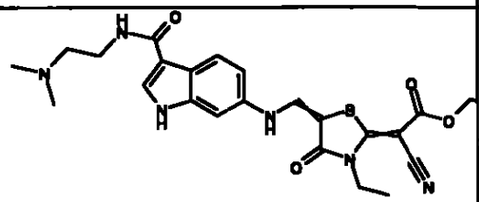
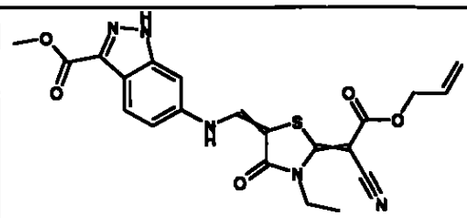
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 8,08 (s, 1H); 8,46 (d, 1H); 10,69(s,1H)ppm | | |
| **122** |  éster etílico del ácido [5-[1-(3-acetil-fenilamino)-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2Z o E)-iliden]-ciano-acético | $^1$H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) (picos seleccionados) δ = 1.30 (m, 6H); 2.59 (s, 3H); 4.28 (m, 2H); 4.39 (m, 2H); 7.21 (m, 1H); 7.46 (m, 1H); 7.62 (m, 2H); 10.57 (d, 1H). | PM: 385.42 MS (ESI) $[M+1]^+$: 386 | **INT124/INT132** |
| **123** |  éster alílico del ácido [5-[1-(3-acetil-fenilamino)-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2Z o E)-iliden]-ciano-acético | $^1$H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) (picos seleccionados) δ = 1.46 (m, 3H); 2.68 (s, 3H); 4.47 (m, 2H); 4.79 (m, 2H); 5.31 (dd, 1H); 5.42 (d, 1H); 6.02 (m, 1H); 7.32 (m, 1H); 7.53 (m, 1H); 7.74 (m, 2H); 8.25 (d, 1H); 10.70 (d, 1H). | PM: 397.53 MS (ESI) $[M+1]^+$: 398 | **INT126/INT132** |

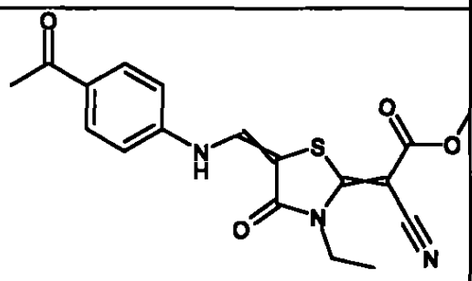
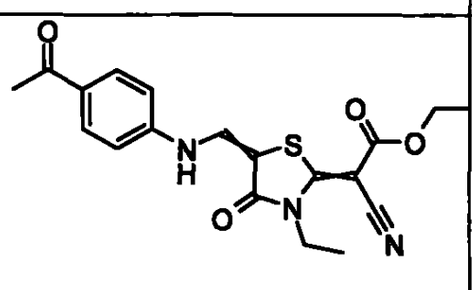
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 124 |  <br>éster alílico del ácido ciano-[5-[1-{4-[(2-dimetilamino-etil)-metil-sulfamoil]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2Z o E)-iliden]-acético | $^1$H-RMN (DMSO-d6, 300 MHz) (picos seleccionados) δ = 1.22 (m, 3H); 2.19 (s, 6H); 2.42 (m, 2H); 2.71 (s, 3H); 3.03 (m, 2H); 4.28 (m, 2H); 4.72 (d, 2H); 5.28 (dd, 1H); 5.40 (dd, 1H); 6.00 (m, 1H); 7.51 (d, 2H); 7.73 (d, 2H); 8.28 (s, 1H); 10.70 (s, 1H). | PM: 519.644<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 520 | INT126/INT132 |
| 125 |  <br>éster alílico del ácido ciano-[5-[1-[3-(2-dimetilamino-etilsulfamoil)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2Z o E)-iliden]-acético | $^1$H-RMN (DMSO-d6, 300 MHz) (picos seleccionados) δ = 1.24 (m, 3H); 2.10 (s, 6H); 2.30 (m, 2H); 2.88 (m, 2H); 4.25 (m, 2H); 4.71 (d, 2H); 5.28 (dd, 1H); 5.40 (dd, 1H); 6.00 (m, 1H); 7.49 (dd, 1H); 7.60 (m, 3H); 7.75 (s, 1H); 8.29 (s, 1H); 10.71 (s, 1H). | PM: 505.617<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 506 | INT126/INT132 |

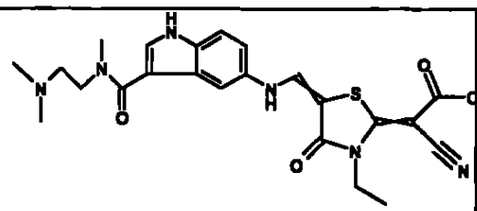
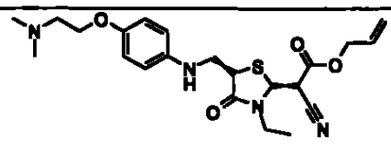
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **126** |  <br>éster alílico del ácido ciano-[5-[1-[4-(2-dimetilamino-etilsulfamoil)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2Z o E)-iliden]-acético | $^1$H-RMN (DMSO-d6, 300 MHz) (picos seleccionados) δ = 1.22 (m, 3H); 2.10 (s, 6H); 2.29 (m, 2H); 2.80 (m, 2H); 4.26 (m, 2H); 4.71 (d, 2H); 5.29 (dd, 1H); 6.00 (m, 1H); 7.48 (s, 1H); 7.49 (d, 2H); 7.74 (d, 2H); 8.30 (s, 1H); 10.70 (s, 1H). | PM: 505.617<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 506 | **INT126/INT132** |
| **127** |  <br>éster alílico del ácido ciano-[5-[1-{3-[(2-dimetilamino-etil)-metil-sulfamoil]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2Z o E)-iliden]-acético | $^1$H-RMN (DMSO-d6, 300 MHz) (picos seleccionados) δ = 1.24 (m, 3H); 2.19 (s, 6H); 2.42 (m, 2H); 2.72 (s, 3H); 3.09 (m, 2H); 4.27 (m, 2H); 4.72 (d, 2H); 5.28 (dd, 1H); 5.39 (dd, 1H); 6.00 (m, 1H); 7.45 (d, 1H); 7.61 (m, 1H); 7.69 (m, 2H); 8.31 (s, 1H); 10.62 (s, 1H). | PM: 519.644<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 520 | **INT126/INT132** |

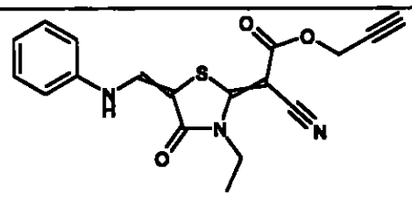
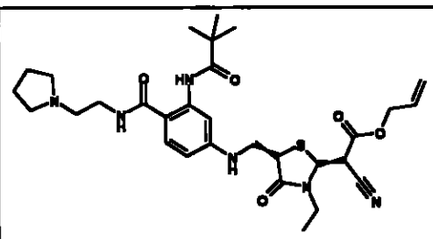
320

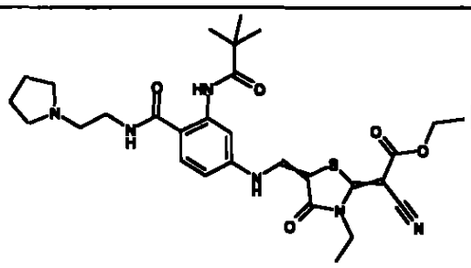
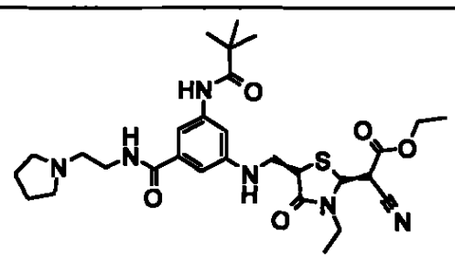
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **128** |  <br>éster alílico del ácido ciano-[5-[1-[3-(2-dietilamino-etiLcarbamoil)-1H-indol-5-ilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2Z o E)-iliden]-acético | $^1$H-RMN (DMSO-d6, 300 MHz) δ = 0.97 (m, 6H); 1.26 (m, 3H); 4.25 (m, 2H); 4.71 (d, 2H); 5.28 (dd, 1H); 5.38 (dd, 1H); 6.0 (m, 1H); 7.27( dd, 1H); 7.42 (d, 1H); 7.38 (m, 1H); 8.0 (d, 1H); 8.07 (d, 1H); 8.21 (s, 1H); 10.77 (s, 1H); 11.59 (s, 1H). | PM: 536.654<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 537 | **INT126/INT132** |
| **129** |  <br>éster alílico del ácido ciano-[5-[1-{3-[(2-dimetilamino-etil)-metil-carbamoil]-1H-indol-5-ilamino}-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2Z o E)-iliden]-acético | $^1$H-RMN (DMSO-d6, 300 MHz) (picos selec-cionados) δ = 1.28 (m, 3H); 2.15 (s, 6H); 3.11 (s, 3H); 3.59 (m, 2H); 4.26 (m, 2H); 4.72 (d, 2H); 3.27 (dd, 1H); 3.39 (dd, 1H); 6.0 (m, 1H); 7.19 (dd, 1H); 7.42 (d, 1H); 7.72 (s, 1H); 7.76 (d, 1H); 8.18 (s, 1H); | PM: 522.627<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 523 | **INT126/INT132** |

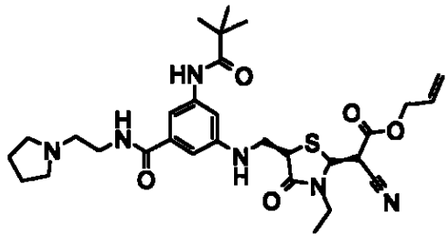
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 10.70 (s, 1H); 11.60 (s, 1H). | | |
| **130** |  éster alílico del ácido ciano-[5-[1-[3-(2-dimetilamino-etilcarbamoil)-1H-indol-6-ilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2Z o E)-iliden]-acético | $^1$H-RMN (DMSO-d6, 300 MHz) (picos seleccionados) δ = 1.26 (m, 3H); 2.21 (s, 6H); 2.40 (m, 2H); 4.28 (m, 2H); 4.70 (d, 2H); 5.28 (dd, 1H); 5.40 (dd, 1H); 6.0 (m, 1H); 7.11 (dd, 1H); 7.35 (s, 1H); 7.80 (m, 1H); 7.98 (d, 1H); 8.08 (d, 1H); 8.25 (s, 1H); 10.63 (s, 1H); 11.50 (s, 1H). | PM: 508.600 MS (ESI) [M+1]$^+$: 509 | **INT126/INT132** |
| **131** |  éster metílico del ácido 6-{[2-[1-aliloxicarbonil-1-ciano-met-(Z o E)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5E/Z)-ilidenmetil]-amino}-1H-indazol-3-carboxílico | $^1$H-RMN (DMSO-d6, 300 MHz) (picos seleccionados) δ = 1.28 (m, 3H); 3.91 (s, 3H); 4.22 (m, 2H); 4.71 (d, 2H); 5.29 (dd, 1H); 5.40 (dd, 1H); 5.97 (m, 1H); 7.32 (dd, 1H); | PM: 453.477 MS (ESI) [M+1]$^+$: 454 | **INT126/INT132** |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 7.50 (s, 1H); 8.00 (d, 1H); 8.30 (s, 1H); 10.73 (s, 1H) | | |
| **132** |  éster etílico del ácido [5-[1-(4-acetil-fenilamino)-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2Z o E)-iliden]-ciano-acético | $^1$H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) (picos seleccionados) δ = 1.30 (m, 6H); 2.55 (s, 3H); 4.25 (m, 2H); 4.38 (m, 2H); 7.05 (d, 2H); 7.58 (d, 1H); 7.95 (d, 2H); 10.60 (d, 1H). | PM: 385.42 MS (ESI) [M+1]$^+$: 386 | **INT124/INT132** |
| **133** |  éster alílico del ácido [5-[1-(4-acetil-fenilamino)-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2Z o E)-iliden]-ciano-acético | $^1$H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) (picos seleccionados) δ = 1.32 (m, 3H); 2.52 (s, 3H); 4.38 (m, 2H); 4.70 (m, 2H); 5.22 (dd, 1H); 5.36 (dd, 1H); 5.90 (m, 1H); 7.08 (d, 2H); 7.60 (d, 1H); 7.92 (d, 2H); 10.61 (d, 1H). | PM: 397.453 MS (ESI) [M+1]$^+$: 340 | **INT126/INT132** |

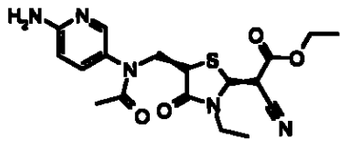
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **134** |  <br>éster etílico del ácido ciano-[5-[1-{3-[(2-dimetilamino-etil)-metil-carbamoil]-1H-indol-5-ilamino}-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2Z o E)-iliden]-acético | $^1$H-RMN (DMSO-d6, 300 MHz) (picos seleccionados) δ = 1.26 (m, 6H); 2.18 (s, 6H); 3.11 (s, 3H); 3.49 (m, 2H); 4.25 (m, 4H); 7.20 (dd, 1H); 7.42 (d, 1H); 7.71 (s, 1H); 7.78 (d, 1H); 8.16 (s, 1H); 10.70 (s, 1H); 11.60 (s, 1H). | PM: 510.616<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 511 | **INT124/INT132** |
| **135** |  <br>éster alílico del ácido ciano-[5-[1-[4-(2-dimetilamino-etoxi)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2Z o E)-iliden]-acético | $^1$H-RMN (DMSO-d6, 300 MHz) (picos seleccionados) δ = 1.23 (m, 3H); 2.21 (s, 6H); 2.62 (m, 2H); 4.03 (m, 2H); 4.23 (m, 2H); 4.71 (d, 2H); 5.27 (dd, 1H); 5.39 (dd, 1H); 5.98 (m, 1H); 6.95 (d, 2H); 7.26 (d, 2H); 8.12 (s, 1H); 10.50 (s, 1H). | PM: 442.537<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 443 | **INT126/INT132** |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **136** |  <br>éster prop-2-inílico del ácido ciano-[3-etil-4-oxo-5-[1-fenilamino-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2Z o E)-iliden]-acético | $^1$H-RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) (picos seleccionados) δ = 1.42 (m, 3H); 2.51 (m, 1H); 4.45 (m, 2H); 4.88 (d, 2H); 7.09 (m, 2H); 7.20 (m, 1H); 7.40 (m, 2H); 7.66 (d, 1H); 10.61 (d, 1H). | PM: 353.40<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 354 | **INT138** |
| **137** |  <br>éster alílico del ácido ciano-[5-[1-[3-(2,2-dimetil-propionilamino)-4-(2-pirrolidin-1-il-etilcarbamoil)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2Z o E)-iliden]-acético | $^1$H-RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) (picos seleccionados) δ = 1.32 (m, 9H); 1.41 (m, 9H); 1.80 (m, 4H); 2.53 (m, 4H); 2.71 (m, 2H); 3.49 (m, 2H); 4.40 (m, 2H); 4.72 (m, 2H); 5.25 (dd, 1H); 5.38 (dd, 1H); 5.95 (m, 1H); 6.69 (dd, 1H); 7.02 (m, 1H); 7.50 (d, 1H); 7.70 (s, 1H); 8.70 (s, 1H); 10.60 (s, 1H); 11.97 (s, 1H). | PM: 594.733<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 595 | **INT126/INT132** |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **138** |  <br>éster etílico del ácido ciano-[5-[1-[3-(2,2-dimetil-propionilamino)-4-(2-pirrolidin-1-il-etilcarbamoil)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2Z o E)-iliden]-acético | $^1$H-RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) (picos seleccionados) δ = 1.36 (m, 15H); 1.79 (m, 4H); 2.56 (m, 4H); 2.71 (m, 2H); 3.50 (m, 2H); 4.29 (m, 2H); 4.39 (m, 2H); 6.68 (dd, 1H); 7.06 (m, 1H); 7.48 (d, 1H); 7.68 (s, 1H); 8.70 (d, 1H); 10.56 (s, 1H); 11.97 (s, 1H). | PM: 582.722<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 583 | **INT124/INT132** |
| **139** |  <br>éster etílico del ácido ciano-[5-[1-[3-(2,2-dimetil-propionilamino)-5-(2-pirrolidin-1-il-etilcarbamoil)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2Z o E)-iliden]-acético | $^1$H-RMN (DMSO-d6, 300 MHz) (picos seleccionados) δ = 1.25 (m, 15H); 1.70 (m, 4H); 2.60 (m, 2H); 3.39 (m, 2H); 4.26 (m, 4H); 7.44 (s, 1H); 7.74 (s, 1H); 7.98 (s, 1H); 8.28 (s, 1H); 8.52 (m, 1H); 9.42 (s, 1H); 10.71 (s, 1H). | PM: 582.722<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 583 | **INT124/INT132** |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **140** |  <br>éster alílico del ácido ciano-[5-[1-[3-(2,2-dimetil-propionilamino)-5-(2-pirrolidin-1-il-etilcarbamoil)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2Z o E)-iliden]-acético | $^1$H-RMN (DMSO-d6, 300 MHz) (picos seleccionados) δ = 1.22 (m, 15H); 1.70 (m, 4H); 2.61 (m, 2H); 3.40 (m, 2H); 4.28 (m, 2H); 4.71 (d, 2H); 5.27 (dd, 1H); 5.39 (dd, 1H); 6.00 (m, 1H); 7.42 (s, 1H); 7.77 (s, 1H); 7.97 (s, 1H); 8.28 (s, 1H); 8.52 (m, 1H); 9.42 (s, 1H); 10.76 (s, 1H). | PM: 594.733<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 595 | **INT126/INT132** |

**Ejemplo 141Éster etílico del ácido [5-[1-[acetil-(6-amino-piridin-3-il)-amino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-ciano-acético**



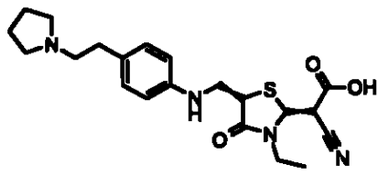
Se disuelven 420 mg del compuesto descrito en el Ejemplo **82)** y 0,13 ml de trietilamina en 5 ml diclorometano. Se añaden 0,02 ml de acetanhidrido y se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcla con diclorometano y se lava tres veces con solución semisaturada de hidrógeno-carbonato de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio. Después de purificar por cromatogra-

fía en gel de sílice se obtienen 340 mg del compuesto que figura en el título (DMSO-d6, colocado sobre $K2CO_3$, isómero principal): δ = 1,12-1,28 (t, 3H); 2,01 (s, 3H); 4,09-4,27 (m, 4H); 6,51-6,64 (m, 3H); 7,46 (dd, 1H); 7,98 (d, 1H); 8,55 (s, 1H) ppm.

Los siguientes ejemplos describen la preparación de compuestos según la invención, sin limitarla a estos ejemplos. Estos compuestos pueden usarse también como sustancias intermediarias para preparar las sustancias de la fórmula general (I) según la invención.

**Ejemplo 142**

**Ácido (E o Z)-ciano-(3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-{[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-fenilamino]-metilen}-tiazolidin-2-iliden)-acético**

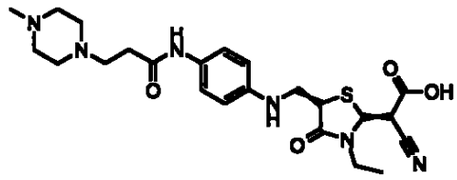


Se disponen 2,05 g de (ter)-butilato de potasio en 50 ml de tetrahidrofurano a 0° C y se mezclan con 76,4 µL de agua. Se añade 1,0 g del compuesto descrito en el Ejemplo **INT131**) y se agita durante 30 minutos a 0° C y durante 20 horas a temperatura ambiente. A 0° C se añaden 8,25 ml de ácido clorhídrico bimolar en éter dietílico y se agita durante una hora a temperatura ambiente. El solvente se condensa a alto vacío, y el residuo se sigue haciendo reaccionar sin posterior purificación.

Masa molar = 412.514; MS (ESI): [M+1]+ = 413.

**Ejemplo 143**

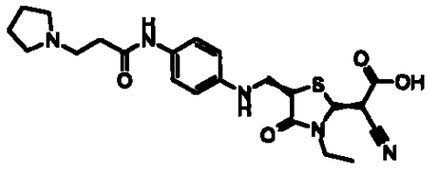
**Ácido (E o Z)-ciano-(3-etil-5-(E/Z-({4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propionilamino]-fenilamino}-metilen)-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-acético**

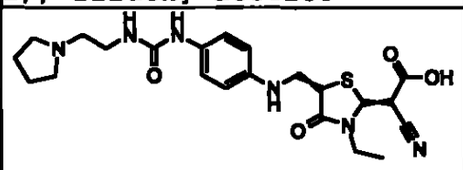
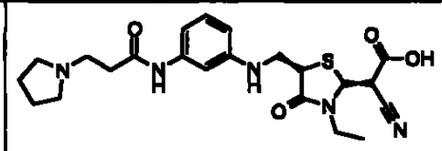
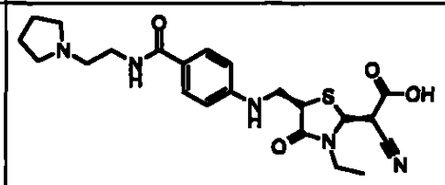
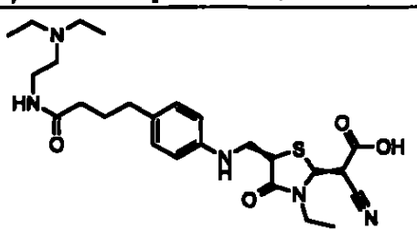


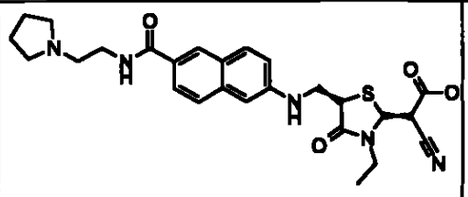
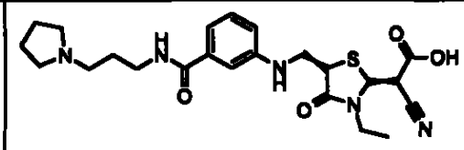
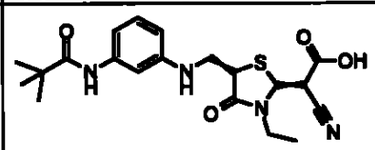
Se agitan 4,4 g del compuesto descrito en el Ejemplo 3), 0,91 g de $Pd(PPh_3)_4$ y 6,9 ml de morfolina en 150 ml de tetrahidrofurano durante 15 min. Tras adicionar 45 ml de trietilamina se concentra la mezcla de reacción obtenida en el evaporador rotativo hasta sequedad. El producto crudo obtenido de esta manera se purifica por cromatografía con una mezcla de diclorometano/metanol en gel de sílice. Se obtienen 3,5 g del compuesto que figura en el título en forma de mezcla 5-(E/Z)-isomérica dependiente del pH.

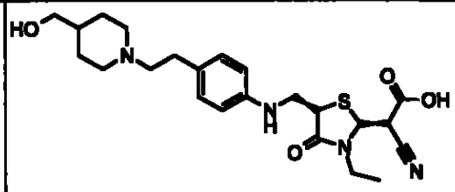
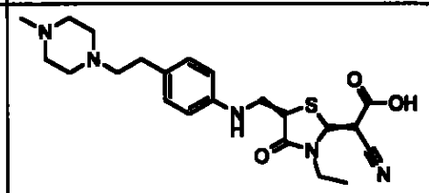
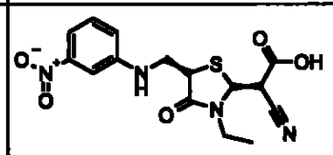
1H-RMN (DMSO-d6, isómero principal): δ = 1,20 (3H); 2,19 (3H); 2,23-2,55 (10 H) 2,61 (2H); 4,20 (2H); 7,18 (2H); 7,52 (2H); 7,87 (1H); ppm.

Los siguientes compuestos se preparan de manera análoga a los procedimientos descritos precedentemente.

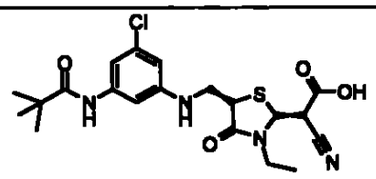
| Ejemplo N° | Estructura | Peso mol. | MS (ESI) $[M+1]^+$ | Educto | Síntesis análoga |
|---|---|---|---|---|---|
| **144** |  ácido ciano-[3-etil-4-oxo-5-[1-[4-(3-pirrolidin-1-il-propionilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)- | 455,54 | 456 | **46** | **143** |

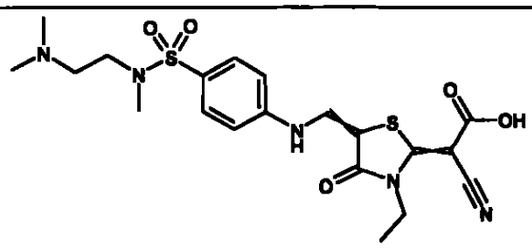
| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético | | | | |
| **145** |  ácido ciano-[3-etil-4-oxo-5-[1-(4-[3-(2-pirrolidin-1-il-etil)-ureido]-fenilamino)-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético | 470,55 | 471 | **47** | **143** |
| **146** |  ácido ciano-[3-etil-4-oxo-5-[1-[3-(3-pirrolidin-1-il-propionilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético | 455,54 | 456 | **49** | **143** |
| **147** |  ácido ciano-[3-etil-4-oxo-5-[1-[4-(2-pirrolidin-1-il-etilcarbamoil)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético | 455,54 | 456 | **5** | **143** |
| **148** |  | 499.637 | 500 | **52** | **143** |

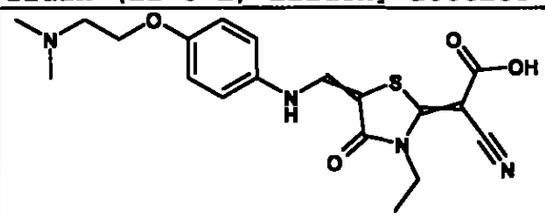
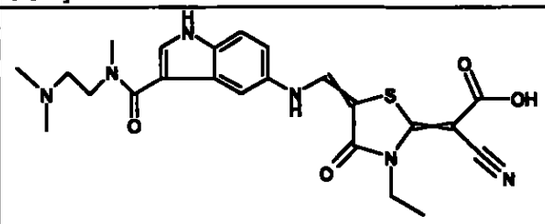
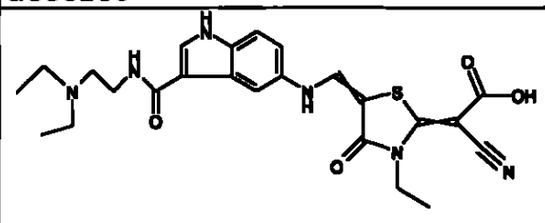
| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | ácido ciano-[5-[1-{4-[3-(2-dietilamino-etilcarbamoil)-propil]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético | | | | |
| **149** |  ciano-[3-etil-4-oxo-5-[1-[6-(2-pirrolidin-1-il-etilcarbamoil)-naftalen-2-ilamino]-met-(E/Z)-ácido iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético | 505,60 | 506 | **53** | **143** |
| **150** |  ácido ciano-[3-etil-4-oxo-5-[1-[3-(3-pirrolidin-1-il-propilcarbamoil)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético | 469,57 | 470 | **INT134** | **142** |
| **151** |  ácido ciano-[5-[1-[3-(2,2-dimetil-propionilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))- | 414,49 | 415 | **INT135** | **142** |

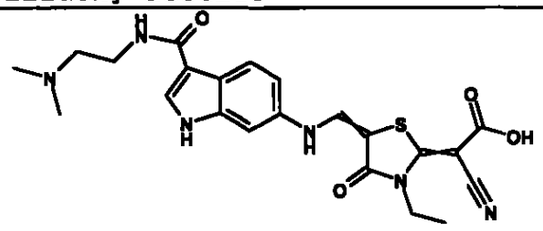
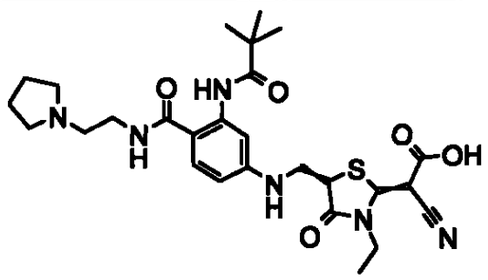
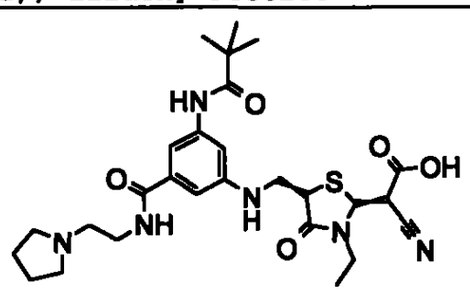
| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | iliden]-acético | | | | |
| 152 |  ácido ciano-[3-etil-5-[1-{4-[2-(4-hidroximetil-piperidin-1-il)-etil]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético | 456,57 | 457 | INT136 | 142 |
| 153 |  ácido ciano-[3-etil-5-[1-{4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético | 441,56 | 442 | INT137 | 142 |
| 154 |  ácido ciano-[3-etil-5-[1-(3-nitro-fenilamino)-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético | 360.351 | 361 | 8 | 142 |

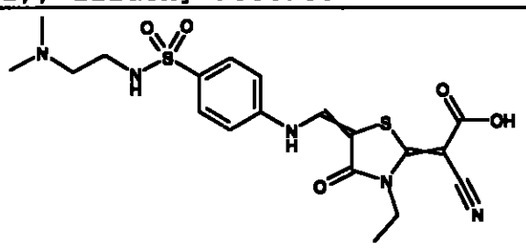
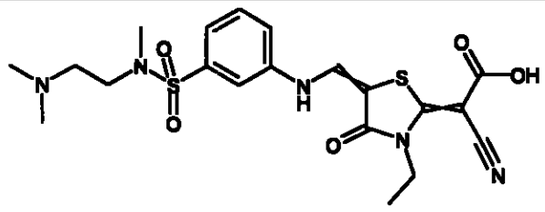
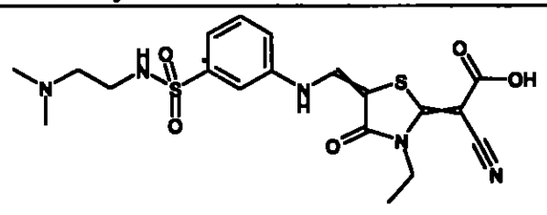
| Ejemplo N° | Estructura y nombre | $^1$H-RMN | Peso mol. / MS (ESI) $[M+1]^+$ | Educto / Síntesis |
|---|---|---|---|---|

| | | | | análoga |
|---|---|---|---|---|
| 155 |  ácido [5-[1-[3-cloro-5-(2,2-dimetil-propionilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-ciano-acético | (DMSO-d6, colocado sobre $K2CO_3$, isómero principal): δ = 1,12-1,29 (m, 12H); 4,21 (q, 2H); 7,00 (s, 1H); 7,52 (s, 1H); 7,61 (s, 1H); 7,89 (s, 1H); 9,37 (s, 1H); 10,18 (s, 1H); 11,5-12,5(b,1H)ppm. | PM: 448.93 MS (ESI) [M+1]$^+$: 449 | **77** / **143** |

| Ejemplo N° | Estructura y nombre | Peso mol. / MS (ESI) $[M+1]^+$ | Educto / Síntesis análoga |
|---|---|---|---|
| **156** |  ácido ciano-[5-[1-{4-[(2-dimetilamino-etil)-metil-sulfamoil]-fenilamino}-met-(E/Z)- | PM: 534.659 MS (ESI) [M+1] $^+$: 535 | **124/** **143** |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | iliden]-3-etil-4-oxo-tiazo-lidin-(2Z o E)-iliden]-acético | | |
| **157** |  ácido ciano-[5-[1-[4-(2-dime-tilamino-etoxi)-fenilamino]-met-(E/ Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2Z o E)-ili-den]-acético | PM: 402.472 MS (ESI) [M+1] $^{+}$: 403 | **135/ 143** |
| **158** |  ácido ciano-[5-[1-{3-[(2-dime-tilamino-etil)-metil-carba-moil]-1H-indol-5-ilamino}-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tia-zolidin-(2Z o E)-iliden]-acético | PM: 482.562 MS (ESI) [M+1] $^{+}$: 483 | **129/ 143** |
| **159** |  ácido ciano-[5-[1-[3-(2-dietil-amino-etilcarbamoil)-1H-indol-5-ilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3- | PM: 496.59 MS (ESI) [M+1] $^{+}$: | **128/ 143** |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | etil-4-oxo-tiazolidin-(2Z o E)-iliden]-acético | 497 | |
| 160 |  ácido ciano-[5-[1-[3-(2-dimetilamino-etilcarbamoil)-1H-indol-6-ilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2Z o E)-iliden]-acético | PM: 468.535 MS (ESI) [M+1] $^{+}$: 469 | 130/ 143 |
| 161 |  ácido ciano-[5-[1-[3-(2,2-dimetil-propionilamino)-4-(2-pirrolidin-1-il-etilcarbamoil)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético | PM: 554.668 MS (ESI) [M+1] $^{+}$: 555 | 137/ 143 |
| 162 |  ácido ciano-[5-[1-[3-(2,2- | PM: 554.668 MS (ESI) [M+1] $^{+}$: | 140/ 143 |

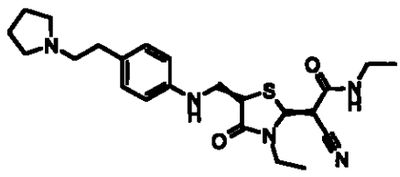
| | | | |
|---|---|---|---|
| | dimetil-propionilamino)-5-(2-pirrolidin-1-il-etilcarbamoil)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético | 555 | |
| **163** |  ácido ciano-[5-[1-[4-(2-dimetilamino-etilsulfamoil)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2Z o E)-iliden]-acético | PM: 465.552 MS (ESI) $[M+1]^+$: 466 | **126/ 143** |
| **164** |  ácido ciano-[5-[1-{3-[(2-dimetilamino-etil)-metil-sulfamoil]-fenilamino} -met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2Z o E)-iliden]-acético | PM: 534.659 MS (ESI) $[M+1]^+$: 535 | **127/ 143** |
| **165** |  ácido ciano-[5-[1-[3-(2- | PM: 520.632 MS (ESI) | **125/ 143** |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | dimetilamino-etilsulfamoil)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2Z o E)-iliden]-acético | $[M+1]^+$: 521 | |

Los siguientes ejemplos describen la preparación de los compuestos de la fórmula general (I) según la invención, sin limitarla a estos ejemplos.

**Ejemplo 166**

**2-(E o Z)-ciano-N-etil-2-(3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-{[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-fenilamino]-metilen}-tiazolidin-2-iliden)-acetamida**



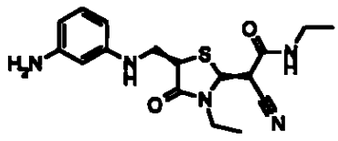
Se disuelven 275 mg del producto bruto descrito en el Ejemplo **142**) (aproximadamente 0,2 mmol) en 10 ml de dimetilformamida, se mezclan con 139 µl de trietilamina, 150 µl de una solución 2 M de etilamina en tetrahidrofurano y 96 mg de TBTU y se agita durante 20 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se combina con solución semisaturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrae con diclorometano. La solución orgánica se lava con solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y después de purificar por cromatografía en gel de sílice se obtienen 51 mg del compuesto que figura en el título en forma de mezcla 5-(E/Z)-isomérica dependiente del pH.

1H-RMN (DMSO-d6, colocado sobre $K2CO_3$, isómero

principal): δ = 1,07 (t, 3H); 1,23 (t, 3H); 1,65 (m, 4H); 2,45 (m, 4H); 2,54-2,62 (m, 2H); 2,62-2,75 (m, 2H); 3,20 (pentuplete, 2H); 4,21 (q, 2H); 7,20 (s, 4H); 7,67 (t, 1H); 8,04 (s, 1H); 10,23 (s, 1H) ppm.

**Ejemplo 167**

**2-(E o Z)-{5-(E/Z)-[(3-amino-fenilamino)-metilen]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-2-iliden}-2-ciano-N-etil-acetamida**

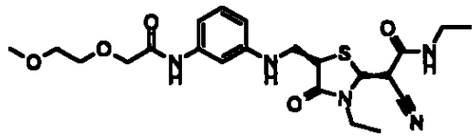


Se disuelven 100 mg del compuesto descrito en el Ejemplo **215**) en 20 ml de etanol, se mezclan con 291 mg de cloruro de estaño II dihidrato y se agita durante 4 horas a reflujo. Se añaden otros 145 mg de cloruro de estaño II dihidrato y se agita durante otras 2 horas a reflujo. La mezcla de reacción se mezcla con solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente y se extrae con una mezcla de cloroformo, diclorometano y metanol (5:5:1). La solución orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y, después de purificar por cromatografía en gel de sílice en fases amino, se obtienen 50 mg del compuesto que figura en el título en forma de mezcla 5-(E/Z)-isomérica dependiente del pH.

1H-RMN (DMSO-d6, colocado sobre $K2CO_3$, isómero principal): δ= 1,07 (t, 3H); 1,26 (t, 3H); 3,21 (q, 2H); 4,22 (q, 2H); 5,23 (s, 2H); 6,29 (d, 1H); 6,39 (d, 1H); 6,45 (s, 1H); 6,97 (t, 1H); 7,68 (t, 1H); 7,95 (d, 1H); 10,18 (d, 1H) ppm.

**Ejemplo 168**

**2-(E o Z)-ciano-N-etil-2-[3-etil-5-(E/Z)-({3-[2-(2-metoxi-etoxi)-acetilamino]-fenilamino}-metilen)-4-oxo-tiazolidin-2-iliden]-acetamida**

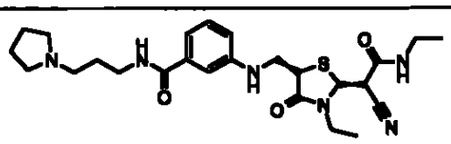
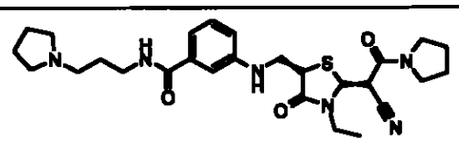


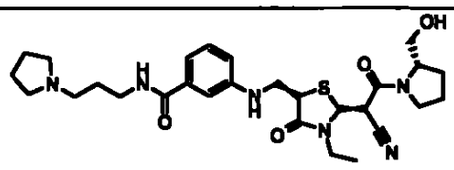
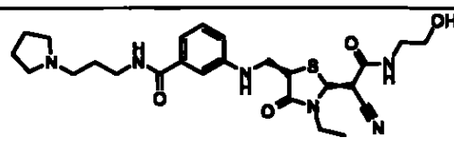
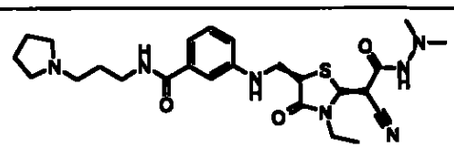
Se disponen 16,5 µL de ácido 2-(2-metoxietoxi)-acético en 1 ml de tetrahidrofurano a 0° C y se mezclan con 37 µL de trietilamina y 18,5 µL de cloroformato de isobutilo. Se agita durante 30 minutos a 0° C, se añaden 50 mg del compuesto descrito en el Ejemplo **167**), disueltos en 2 ml de tetrahidrofurano,y se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se combina con solución semisaturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrae con diclorometano.La solución orgánica se lava con solución saturada de cloruro de sodio,se seca sobre sulfato de sodio,se concentra y después de purificar por cromatografía en gel de sílice se obtienen 35 mg del compuesto que figura en el título en forma de mezcla 5-(E/Z)-isomérica dependiente del pH.

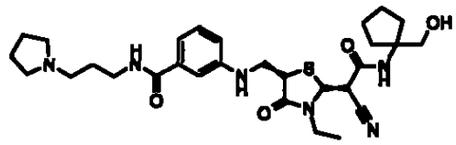
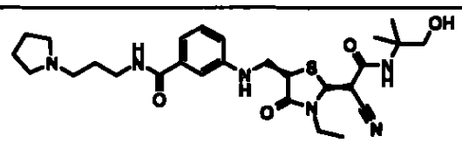
1H-RMN (DMSO-d6, colocado sobre $K2CO_3$, isómero principal): δ = 1,08 (t, 3H); 1,25 (t, 3H); 3,12-3,25 (m, 2H); 3,30 (s, 3H); 3,54 (t, 2H); 3,68 (t, 2H); 4,09 (s, 2H); 4,22 (q, 2H); 6,97 (s, 1H); 7,20-7,30 (m, 2H); 7,55-7,77 (m, 2H); 8,04 (s, 1H); 9,68 (s, 1H); 10,39 (s, 1H) ppm.

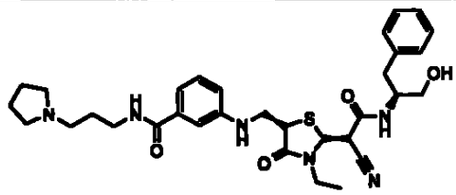
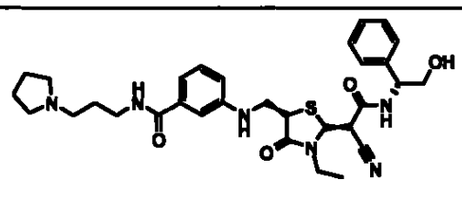
Los siguientes compuestos se preparan de manera análoga a los procedimientos descritos precedentemente.

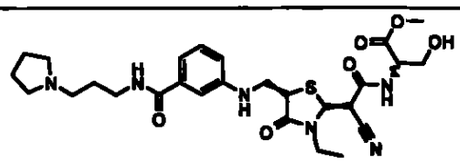
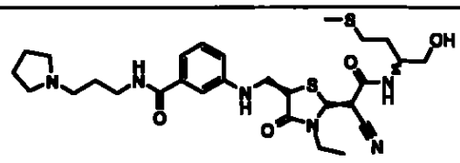
| Ejem | Estructura y nombre | $^1$H-RMN | Peso | Educ- |
|---|---|---|---|---|

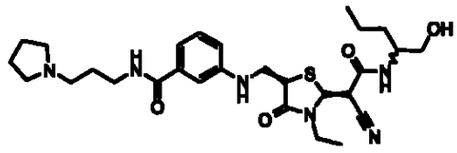
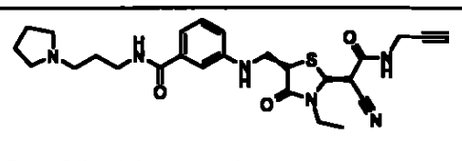
| plo Nº | | | mol. / MS (ESI) $[M+1]^+$ | to / Síntesis análoga |
|---|---|---|---|---|
| **169** |  3-{[2-((E o Z)-ciano-etilcarbamoil-metilen)-3-etil-4-oxo-tiazolidin-5-(E/Z)-(E/Z)-ilidenmetil]-amino}-N-(3-pirrolidin-1-il-propil)-benzamida | 1,07 (t, 3H); 1,27 (t, 3H); 1,67-1,87 (m, 6H); 2,61-2,87 (m, 6H); 3,11-3,31 (m, 4H); 4,23 (q, 2H); 7,16-7,31 (m, 1H); 7,38-7,58 (m, 2H); 7,69-7,71 (m, 2H); 8,19 (s, 1H); 8,68 (s, 1H); 10,42(s,1H)ppm | PM: 496.63 MS (ESI) [M+1]$^+$: 497 | **150 / 166** |
| **170** |  3-{[2-(1-(E o Z)-ciano-2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etiliden)-3-etil-4-oxo-tiazolidin-5-(E/Z)-ilidenmetil]-amino}-N-(3-pirrolidin-1-il-propil)-benzamida | 1,25 (t, 3H); 1,58-1,77 (m, 6H); 1,77-1,95 (m, 4H); 2,34-2,48 (m, 6H); 3,19-3,35 (m, 2H); 3,44-3,61 (m, 4H); 4,21 (q, 2H); 7,31-7,52 (m, 3H); 7,69 (s, 1H); 8,20 (s, 1H); 8,61 (t, 1H); 10,36(s,1H)ppm | PM: 522.671 MS (ESI) [M+1]$^+$: 523 | **150 / 166** |

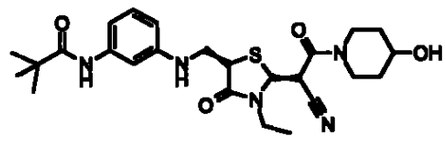
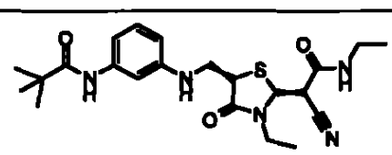
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 171 |  <br>3-({2-[1-(E o Z)-ciano-2-(2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etiliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-5-(E/Z)-ilidenmetil}-amino)-N-(3-pirrolidin-1-il-propil)-benzamida | 1,24 (t, 3H); 1,59-1,80 (m, 6H); 1,80-2,03 (m, 4H); 2,30-2,46 (m, 6H); 3,19-3,30 (m, 2H); 3,38-3,49 (m, 1H); 3,49-3,69 (m, 3H); 4,05-4,32 (m, 3H); 4,79 (t, 1H);7,31-7,55 (m, 3H); 7,71 (s, 1H); 8,20 (s, 1H); 8,62 (t, 1H); 10,32 (s, 1H) ppm. | PM: 552.696<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 553 | 150 / 166 |
| 172 |  <br>3-({2-[(E o Z)-ciano-(2-hidroxi-etilcarbamoil)-metilen]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-5-(E/Z)-ilidenmetil}-amino)-N-(3-pirrolidin-1-il-propil)-benzamida | 1,27 (t, 3H); 1,58-1,77 (m, 6H); 2,32-2,47 (m, 6H); 3,18-3,32 (m, 4H); 3,48 (q, 2H); 4,24 (q, 2H); 4,75 (t, 1H); 7,34-7,56 (m, 4H); 7,73 (s, 1H); 8,19 (s, 1H); 8,62 (t, 1H); 10,40 (s, 1H) ppm. | PM: 512.632<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 513 | 150 / 166 |
| 173 |  <br>3-({2-[(E o Z)-ciano- | 1,26 (t, 3H); 1,62-1,77 (m, 6H); 2,38-2,47 (m, 6H); | PM: 511.648<br>MS | 150 / 166 |

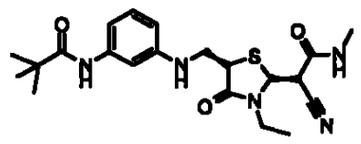
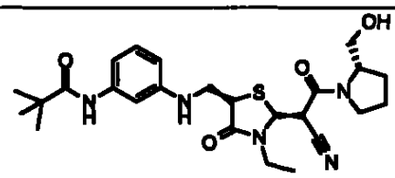
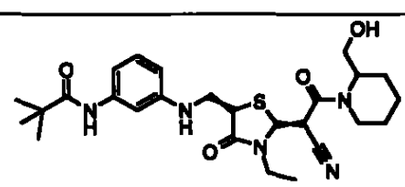
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | (N',N'-dimetil-hidrazinocarbonil)-metilen]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-5-(E/Z)-ilidenmetil}-amino)-N-(3-pirrolidin-1-il-propil)-benzamida | 2,52 (s, 6H); 3,23-3,36 (m, 2H);4,23 (q, 2H);7,35-7,42 (m, 2H); 7,50 (m, 1H); 7,71 (s, 1H); 8,20 (s, 1H); 8,58-8,66 (m, 2H); 10,47(s,b,1H)ppm | (ESI) [M+1]$^+$: 512 | |
| **174** |  3-({2-[(E o Z)-ciano-(1-hidroximetil-ciclopentilcarbamoil)-metilen]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-5-(E/Z)-ilidenmetil}-amino)-N-(3-pirrolidin-1-il-propil)-benzamida | 1,24 (t, 3H); 1,40-1,80 (m, 12H); 1,91 (m, 2H); 2,33-2,48 (m, 6H); 3,24-3,38 (m, 2H); 3,42 (s, 2H); 4,24 (q, 2H); 5,11 (s, 1H); 6,71 (s, 1H); 7,31-7,42 (m, 2H); 7,49 (m, 1H); 7,70 (s, 1H); 8,20 (s, 1H); 8,61 (t, 1H); 10,35 (s, b, 1H) ppm. | PM: 566.723 MS (ESI) [M+1]$^+$: 567 | **150 / 166** |
| **175** |  3-({2-[(E o Z)-ciano-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilcarbamoil)-metilen]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-5-(E/Z)-ilidenmetil}-amino)- | 1,25 (t, 3H); 1,30 (s, 6H); 1,60-1,78 (m, 6H);2,36-2,48 (m, 6H); 3,21-3,45 (m, 4H); 4,21 (q, 2H); 5,20 (s, 1H); | PM: 540.685 MS (ESI) [M+1]$^+$: | **150 / 166** |

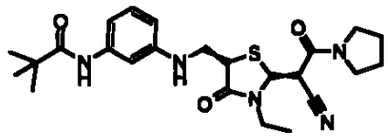
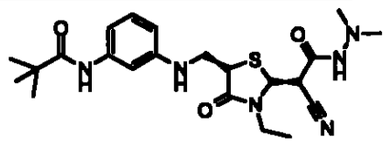
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | N-(3-pirrolidin-1-il-propil)-benzamida | 6,68 (s, 1H); 7,33-7,42 (m, 2H); 7,50 (m, 1H); 7,72 (s, 1H); 8,20 (s, 1H); 8,61 (t, 1H); 10,37 (s, b, 1H) ppm. | 541 | |
| **176** |  3-({2-[(E o Z)-(1-bencil-2-hidroxi-etilcarbamoil)-ciano-metilen]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-5-(E/Z)-ilidenmetil}-amino)-N-(3-pirrolidin-1-il-propil)-benzamida | 1,25 (t, 3H); 1,60-1,78 (m, 6H); 2,35-2,50 (m, 6H); 2,74-2,92 (m, 2H); 3,20-3,51 (m, 4H); 4,05 (m, 1H); 4,23 (q, 2H); 4,94 (s, 1H); 7,05-7,34 (m, 6H); 7,34-7,45 (m, 2H); 7,49 (m, 1H); 7,72 (s, 1H); 8,19 (s, 1H); 8,61 (s, 1H); 10,35 (s, b, 1H) ppm. | PM: 602.756 MS (ESI) $[M+1]^+$: 603 | **150 / 166** |
| **177** |  3-({2-[(E o Z)-ciano-(2-hidroxi-1-fenil-etilcarbamoil)-metilen]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-5-(E/Z)-ilidenmetil}-amino)-N-(3-pirrolidin-1-il- | 1,26 (t, 3H); 1,60-1,77 (m, 6H); 2,35-2,48 (m, 6H); 3,21-3,40 (m, 2H); 3,62-3,79 (m, 2H); 4,23 (q, 2H); 4,89 (q, 1H); 5,06 (s, 1H); 7,18-7,43 | PM: 588.729 MS (ESI) $[M+1]^+$: 589 | **150 / 166** |

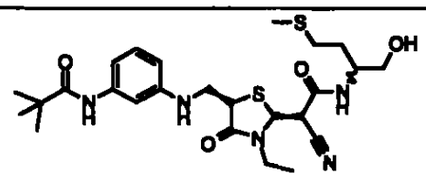
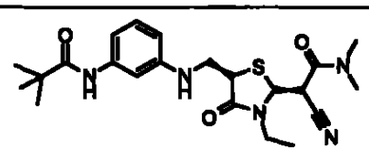
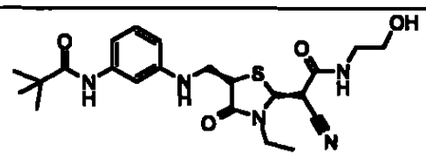
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | propil)-benzamida | (m, 8H); 7,49 (m, 1H); 7,71 (s, 1H); 8,19 (s, 1H); 8,60 (s, 1H); 10,35 (s, b, 1H)ppm. | | |
| 178 |  <br>éster metílico del ácido 2-[2-(E o Z)-ciano-2-(3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-{[3-(3-pirrolidin-1-il-propilcarbamoil)-fenilamino]-metilen}-tiazolidin-2-iliden)-acetilamino]-3-hidroxi-propiónico | 1,26 (t, 3H); 1,60-1,79 (m, 6H); 2,35-2,48 (m, 6H); 3,19-3,48 (m, 2H); 3,68 (s, 3H); 3,70-3,89 (m, 2H); 4,27 (q, 2H); 4,45 (m, 1H); 5,26 (s, 1H); 7,32-7,46 (m, 3H); 7,50 (m, 1H); 7,72 (s, 1H); 8,22 (s, 1H); 8,61 (t, 1H); 10,49 (s, 1H) ppm. | PM: 570.68<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 571 | 150 / 166 |
| 179 |  <br>3-({2-[(E o Z)-ciano-(1-hidroximetil-3-metilsulfanil-propilcarbamoil)-metilen]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-5-(E/Z)-ilidenmetil}-amino)-N-(3-pirrolidin-1-il-propil)-benzamida | 1,25 (t, 3H); 1,60-1,90 (m, 8H); 2,04 (s, 3H); 2,32-2,48 (m, 8H); 3,20-3,51 (m, 4H); 3,98 (m, 1H); 4,25 (q, 2H); 4,85 (s, 1H); 7,14 (d, 1H); 7,33-7,46 (m, 2H); 7,50 (m, 1H); 7,71 (s, | PM: 586.78<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 587 | 150 / 166 |

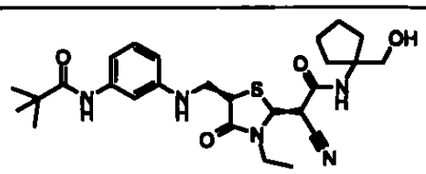
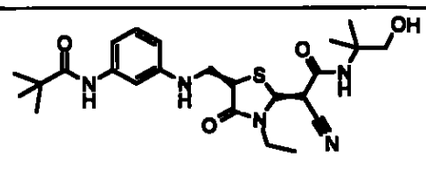
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 1H); 8,20 (s, 1H); 8,62 (t, 1H); 10,32 (s, b, 1H) ppm. | | |
| **180** |  <br>3-({2-[(E o Z)-ciano-(1-hidroximetil-butilcarbamoil)-metilen]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-5-(E/Z)-ilidenmetil}-amino)-N-(3-pirrolidin-1-il-propil)-benzamida | 0,89 (t, 3H); 1,18-1,39 (m, 5H); 1,39-1,60 (m, 2H); 1,60-1,79 (m, 6H); 2,35-2,48 (m, 6H); 3,20-3,50 (m, 4H);3,80-3,94 (m, 1H); 4,23 (q, 2H); 4,79 (s, 1H); 6,99 (d, 1H); 7,31-7,45 (m, 2H); 7,49 (d, 1H); 7,70 (s, 1H); 8,20 (s, 1H); 8,61 (s, 1H); 10,39 (s, b, 1H) ppm. | PM: 554.712<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 555 | **150 / 166** |
| **181** |  <br>3-{[2-((E o Z)-ciano-prop-2-inilcarbamoil-metilen)-3-etil-4-oxo-tiazolidin-5-(E/Z)-ilidenmetil]-amino}-N-(3-pirrolidin-1-il-propil)-benzamida | 1,25 (t, 3H); 1,62-1,75 (m, 6H); 2,38-2,49 (m, 6H); 3,07 (t, 1H); 3,22-3,35 (m, 2H); 3,92 (m, 2H); 4,23 (q, 2H); 7,36-7,44 (m, 2H); 7,50 (m, 1H); 7,72 (s, 1H); 8,09 (t, 1H); 8,21 (s, | PM: 506.628<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 507 | **150 / 166** |

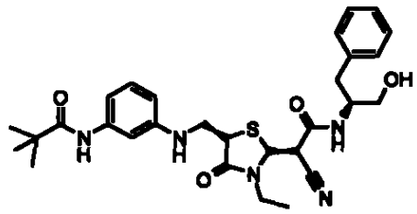
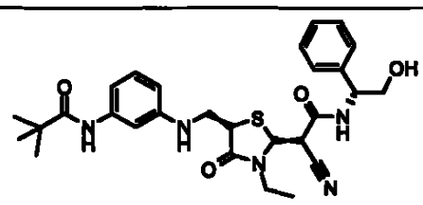
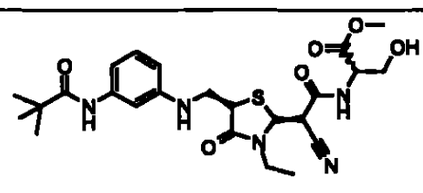
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 1H); 8,62 (t, 1H); 10,46 (s, b, 1H) ppm. | | |
| 182 |  <br>N-[3-({2-[1-(E o Z)-ciano-2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-2-oxo-etiliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-5-(E/Z)-ilidenmetil}-amino)-fenil]-2,2-dimetil-propionamida | 1,15-1,31 (m, 12H); 1,31-1,45 (m, 2H); 1,72-1,85 (m, 2H); 3,14-3,28 (m, 2H); 3,68-3,80 (m, 1H); 3,80-3,93 (m, 2H); 4,10-4,27 (m, 2H); 4,80 (d, 1H); 6,90 (d, 1H); 7,23 (t, 1H); 7,35 (d, 1H); 7,69 (s, 1H); 8,04 (s, 1H); 9,23 (s, 1H); 10,20(s,1H)ppm | PM: 497.617<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 498 | 151 / 166 |
| 183 |  <br>2-(E o Z)-ciano-2-(5-(E/Z)-{[3-(2,2-dimetil-propionilamino)-fenilamino]-metilen}-3-etil-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-N-etil-acetamida | 1,12-1,30 (m, 15H);3,21 (pent., 2H); 4,24 (q, 2H); 6,93 (d, 1H); 7,23 (t, 1H); 7,35 (d, 1H); 7,63-7,75 (m, 2H); 8,00 (d, 1H); 9,23 (s, 1H); 10,38 (d, 1H) ppm. | PM: 441.553<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 442 | 151 / 166 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **184** |  <br>2-(E o Z)-ciano-2-(5-(E/Z)-{[3-(2,2-dimetil-propionilamino)-fenilamino]-metilen}-3-etil-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-N-metil-acetamida | 1,16-1,29 (m, 12H);2,72 (d, 3H); 4,23 (q, 2H); 6,92 (d, 1H); 7,23 (t, 1H); 7,35 (d, 1H); 7,61 (s, 1H); 7,70 (s, 1H); 8,01 (s, 1H); 9,23 (s, 1H); 10,40 (s, 1H) ppm. | PM: 427.526<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 428 | **151 / 166** |
| **185** |  <br>N-[3-({2-[1-(E o Z)-ciano-2-(2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etiliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-5-(E/Z)-ilidenmetil}-amino)-fenil]-2,2-dimetil-propionamida | 1,15-1,32 (m, 12H);1,65-2,03 (m, 4H); 3,35-3,48 (m, 1H); 3,50-3,70 (m, 3H); 4,05-4,32 (m, 3H); 4,79 (t, 1H); 6,91 (d, 1H); 7,23 (t, 1H); 7,35 (d, 1H); 7,69 (s, 1H); 8,02 (s, 1H); 9,23 (s, 1H); 10,32(s,1H)ppm | PM: 497.617<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 498 | **151 / 166** |
| **186** |  <br>N-[3-({2-[1-(E o Z)-ciano-2-(2-hidroximetil-piperidin-1-il)-2-oxo-etiliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-5-(E/Z)- | 1,10-1,30 (m, 13H);1,31-1,73 (m, 4H); 1,73-1,89 (m, 1H); 2,87-3,05 (m, 1H); 3,45-3,65 (m, 2H);3,89-4,01 (m, 1H); 4,10-4,35 (m, | PM: 511.644<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 512 | **151 / 166** |

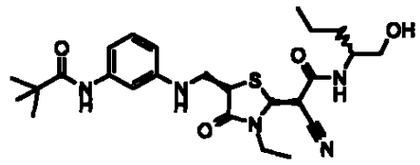
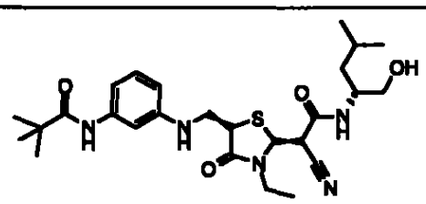
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | ilidenmetil}-amino)-fenil]-2,2-dimetil-propionamida | 3H); 4,75 (t, 1H); 6,90 (d, 1H); 7,22 (t, 1H); 7,34 (d, 1H); 7,70 (s, 1H); 8,00 (s, 1H); 9,23 (s, 1H); 10,20 (s, 1H) ppm. | | |
| **187** |  N-(3-{[2-(1-(E o Z)-ciano-2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etiliden)-3-etil-4-oxo-tiazolidin-5-(E/Z)-ilidenmetil]-amino}-fenil)-2,2-dimetil-propionamida | 1,15-1,29 (m, 12H); 1,83 (m, 4H); 3,49 (m, 4H); 4,21 (q, 2H); 6,80 (d, 1H); 7,17 (t, 1H); 7,31 (d, 1H); 7,50 (s, 1H); 8,14 (s, 1H); 9,13 (s, 1H); 10,34 (s, 1H) ppm. | PM: 467.591<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 468 | **151 / 166** |
| **188** |  N-[3-({2-[(E o Z)-ciano-(N',N'-dimetil-hidrazinocarbonil)-metilen]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-5-(E/Z)-ilidenmetil}-amino)-fenil]-2,2-dimetil-propionamida | 1,17-1,28 (m, 12H);2,54 (s, 6H); 4,23 (q, 2H); 6,91 (d, 1H); 7,22 (t, 1H); 7,36 (d, 1H); 7,68 (s, 1H); 8,02 (s, 1H); 8,58 (s, 1H); 9,22 (s, 1H); 10,40 (s, 1H) ppm. | PM: 456.568<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 457 | **151 / 166** |

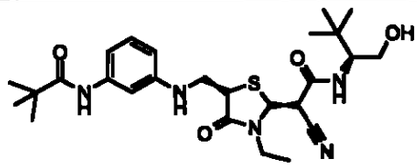
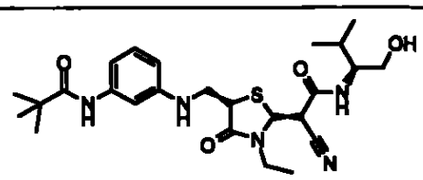
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **189** |  <br>2-(E o Z)-ciano-2-(5-(E/Z)-{[3-(2,2-dimetil-propionilamino)-fenilamino]-metilen}-3-etil-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-N-(1-hidroximetil-3-metilsulfanil-propil)-acetamida | 1,15-1,30 (m, 12H); 1,65-1,91 (m, 2H); 2,05 (s, 3H); 2,40-2,52 (m, 2H); 3,38-3,55 (m, 2H); 3,90-4,05 (m, 1H); 4,23 (q, 2H); 4,84 (t, 1H); 6,91 (d,b, 1H); 7,09 (s, b, 1H); 7,23 (t, 1H); 7,35 (d, 1H); 7,69 (s, 1H); 8,04 (s, 1H); 9,21 (s, 1H); 10,39 (s, b, 1H)ppm. | PM: 531.699<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 532 | **151 / 166** |
| **190** |  <br>2-(E o Z)-ciano-2-(5-(E/Z)-{[3-(2,2-dimetil-propionilamino)-fenilamino]-metilen}-3-etil-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-N,N-dimetil-acetamida | 1,15-1,32 (m, 12H);3,01 (s, 6H); 4,20 (q, 2H); 6,90 (d, 1H); 7,22 (t, 1H); 7,35 (d, 1H); 7,69 (s, 1H); 8,02 (s, 1H); 9,22 (s, 1H); 10,29 (s, 1H) ppm. | PM: 441.553<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 442 | **151 / 166** |
| **191** |  <br>2-(E o Z)-ciano-2-(5-(E/Z)-{[3-(2,2-dimetil- | 1,16-1,30 (m, 12H);3,28 (q, 2H); 3,48 (q, 2H); 4,24 (q, 2H); 4,75 (t, 1H); 6,91 (d, | PM: 457.552<br>MS (ESI) | **151 / 166** |

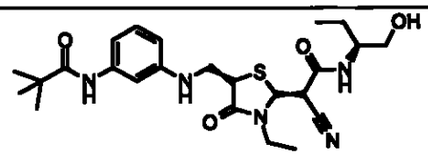
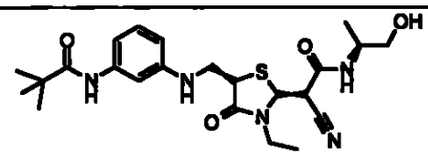
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | propionilamino)-fenilamino]-metilen}-3-etil-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-N-(2-hidroxi-etil)-acetamida | 1H); 7,21 (t, 1H); 7,34 (d, 1H); 7,40 (s, 1H); 7,68 (s, 1H); 8,03 (s, 1H); 9,21 (s, 1H); 10,48 (s, 1H) ppm. | [M+1]$^+$: 458 | |
| **192** |  2-(E o Z)-ciano-2-(5-(E/Z)-{[3-(2,2-dimetil-propionilamino)-fenilamino]-metilen}-3-etil-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-N-(1-hidroximetil-ciclopentil)-acetamida | 1,17-1,30 (m, 12H);1,44-1,59 (m, 2H); 1,59-1,84 (m, 4H); 1,84-2,00 (m, 2H); 3,42 (d, 2H); 4,21 (q, 2H); 5,10 (t, 1H); 6,70 (s, 1H); 6,91 (d, 1H); 7,22 (t, 1H); 7,35 (d, 1H); 7,69 (s, 1H); 8,04 (s, 1H); 9,21 (s, 1H); 10,38 (s, 1H) ppm. | PM: 511.644 MS (ESI) [M+1]$^+$: 512 | **151 / 166** |
| **193** |  2-(E o Z)-ciano-2-(5-(E/Z)-{[3-(2,2-dimetil-propionilamino)-fenilamino]-metilen}-3-etil-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-acetamida | 1,17-1,28 (m, 12H); 1,30 (s, 6H); 3,38 (d, 2H); 4,20 (q, 2H); 5,19 (t, 1H); 6,68 (s, 1H); 6,94 (d, 1H); 7,23 (t, 1H); 7,37 (d, 1H); 7,70 (s, 1H); | PM: 485.606 MS (ESI) [M+1]$^+$: 486 | **151 / 166** |

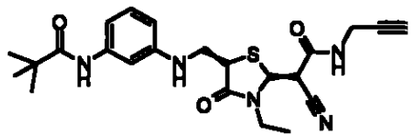
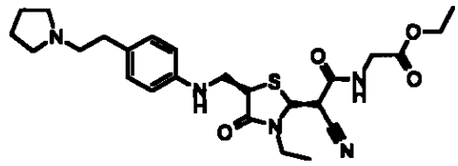
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 8,01 (d, 1H); 9,23 (s, 1H); 10,38 (d, 1H) ppm. | | |
| **194** |  N-(1-bencil-2-hidroxi-etil)-2-(E o Z)-ciano-2-(5-(E/Z)-{[3-(2,2-dimetil-propionilamino)-fenilamino]-metilen}-3-etil-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-acetamida | 1,13-1,30 (m, 12H);2,72-2,93 (m, 2H); 3,44 (m, 2H); 3,98-4,08 (m, 1H); 4,21 (q, 2H); 4,94 (t, 1H); 6,93 (d, 1H); 7,08-7,39 (m, 8H); 7,70 (s, 1H); 8,02 (s, 1H); 9,23 (s, 1H); 10,40 (s, 1H) ppm. | PM: 547.677 MS (ESI) [M+1]$^+$: 548 | **151 / 166** |
| **195** |  2-(E o Z)-ciano-2-(5-(E/Z)-{[3-(2,2-dimetil-propionilamino)-fenilamino]-metilen}-3-etil-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-acetamida | 1,19-1,32 (m, 12H); 3,71 (m, 2H); 4,24 (q, 2H); 4,90 (q, 1H); 5,05 (t, 1H); 6,91 (d, 1H); 7,17-7,27 (m, 2H); 7,27-7,40 (m, 5H); 7,69 (s, 2H); 8,00 (s, 1H); 9,21 (s, 1H); 10,36 (s, 1H) ppm. | PM: 533.65 MS (ESI) [M+1]$^+$: 534 | **151 / 166** |
| **196** |  | 1,19-1,31 (m, 12H);3,67 (s, 3H); 3,69-3,88 (m, 2H); 4,25 | PM: 515.588 | **151 / 166** |

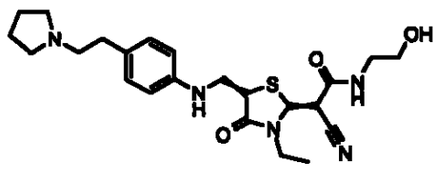
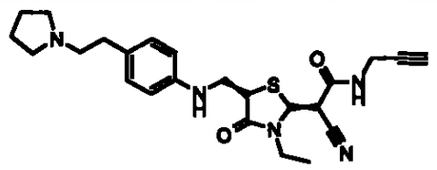
351

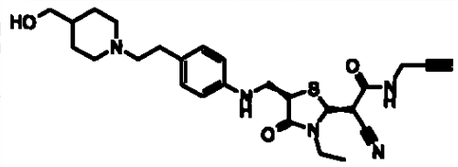
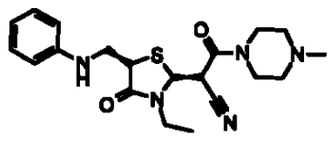
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | ester metílico del ácido 2-[2-(E o Z)-ciano-2-(5-(E/Z)-{[3-(2,2-dimetil-propionilamino)-fenilamino]-metilen}-3-etil-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-acetilamino]-3-hidroxi-propiónico | (q, 2H); 4,43 (m, 1H); 5,25 (t, 1H); 6,93 (d, 1H); 7,23 (t, 1H); 7,30-7,41 (m, 2H); 7,71 (s, 1H); 8,07 (s, 1H); 9,24 (s, 1H); 10,48(s,1H)ppm | MS (ESI) [M+1]$^+$: 516 | |
| **197** |  2-(E o Z)-ciano-2-(5-(E/Z)-{[3-(2,2-dimetil-propionilamino)-fenilamino]-metilen}-3-etil-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-N-(1-hidroximetil-butil)-acetamida | 0,89 (t, 3H); 1,15-1,35 (m, 14H);1,40-1,55 (m, 2H); 3,35-3,50 (m, 2H); 3,87 (m, 1H); 4,24 (q, 2H); 4,78 (t, 1H); 6,95 (d, 1H); 6,99 (d, 1H); 7,25 (t, 1H); 7,36 (d, 1H); 7,70 (s, 1H); 8,01 (d, 1H); 9,24 (s, 1H); 10,38(d,1H)ppm | PM: 499.633<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 500 | **151 / 166** |
| **198** |  2-(E o Z)-ciano-2-(5-(E/Z)-{[3-(2,2-dimetil-propionilamino)-fenilamino]-metilen}-3-etil-4-oxo-tiazolidin-2- | 0,83-0,94 (m, 6H); 1,18-1,65 (m, 15H);3,41 (m, 2H); 3,97 (m, 1H); 4,21 (q, 2H); 4,78 (t, 1H); 6,54 (d, 1H); 7,00 (d, 1H); 7,23 (t, 1H); 7,35 | PM: 513.659<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 514 | **151 / 166** |

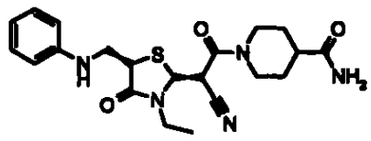
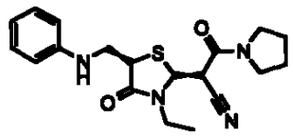
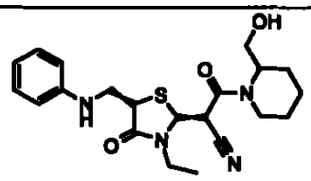
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | iliden)-N-(1-hidroximetil-3-metil-butil)-acetamida | (d, 1H); 7,71 (s, 1H); 8,00 (d, 1H); 9,24 (s, 1H); 10,39 (d, 1H) ppm. | | |
| **199** |  2-(E o Z)-ciano-2-(5-(E/Z)-{[3-(2,2-dimetil-propionilamino)-fenilamino]-metilen}-3-etil-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-N-(1-hidroximetil-2,2-dimetil-propil)-acetamida | 0,91 (s, 9H); 1,20-1,32 (m, 12H); 3,58 (t, 2H); 3,73 (m, 1H); 4,25 (q, 2H); 4,68 (t, 1H); 6,75 (d, 1H); 6,95 (d, 1H); 7,24 (t, 1H); 7,36 (d, 1H); 7,72 (s, 1H); 8,02 (d, 1H); 9,24 (s, 1H); 10,40 (d, 1H) ppm. | PM: 513.659 MS (ESI) [M+1]$^+$: 514 | **151 / 166** |
| **200** |  2-(E o Z)-ciano-2-(5-(E/Z)-{[3-(2,2-dimetil-propionilamino)-fenilamino]-metilen}-3-etil-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-N-(1-hidroximetil-2-metil-propil)-acetamida | 0,85 (d, 3H); 0,90 (d, 3H); 1,17-1,30 (m, 12H); 1,90 (octett, 1H); 3,41-3,60 (m, 2H); 3,68 (m, 1H); 4,23 (q, 2H); 4,75 (t, 1H); 6,88 (d, 1H); 6,94 (d, 1H); 7,25 (t, 1H); 7,37 (d, 1H); 7,72 (d, | PM: 499.633 MS (ESI) [M+1]$^+$: 500 | **151 / 166** |

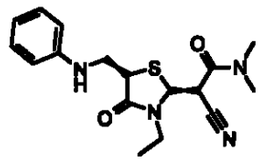
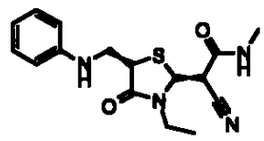
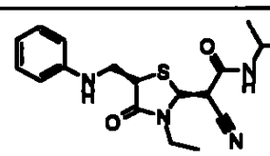
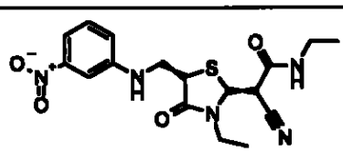
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 1H); 8,02 (d, 1H); 9,24 (s, 1H); 10,40 (d, 1H) ppm. | | |
| **201** |  <br>2-(E o Z)-ciano-2-(5-(E/Z)-{[3-(2,2-dimetil-propionilamino)-fenilamino]-metilen}-3-etil-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-N-(1-hidroximetil-propil)-acetamida | 0,85 (t, 3H); 1,20-1,31 (m, 12H); 1,40-1,68 (m, 2H); 3,45 (m, 2H); 3,76 (m, 1H); 4,23 (q, 2H); 4,28 (t, 1H); 6,94 (d, 1H); 7,00 (d, 1H); 7,24 (t, 1H); 7,36 (d, 1H); 7,72 (s, 1H); 8,02 (d, 1H); 9,24 (s, 1H); 10,38(d,1H)ppm | PM: 485.606<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 486 | **151 / 166** |
| **202** |  <br>2-(E o Z)-ciano-2-(5-(E/Z)-{[3-(2,2-dimetil-propionilamino)-fenilamino]-metilen}-3-etil-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-N-(2-hidroxi-1-metil-etil)-acetamida | 1,11 (d, 2H); 1,19-1,30 (m, 12H); 3,41 (m, 2H); 3,91 (m, 1H); 4,23 (q, 2H); 4,83 (t, 1H); 6,94 (d, 1H); 7,06 (d, 1H); 7,24 (t, 1H); 7,36 (d, 1H); 7,71 (s, 1H); 8,02 (d, 1H); 9,25 (s, 1H); 10,40 (d, 1H) | PM: 471.579<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 472 | **151 / 166** |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | ppm. | | |
| **203** |  <br>2-(E o Z)-ciano-2-(5-(E/Z)-{[3-(2,2-dimetil-propionilamino)-fenilamino]-metilen}-3-etil-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-N-prop-2-inil-acetamida | 1,15-1,29 (m, 12H); 3,05 (t, 1H); 3,91 (m, 2H); 4,23 (q, 2H); 6,90 (d, 1H); 7,21 (t, 1H); 7,34 (d, 1H); 7,63 (s, 1H); 7,98 (s, 1H); 8,09 (s, 1H); 9,20 (s, 1H); 10,45 (s, 1H) ppm. | PM: 451.548<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 452 | **151 / 166** |
| **204** |  <br>ester etílico del ácido [2-(E o Z)-ciano-2-(3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-{[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-fenilamino]-metilen}-tiazolidin-2-iliden)-acetilamino]-acético | 1,12-1,30 (m, 6H); 1,65 (m, 4H); 2,39-2,48 (m, 2H); 2,52-2,61 (m, 2H); 2,61-2,72 (m, 2H); 3,88 (d, 2H); 4,11 (q, 2H); 4,22 (q, 2H); 6,96-7,19 (m, 4H); 7,69 (s, b, 1H); 8,15 (s, 1H); 10,30 (s, b, 1H) ppm. | PM: 497.617<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 498 | **142 / 166** |

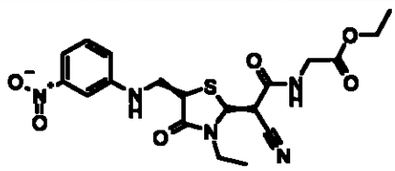
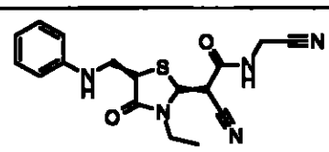
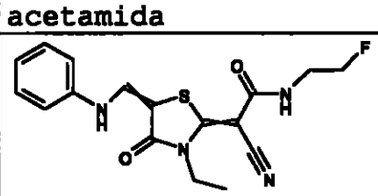
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **205** |  <br>2-(E o Z)-ciano-2-(3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-{[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-fenilamino]-metilen}-tiazolidin-2-iliden)-N-(2-hidroxi-etil)-acetamida | 1,21 (t, 3H); 1,68 (m, 4H); 2,35-2,49 (m, 2H); 2,54-2,62 (m, 2H); 2,62-2,72 (m, 2H); 3,24 (q, 2H); 3,45 (q, 2H); 4,20 (q, 2H); 4,74 (t, 1H); 7,06-7,19 (m, 3H); 7,86-7,06 (m, 2H); 8,20 (s, 1H); 10,30 (s, 1H) ppm. | PM: 455.58<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 456 | **142 / 166** |
| **206** |  <br>2-(E o Z)-ciano-2-(3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-{[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-fenilamino]-metilen}-tiazolidin-2-iliden)-N-prop-2-inil-acetamida | 1,25 (t, 3H); 1,66 (m, 4H); 2,38-2,48 (m, 4H); 2,54-2,61 (m, 2H); 2,61-2,76 (m, 2H); 3,07 (t, 1H); 3,93 (m, 2H); 4,24 (q, 2H); 7,10-7,28 (m, 4H); 8,40 (s, 1H); 8,90 (s, 1H); 10,31 (s, 1H) ppm. | PM: 449.576<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 450 | **142 / 166** |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 207 |  <br>2-(E o Z)-ciano-2-[3-etil-5-(E/Z)-({4-[2-(4-hidroximetil-piperidin-1-il)-etil]-fenilamino}-metilen)-4-oxo-tiazolidin-2-iliden]-N-prop-2-inil-acetamida | 1,00-1,45 (m, 6H); 1,57-1,73 (m, 2H); 1,88-2,12 (m, 2H); 2,38-2,55 (m, 2H); 2,62-2,78 (m, 2H); 2,89-3,05 (m, 2H); 3,06 (t, 1H); 3,24 (t, 2H); 3,90 (m, 2H); 4,24 (q, 2H); 4,44 (m, 1H); 7,10-7,30 (m, 5H); 8,09 (t, 1H); 10,32 (d, 1H) ppm. | PM: 493.629<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 494 | 152 / 166 |
| 208 |  <br>2-(E o Z)-(3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-fenilaminometilen-tiazolidin-2-iliden)-3-(4-metil-piperazin-1-il)-3-oxo-propionitrilo | 1,25 (t, 3H); 2,20 (s, 3H); 2,35 (m, 4H); 3,55 (m, 4H); 4,20 (q, 2H); 7,17 (t, 1H); 7,24-7,40 (m, 4H); 8,10 (s, 1H); 10,20 (s, 1H) ppm. | PM: 397.501<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 398 | INT138 / 166 |

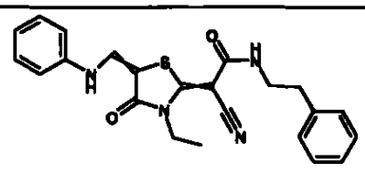
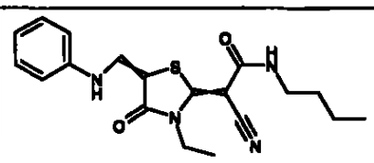
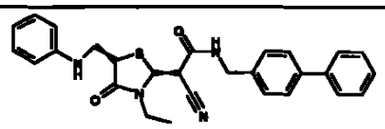
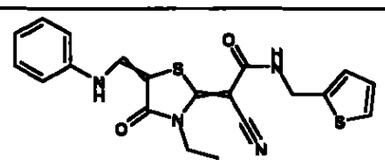
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **209** |  <br>amida del ácido 1-[2-(E o Z)-ciano-2-(3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-fenilaminometilen-tiazolidin-2-iliden)-acetil]-piperidin-4-carboxílico | 1,24 (t, 3H); 1,50 (m, 2H); 1,78 (m, 2H); 2,40 (t, 1H); 2,97 (t, 2H); 4,05-4,29 (m, 4H); 6,81 (s, 1H); 7,05 (t, 1H); 7,20-7,40 (m, 5H); 8,10 (s, 1H); 10,15 (s, 1H) ppm. | PM: 425.511<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 426 | **INT138/166** |
| **210** |  <br>2-(E o Z)-(3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-fenilaminometilen-tiazolidin-2-iliden)-3-oxo-3-pirrolidin-1-il-propionitrilo | 1,27 (t, 3H); 1,87 (m,b, 4H); 3,51 (m,b, 4H); 4,23 (q, 2H); 7,05 (t, 1H); 7,25-7,39 (m, 4H); 8,20 (s, 1H); 10,23 (s, 1H) ppm. | PM: 368.459<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 369 | **INT138/166** |
| **211** |  <br>2-(E o Z)-(3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-fenilaminometilen-tiazolidin-2-iliden)-3-(2-hidroximetil-piperidin-1-il)-3-oxo-propionitrilo | 1,15-1,90 (m, 8H); 2,85-3,05 (m, 1H); 3,24-3,40 (m, 1H); 3,56 (m, 2H); 3,95 (d, 1H); 4,18 (q, 2H); 4,30 (s, b, 1H); 4,74 (t, 1H); 7,05 (t, 1H); 7,20-7,38 (m, 4H); 8,18 (s, 1H); 10,20 (s, 1H) ppm. | PM: 412.512<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 413 | **INT138/166** |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **212** |  divulgado, pero no reivindicado 2-(E o Z)-ciano-2-(3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-fenilamino-metilen-tiazolidin-2-iliden)-N,N-dimetil-acetamida | 1,25 (t, 3H); 3,02 (s, 6H); 4,20 (q, 2H); 7,06 (t, 1H); 7,23-7,40 (m, 4H); 8,09 (d, 1H); 10,18 (d, 1H) ppm. | PM: 342.4 21 MS (ESI) [M+1]$^+$: 343 | **INT13 8 / 166** |
| **213** |  2-(E o Z)-ciano-2-(3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-fenilaminometilen-tiazolidin-2-iliden)-N-metil-acetamida | 1,26 (t, 3H); 2,71 (d, 3H); 4,21 (q, 2H); 7,06 (t, 1H); 7,23-7,39 (m, 4H); 7,63 (q, 1H); 8,08 (s, 1H); 10,30 (s, 1H) ppm. | PM: 328.3 94 MS (ESI) [M+1]$^+$: 329 | **INT13 8 / 166** |
| **214** |  2-(E o Z)-ciano-2-(3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-fenilaminometilen-tiazolidin-2-iliden)-N-isopropil-acetamida | 1,15 (d, 6H); 1,25 (t, 3H); 3,99 (octett, 1H); 4,22 (q, 2H); 7,05 (t, 1H); 7,23-7,40 (m, 4H); 8,09 (d, 1H); 10,28 (d, 1H) ppm. | PM: 356.4 48 MS (ESI) [M+1]$^+$: 357 | **INT13 8 / 166** |
| **215** |  2-(E o Z)-ciano-N-etil-2-{3-etil-5-(E/Z)-[(3-nitro-fenilamino)-metilen]-4-oxo-tiazolidin-2-iliden}-acetamida | 1,08 (t, 3H); 1,25 (t, 3H); 3,24 (q, 2H); 4,24 (q, 2H); 7,61 (t, 1H); 7,71-7,81 (m, 2H); 7,86 (d, 1H); 8,10 (s, | PM: 387.4 20 MS (ESI) [M+1]$^+$: | **89 / 166** |

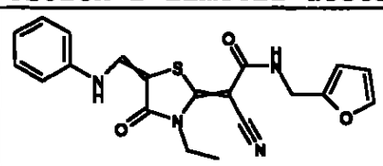
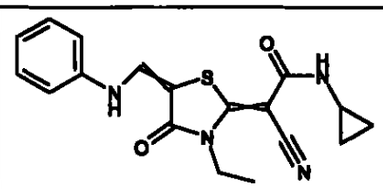
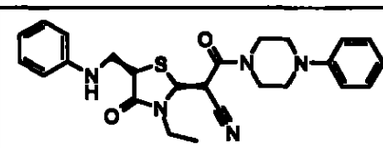
359

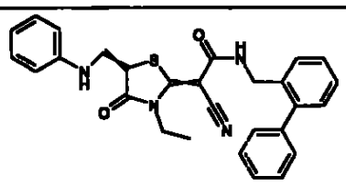
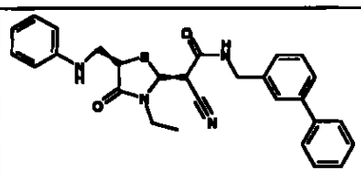
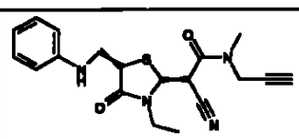
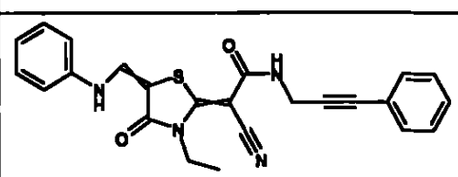
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 1H); 8,20 (s, 1H); 10,50 (s, 1H) ppm. | 388 | |
| **216** |  <br>ester etílico del ácido (2-(E o Z)-ciano-2-{3-etil-5-(E/Z)-[(3-nitro-fenilamino)-metilen]-4-oxo-tiazolidin-2-iliden}-acetilamino)-acético | 1,22 (t, 3H); 1,28 (t, 3H); 3,90 (d, 2H); 4,14 (q, 2H); 4,25 (q, 2H); 7,60 (t, 1H); 7,79 (d, 1H); 7,86 (d, 1H); 8,01-8,15 (m, 2H); 8,23 (s, 1H); 10,55 (s, 1H) ppm. | PM: 445.454<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 446 | **89 / 166** |
| **217** |  <br>2-(E o Z)-ciano-N-cianometil-2-(3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-fenilaminometilen-tiazolidin-2-iliden)-acetamida | 1,25 (t, 3H); 4,16 (d, 2H); 4,23 (q, 2H); 7,08 (t, 1H); 7,18-7,43 (m, 4H); 8,17 (s, 1H); 8,30 (s, 1H); 10,40 (s, 1H) ppm. | PM: 353.405<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 354 | **INT138 / 166** |
| **218** |  <br>2-(E o Z)-ciano-2-(3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-fenilaminometilen-tiazolidin-2-iliden)-N-(2-fluoro-etil)-acetamida | 1.27 (m, 3H), 3.45 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 4.21 (m, 2H), 4.40 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.30 (m, 4H), 7.70 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 10.31 (s, 1H). | PM: 360.411<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 361 | **INT138 / 166** |

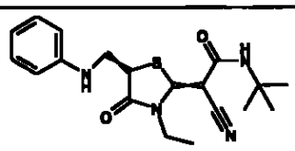
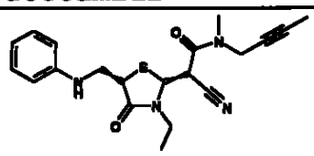
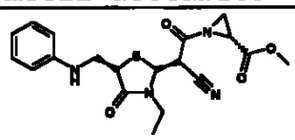
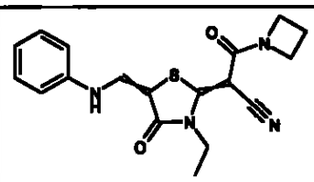
360

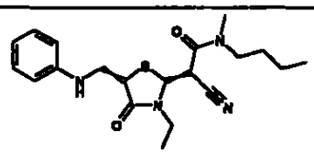
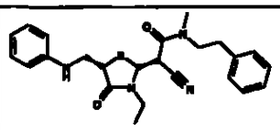
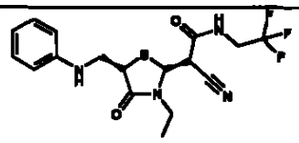
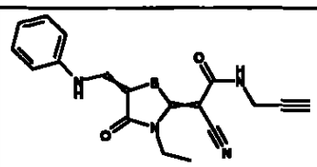
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **219** |  2-(E o Z)-ciano-2-(3-etil-4-oxo-5- (E/Z)-fenilaminometilen-tiazolidin-2-iliden)- N-fenetil-acetamida | 1.22 (m, 3H), 2.78 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 4.20 (m, 2H), 7.00 (m, 1H), 7.20 (m, 4H), 7.31 (m, 5H), 7.97 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 10.30 (s, 1H). | PM: 418.519 MS (ESI) [M+1]$^+$: 419 | **INT138/166** |
| **220** |  N-butil-2-(E o Z)-ciano-2-(3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-fenilaminometilen-tiazolidin-2-iliden)-acetamida | 0.89 (m, 3H), 1.28 (m, 5H), 1.46 (m, 2H), 3.19 (m, 2H), 4.21 (m, 2H), 7.08 (m, 1H), 7.32 (m, 4H), 7.63 (m, 1H), 8.08 (m, 1H), 10.27 (d, 1H). | PM: 370.475 MS (ESI) [M+1]$^+$: 371 | **INT138/166** |
| **221** |  N-Bifenil-4-ilmetil-2-(E o Z)-ciano-2-(3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-fenilaminometilen-tiazolidin-2-iliden)-acetamida | 1.25 (m, 3H), 4.26 (m, 2H), 4.39 (d, 2H), 7.06 (m, 1H), 7.45 (m, 8H), 7.61 (m, 5H), 8.10 (d, 1H), 8.32 (m, 1H), 10.30 (d, 1H). | PM: 480.59 MS (ESI) [M+1]$^+$: 481 | **INT138/166** |
| **222** |  2-(E o Z)-ciano-2-(3-etil- | 1.25 (m, 3H), 4.20 (m, 2H), 4.50 (m, 2H), 6.96 (m, 2H), 7.08 (m, 1H), 7.35 (m, 4H), | PM: 410.52 MS (ESI) | **INT138/166** |

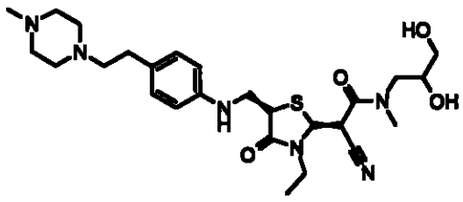
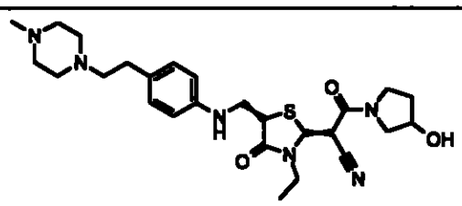
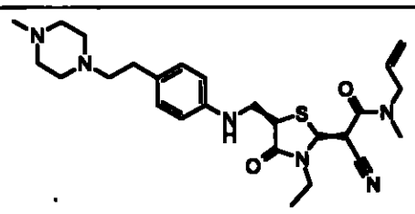
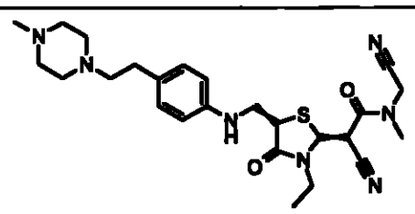
361

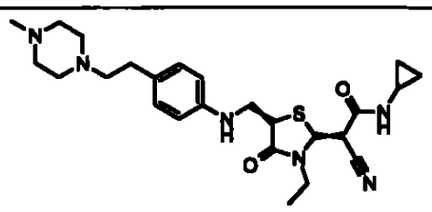
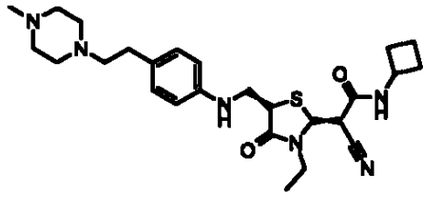
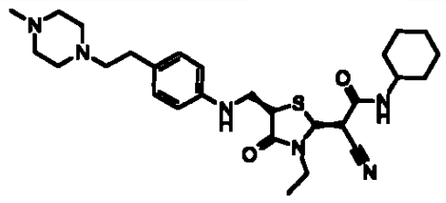
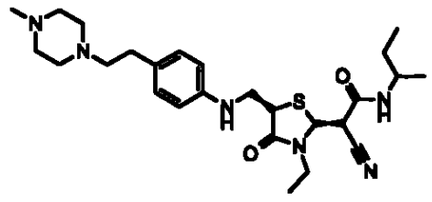
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 4-oxo-5-(E/Z)-fenilaminometilen-tiazolidin-2-iliden)- N-tiofen-2-ilmetil-acetamida | 7.97 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.33 (m, 1H), 10.31 (s, 1H). | [M+1]+: 411 | |
| **223** |  2-(E o Z)-ciano-2-(3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-fenilaminometilen-tiazolidin-2-iliden)- N-furan-2-ilmetil-acetamida | 1.25 (m, 3H), 4.20 (m, 2H), 4.35 (m, 2H), 6.21 (m, 1H), 6.40 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.31 (m, 4H, 7.55 (s, 1H), 8.13 (m, 2H), 10.31 (s, 1H). | PM: 394.4 53 MS (ESI) [M+1]+: 395 | **INT13 8 / 166** |
| **224** |  2-(E o Z)-ciano-N-ciclopropil-2-(3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-fenilaminometilen-tiazolidin-2-iliden)-acetamida | 0.60 (m, 4H), 1.21 (m, 3H), 3.30 (m, 1H), 4.20 (m, 2H), 7.07 (m, 1H), 7.30 (m, 4H), 7.65 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 10.30 (s, 1H). | PM: 354.4 32 MS (ESI) [M+1]+: 355 | **INT13 8 / 166** |
| **225** |  2-(3-Etil-4-oxo-5-(E/Z)-fenilaminometilen-tiazolidin-2-(E o Z)-iliden)-3-oxo-3-(4-fenil-piperazin-1-il)-propionitrilo | 1.25 (m, 3H), 3.71 (m, 4H), 4.22 (m, 2H), 6.81 (m, 1H), 6.97 (m, 2H), 7.07 (m, 1H), 7.30 (m, 6H), 8.11 (d, 1H), 10.21 (d, 1H). | PM: 459.5 72 MS (ESI) [M+1]+: 460 | **INT13 8 / 166** |

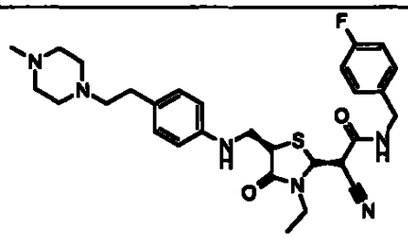
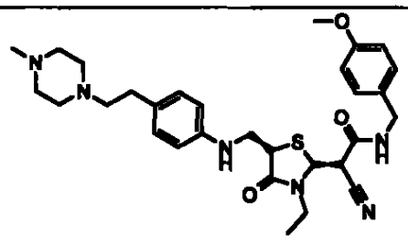
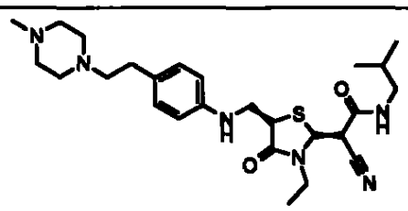
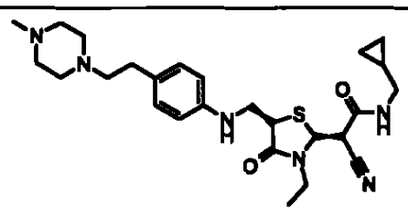
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **226** |  N-Bifenil-2-ilmetil-2-(E o Z)-ciano-2-(3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-fenilaminometilen-tiazolidin-2-iliden)-acetamida | 1.23 (m, 3H), 4.21 (m, 2H), 4.31 (d, 2H), 7.05 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.35 (m, 12H), 8.08 (d, 1H), 8.16 (m, 1H), 10.29 (d, 1H). | PM: 480.59 MS (ESI) $[M+1]^+$: 481 | **INT138/166** |
| **227** |  N-Bifenil-3-ilmetil-2-(E o Z)-ciano-2-(3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-fenilaminometilen-tiazolidin-2-iliden)-acetamida | 1.23 (m, 3H), 4.20 (m, 2H), 4.42 (d, 2H), 7.06 (m, 1H), 7.35 (m, 13H), 8.08 (d, 1H), 8.36 (m, 1H), 10.28 (d, 1H). | PM: 480.59 MS (ESI) $[M+1]^+$: 481 | **INT138/166** |
| **228** |  2-(E o Z)-ciano-2-(3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-fenilaminometilen-tiazolidin-2-iliden)- N-metil-N-prop-2-inil-acetamida | 1.26 (m, 3H), 3.28 (m, 1H), 4.21 (m, 4H), 7.06 (m, 1H), 7.31 (m, 4H), 8.10 (d, 1H), 10.26 (d, 1H). | PM: 366.43 MS (ESI) $[M+1]^+$: 367 | **INT138/166** |
| **229** |  2-(E o Z)-ciano-2-(3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-fenilaminometilen-tiazolidin-2-iliden)- N-(3-fenil-prop-2-inil)-acetamida | 1.25 (m, 3H), 4.21 (m, 4H), 7.08 (m, 1H), 7.49 (m, 9H), 8.10 (d, 1H), 8.20 (m, 1H), 10.38 (d, 1H). | PM: 428.59 MS (ESI) $[M+1]^+$: 429 | **INT138/166** |

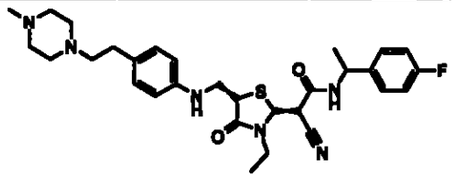
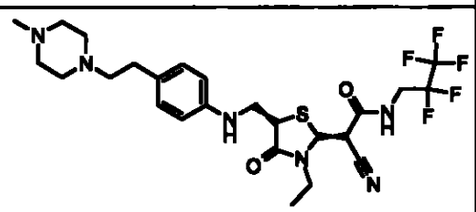
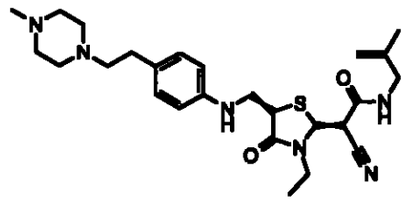
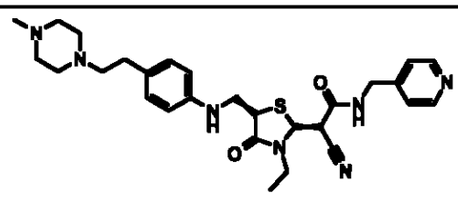
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **230** |  <br>N-tert-butil-2-(E o Z)-ciano-2-(3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-fenilaminometilen-tiazolidin-2-iliden)-acetamida | 1.22 (m, 3H), 1.36 (s, 9H), 4.22 (m, 2H), 6.11 (s, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.32 (m, 4H), 8.11 (d, 1H), 10.27 (d, 1H). | PM: 370.475<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 371 | **INT138/166** |
| **231** |  <br>(E o Z)-N-but-2-inil-2-ciano-2-(3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-fenilaminometilen-tiazolidin-2-iliden)- N-metil-acetamida | 1.36 (m, 3H), 1.81 (m, 3H), 3.20 (s, 3H), 4.35 (m, 2H), 7.03 (m, 3H), 7.36 (m, 2H), 8.08 (d, 1H), 10.47 (d, 1H). | PM: 380.47<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 381 | **INT138/166** |
| **232** |  <br>ester metílico del ácido 1-[2-(E o Z)-ciano-2-(3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-fenil-aminometilen-tiazolidin-2-iliden)-acetil]-aziridin-2-carboxílico | 1.23 (m, 3H), 2.52 (d, 1H), 2.71 (d, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 4.25 (m, 2H), 7.10 (m, 1H), 7.38 (m, 4H), 8.22 (s, 1H), 10.61 (s, 1H). | PM: 398.441<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 399 | **INT138/166** |
| **233** |  <br>3-(E o Z)-Azetidin-1-il-2-(3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-fenilaminometilen-tiazolidin-2-iliden)-3-oxo-propionitrilo | 1.25 (m, 3H), 2.22 (m, 2H), 4.21 (m, 6H), 7.06 (m, 1H), 7.31 (m, 4H), 8.10 (s, 1H), 10.37 (s, 1H). | PM: 354.432<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 355 | **INT138/166** |

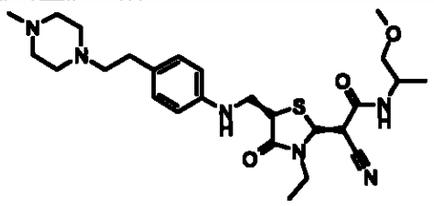
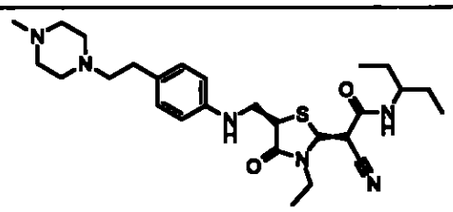
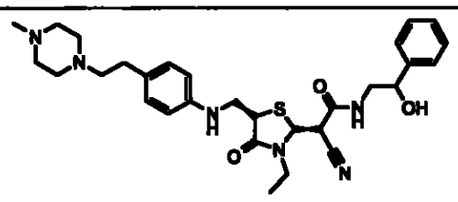
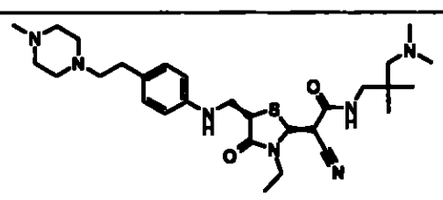
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **234** |  N-butil-2-(E o Z)-ciano-2-(3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-fenilaminometilen-tiazolidin-2-iliden)- N-metil-acetamida | 0.91 (m, 3H), 1.22 (m, 5H), 1.54 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 3.41 (m, 2H), 4.20 (m, 2H), 7.08 (m, 1H), 7.31 (m, 4H), 8.07 (d, 1H), 10.16 (d, 1H). | PM: 384.502 MS (ESI) [M+1]$^+$: 385 | **INT138/166** |
| **235** |  2-(E o Z)-ciano-2-(3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-fenilaminometilen-tiazolidin-2-iliden)- N-metil-N-fenetil-acetamida | 1.21 (m, 3H), 2.88 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 3.61 (m, 2H), 4.19 (m, 2H), 7.08 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.35 (m, 8H), 8.07 (s, 1H), 10.10 (s, 1H). | PM: 432.546 MS (ESI) [M+1]$^+$: 433 | **INT138/166** |
| **236** |  2-(E o Z)-ciano-2-(3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-fenilamino-metilen-tiazolidin-2-iliden)- N-(2,2,2-trifluoretil)-acetamida | 1.28 (m, 3H), 3.95 (m, 2H), 4.22 (m, 2H), 7.09 (m, 1H), 7.33 (m, 4H), 7.96 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 10.39 (d, 1H). | PM: 396.392 MS (ESI) [M+1]$^+$:397 | **INT138/166** |
| **237** |  2-(E o Z)-ciano-2-(3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-fenilaminometilen-tiazolidin-2-iliden)- N-prop-2-inil- | 1.26 (m, 3H), 3.08 (m, 1H), 3.92 (m, 2H), 4.20 (m, 2H), 7.08 (m, 1H), 7.31 (m, 4H), 8.10 (m, 2H), 10.35 (d, 1H). | PM: 352.42 MS (ESI) [M+1]$^+$:353 | **INT138/166** |

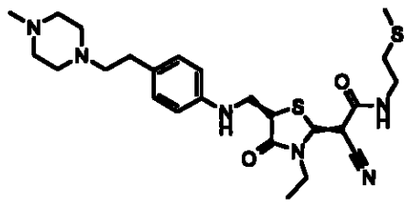
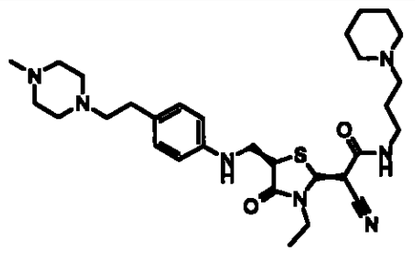
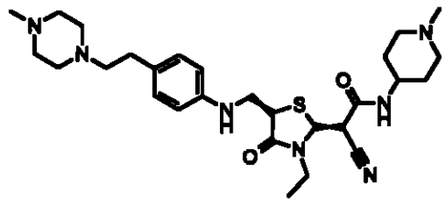
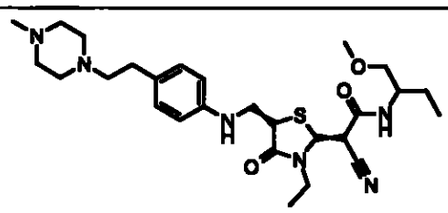
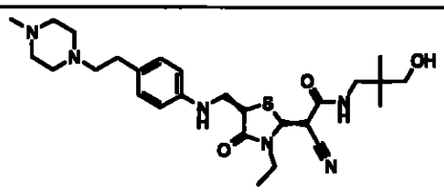
| | acetamida | | | |
|---|---|---|---|---|
| 238 |  | | PM: 528.67 MS (ESI) [M+1]$^+$:529 | 153 / 166 |
| 239 |  | | PM: 510.66 MS (ESI) [M+1]$^+$:511 | 153 / 166 |
| 240 |  | | PM: 494.66 MS (ESI) [M+1]$^+$:495 | 153 / 166 |
| 241 |  | | PM: 493.63 MS (ESI) [M+1]$^+$:494 | 153 / 166 |

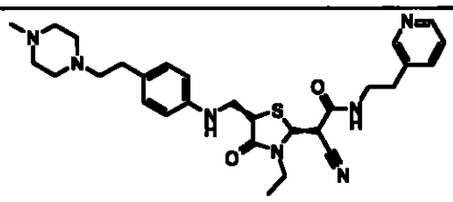
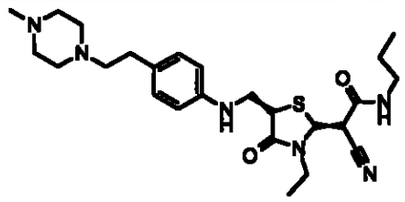
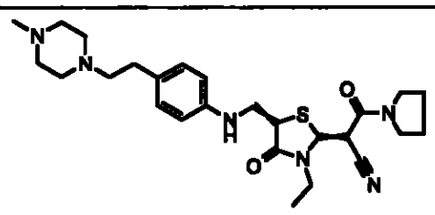
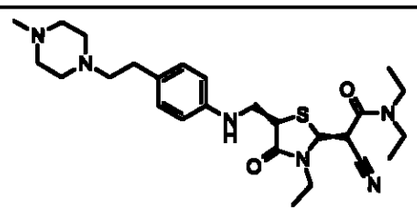
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 242 |  (E o Z)-2-ciano-N-ciclo-propil-2-[3-etil-5-(E/Z)-({4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-fenilamino}-metilen)-4-oxo-tiazolidin-2-iliden]-acetamida | | PM: 480.63 MS (ESI) [M+1]$^+$: 481 | 153 / 166 |
| 243 |  | | PM: 494.66 MS (ESI) [M+1]$^+$:495 | 153 / 166 |
| 244 |  | | PM: 522.71 MS (ESI) [M+1]$^+$:523 | 153 / 166 |
| 245 |  | | PM: 496.68 MS (ESI) [M+1]$^+$:497 | 153 / 166 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 246 |  | | PM: 548.68<br>MS (ESI) [M+1]$^+$:549 | 153 / 166 |
| 247 |  | | PM: 560.72<br>MS (ESI) [M+1]$^+$:561 | 153 / 166 |
| 248 |  | | PM: 496.68<br>MS (ESI) [M+1]$^+$:497 | 153 / 166 |
| 249 |  <br>(E o Z)-2-ciano-N-ci-clo-propilmetil-2-[3-etil-5-(E/Z)-({4-[2-(4-metil-pi-perazin-1-il)-etil]-fenil-amino}-metilen)-4-oxo-tia-zolidin-2-iliden]-ace-tamida | | PM: 494.66<br>MS (ESI) [M+1]$^+$:495 | 153 / 166 |

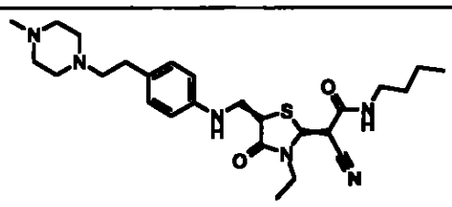
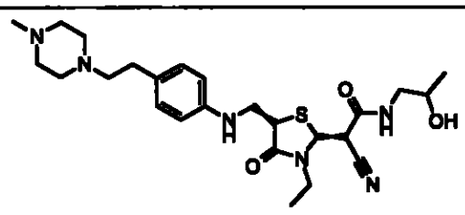
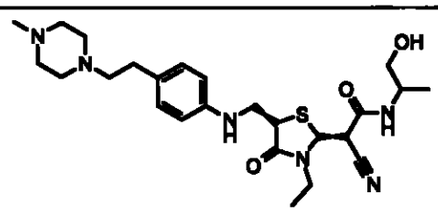
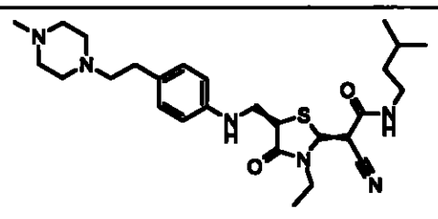
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 250 |  | | PM: 562.71<br>MS (ESI) [M+1]$^+$:563 | 153 / 166 |
| 251 |  <br>(E o Z)-2-ciano-2-[3-etil-5-(E/Z)-({4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-fenilamino}-metilen)-4-oxo-tiazolidin-2-iliden]-N-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propil)-acetamida | | PM: 572.60<br>MS (ESI) [M+1]$^+$:573 | 153 / 166 |
| 252 |  | | PM: 494.66<br>MS (ESI) [M+1]$^+$:495 | 153 / 166 |
| 253 |  | | PM: 531.68<br>MS (ESI) [M+1]$^+$:532 | 153 / 166 |

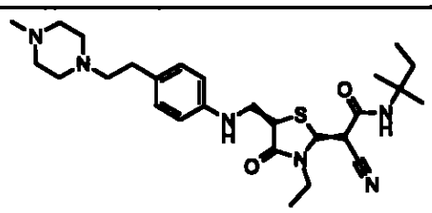
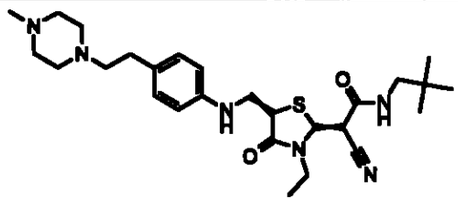
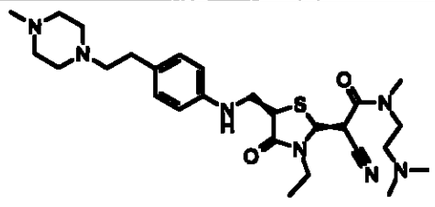
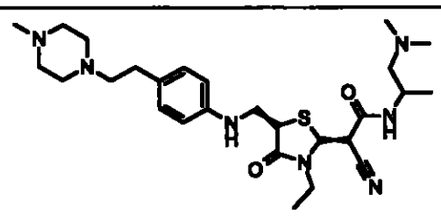
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **254** |  | | PM: 512.68<br><br>MS (ESI) [M+1]$^+$:513 | **153 / 166** |
| **255** |  | | PM: 510.70<br><br>MS (ESI) [M+1]$^+$:511 | **153 / 166** |
| **256** |  | | PM: 560.72<br><br>MS (ESI) [M+1]$^+$:561 | **153 / 166** |
| **257** |  | | PM: 553.77<br><br>MS (ESI) [M+1]$^+$:554 | **153 / 166** |

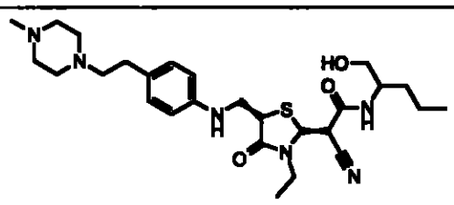
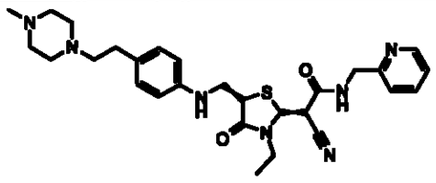
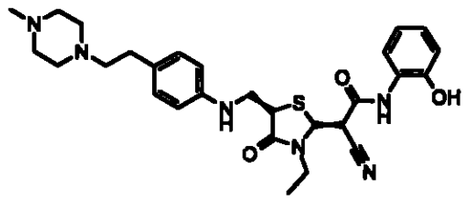
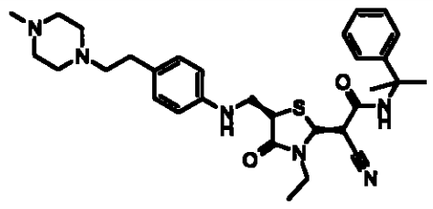
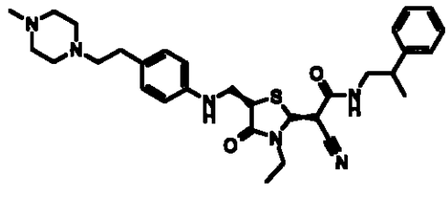
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 258 |  | | PM: 514.72<br>MS (ESI) [M+1]$^+$:515 | 153 / 166 |
| 259 |  | | PM: 565.78<br>MS (ESI) [M+1]$^+$:566 | 153 / 166 |
| 260 |  | | PM: 537.73<br>MS (ESI) [M+1]$^+$:538 | 153 / 166 |
| 261 |  | | PM: 526.70<br>MS (ESI) [M+1]$^+$:527 | 153 / 166 |
| 262 |  | | PM: 526.70 | 153 / 166 |

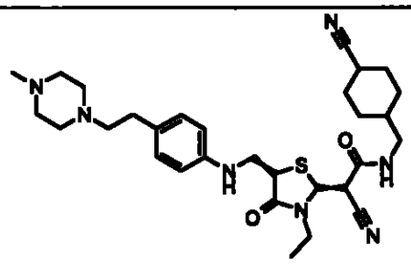
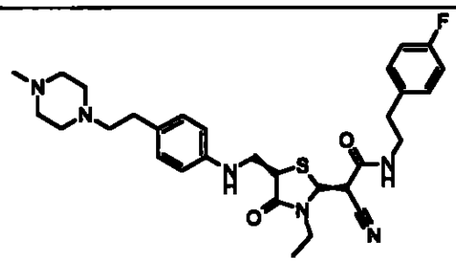
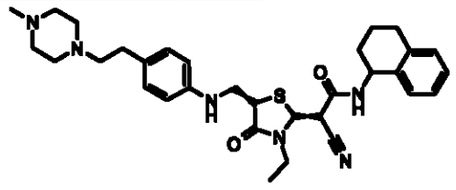
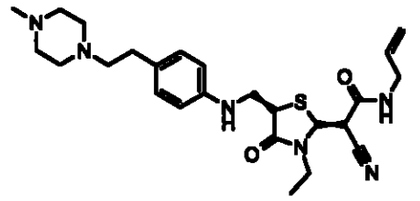
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | MS (ESI) [M+1]$^+$:527 | |
| 263 |  | | PM: 545.71<br>MS (ESI) [M+1]$^+$:546 | 153 / 166 |
| 264 |  | | PM: 482.65<br>MS (ESI) [M+1]$^+$:483 | 153 / 166 |
| 265 |  | | PM: 494.66<br>MS (ESI) [M+1]$^+$:495 | 153 / 166 |
| 266 |  | | PM: 496.68<br>MS (ESI) | 153 / 166 |

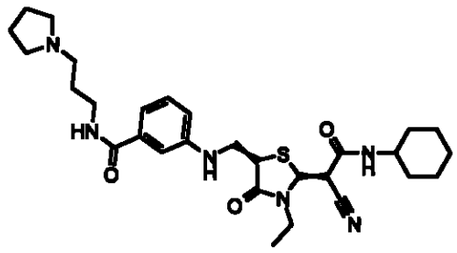
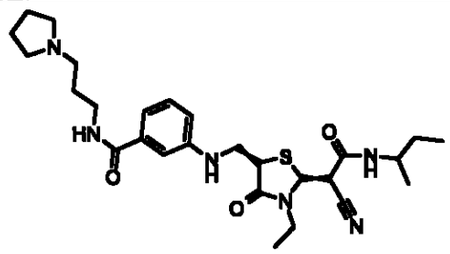
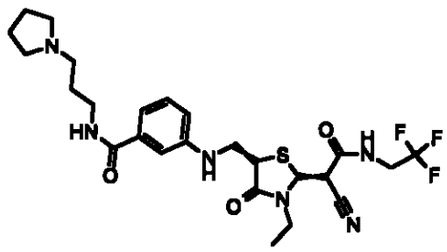
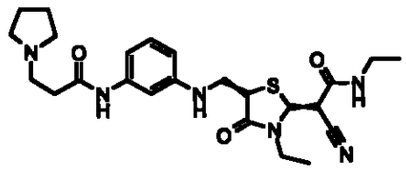
372

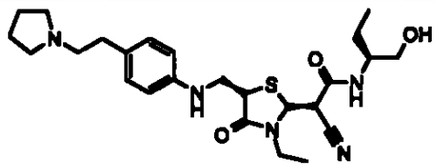
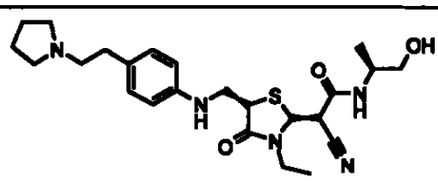
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | [M+1]$^+$:497 | |
| 267 |  | | PM: 496.68<br>MS (ESI) [M+1]$^+$:497 | 153 / 166 |
| 268 |  | | PM: 498.65<br>MS (ESI) [M+1]$^+$:499 | 153 / 166 |
| 269 |  | | PM: 498.65<br>MS (ESI) [M+1]$^+$:499 | 153 / 166 |
| 270 |  | | PM: 510.70<br>MS (ESI) [M+1]$^+$:511 | 153 / 166 |

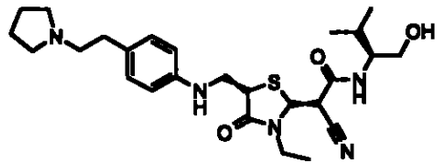
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 271 |  | | PM: 510.70<br>MS (ESI) [M+1]$^+$:511 | 153 / 166 |
| 272 |  | | PM: 510.70<br>MS (ESI) [M+1]$^+$:511 | 153 / 166 |
| 273 |  | | PM: 525.72<br>MS (ESI) [M+1]$^+$:526 | 153 / 166 |
| 274 |  | | PM: 525.72<br>MS (ESI) [M+1]$^+$:526 | 153 / 166 |

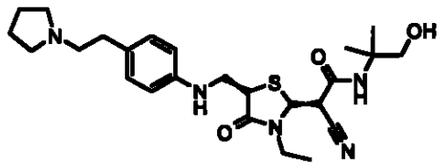
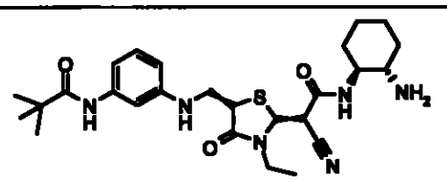
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 275 |  | | PM: 526.70 MS (ESI) [M+1]$^+$:527 | 153 / 166 |
| 276 |  | | PM: 531.68 MS (ESI) [M+1]$^+$:532 | 153 / 166 |
| 277 |  | | PM: 532.67 MS (ESI) [M+1]$^+$:533 | 153 / 166 |
| 278 |  | | PM: 558.75 MS (ESI) [M+1]$^+$:559 | 153 / 166 |
| 279 |  | | PM: 558.75 MS | 153 / 166 |

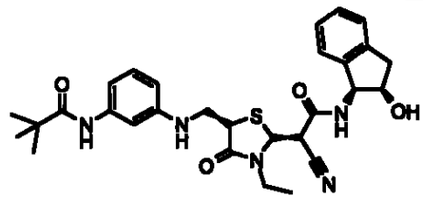
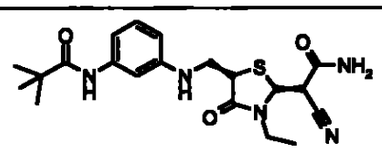
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | (ESI) [M+1]$^+$:559 | |
| 280 |  | | PM: 561.75 MS (ESI) [M+1]$^+$:562 | 153 / 166 |
| 281 |  | | PM: 562.71 MS (ESI) [M+1]$^+$:563 | 153 / 166 |
| 282 |  | | PM: 570.76 MS (ESI) [M+1]$^+$:571 | 153 / 166 |
| 283 |  | | PM: 480.63 MS (ESI) [M+1]$^+$:481 | 153 / 166 |

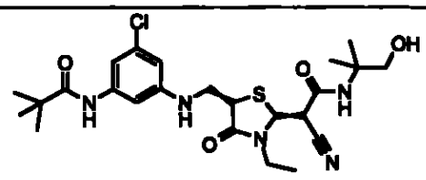
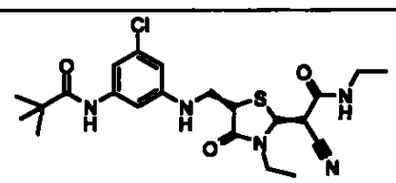
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **284** |  | | PM: 550.724<br><br>MS (ESI) [M+1]$^+$:551 | **150 / 166** |
| **285** |  | | PM: 524.686<br><br>MS (ESI) [M+1]$^+$:525 | **150 / 166** |
| **286** |  | | PM: 550.603<br><br>MS (ESI) [M+1]$^+$:551 | **150 / 166** |
| **287** |  <br>2-ciano-N-etil-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-[3-(3-pirrolidin-1-il-propionilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida | (DMSO-d6, colocado sobre $K2CO_3$, isómero principal): δ =1,08 (t, 3H); 1,24 (t, 3H); 1,70 (m, 4H); 2,39-2,60 (m, 6H); 2,73 (t, 2H); 3,20 (pentuplett, 2H); 4,23 (q, | PM: 482.61<br><br>MS (ESI) [M+1]$^+$:483 | **146 / 166** |

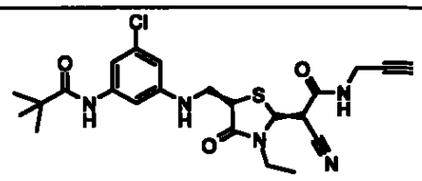
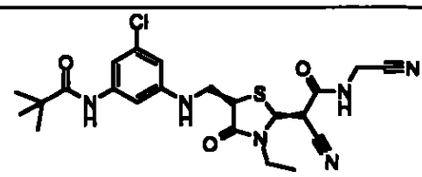
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 2H); 6,96 (d, 1H); 7,16 (d, 1H); 7,25 (t, 1H); 7,65-7,77 (m, 2H); 7,99 (d, 1H); 10,14 (s, 1H); 10,39 (d, 1H) ppm. | | |
| **288** |  <br>2-ciano-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-((S)-1-hidroximetil-propil)-acetamida | ($CDCl_3$, colocado sobre $K2CO_3$, isómero principal): δ = 1,00 (t, 3H); 1,27 (t, 3H); 1,47-1,73 (m, 2H); 1,81 (m, 4H); 2,57 (m, 2H); 2,67 (m, 2H); 2,80 (m, 2H); 3,60-3,79 (m, 2H); 3,97 (m, 1H); 4,38 (q, 2H); 6,22 (d, 1H); 7,00 (d, 2H); 7,21 (d, 2H); 7,54 (d, 1H); 10,47 (d, 1H) ppm. | PM: 483.63<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 484 | **142 / 166** |
| **289** |  <br>2-ciano-2-[3-etil-4-oxo-5- | (DMSO-d6, colocado sobre $K2CO_3$, isómero principal): δ = 1,11 (d, 3H); | PM: 469.61<br>MS (ESI) | **142 / 166** |

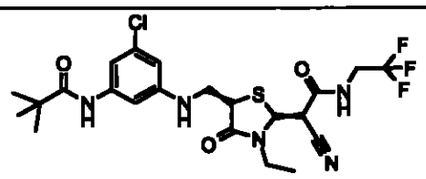
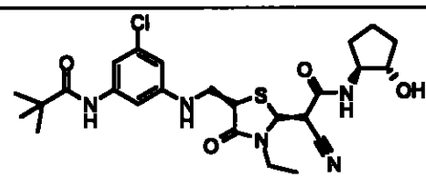
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | [1-[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-acetamida | 1,25 (t, 3H); 1,68 (m, 4H); 2,47 (m, 4H); 2,59 (m, 2H); 2,70 (m, 2H); 3,41 (m, 1H); 3,91 (m, 1H); 4,21 (q, 2H); 4,83 (t, 1H); 7,03 (d, 1H); 7,13-7,24 (m, 4H); 8,08 (s, 1H); 10,28 (s, 1H) ppm. | [M+1]$^+$: 470 | |
| **290** |  <br>2-ciano-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-((S)-1-hidroximetil-2-metil-propil)-acetamida | ($CDCl_3$, colocado sobre $K2CO_3$, isómero principal): δ = 0,90-1,03 (m, 6H); 1,40 (t, 3H); 1,80 (m, 4H); 1,96 (m, 1H); 2,57 (m, 4H); 2,67 (m, 2H); 2,80 (m, 2H); 3,63-3,90 (m, 3H); 4,38 (q, 2H); 6,30 (d, 2H); 6,99 (d, 2H); 7,20 (d, 2H); 7,52 (d, 1H); 10,47 (d, 1H) ppm. | PM: 497.67<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 498 | **142 / 166** |

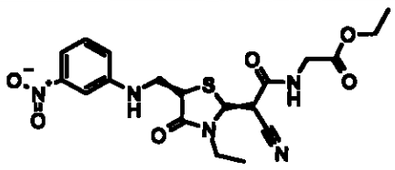
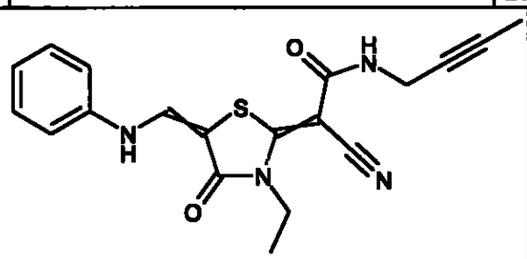
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **291** |  <br>2-ciano-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-acetamida | (DMSO-d6, colocado sobre $K2CO_3$, isómero principal):<br>δ =<br>1,22 (t, 3H); 1,29 (s, 6H); 1,68 (m, 4H); 2,45 (m, 4H); 2,58 (m, 2H); 2,69 (m, 2H); 3,38 (d, 2H); 4,20 (q, 2H); 5,20 (t, 1H); 6,66 (s, 1H); 7,15-7,25 (m, 4H); 8,08 (s, 1H); 10,25 (s, 1H) ppm. | PM: 483.63<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 484 | **142 / 166** |
| **292** |  <br>N-((1S,2S)-2-amino-ciclohexil)-2-ciano-2-[5-[1-[3-(2,2-dimetil-propionilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida | (DMSO-d6, colocado sobre $K2CO_3$, isómero principal):<br>δ =<br>1,07-1,32 (m, 16H); 1,63 (s, b, 2H); 1,84 (d, 2H); 2,59-2,75 (m, 1H); 3,35 (m,b, 3H); 4,22 (q, 2H); 6,90 (d, 1H); 7,04-7,28 (m, 2H); 7,34 (d, 1H); 7,67 (d, 1H); 8,03 | PM: 510.66<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 511 | **151 / 166** |

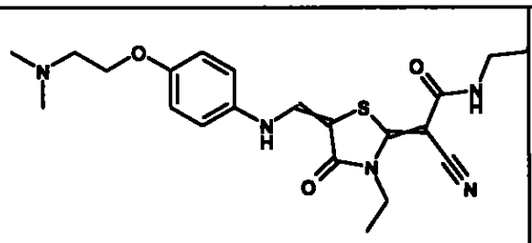
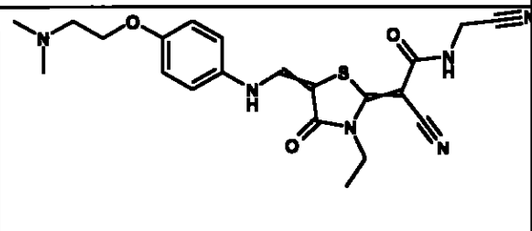
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | (s, 1H); 9,21 (s, 1H) ppm. | | |
| **293** |  <br>2-ciano-2-[5-[1-[3-(2,2-dimetil-propionilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-((1S,2R)-2-hidroxi-indan-1-il)-acetamida | (DMSO-d6, colocado sobre $K2CO_3$, isómero principal): δ = 1,24 (s, 9H); 1,28 (t, 3H); 2,85 (d, 1H); 3,13 (dd, 1H); 4,25 (q, 2H); 4,50 (m, 1H); 5,27 (m, 1H); 5,56 (d, 1H); 6,94 (d, 1H); 7,15-7,30 (m, 6H); 7,36 (d, 1H); 7,72 (s, 1H); 8,08 (s, 1H); 9,23 (s, 1H); 10,50 (s, 1H) ppm. | PM: 545.66<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 546 | **151 / 166** |
| **294** |  <br>2-ciano-2-[5-[1-[3-(2,2-dimetil-propionilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida | (DMSO-d6, colocado sobre $K2CO_3$, isómero principal): δ =1,10-1,30 (m, 12H); 4,24 (q, 2H); 6,94 (d, 1H); 7,10-7,41 (m, 4H); 7,71 (s, 1H); 8,01 (d, 1H); 9,23 (s, 1H); 10,41(d,1H)ppm | PM: 413.50<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 414 | **151 / 166** |

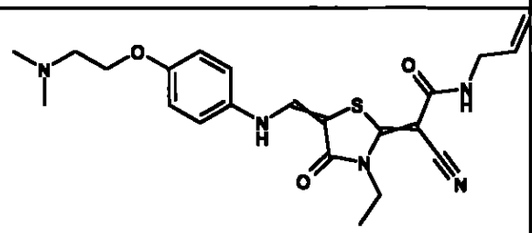
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **295** |  <br>2-[5-[1-[3-cloro-5-(2,2-dimetil-propionilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-2-ciano-N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-acetamida | (DMSO-d6, colocado sobre $K2CO_3$, isómero principal): δ = 1,13-1,28 (m, 12H); 1,30 (s, 6H); 3,36 (d, 2H); 4,20 (q, 2H); 5,16 (s, b, 1H); 6,35-6,70 (s, b, 1H); 6,70-6,98 (s, b, 1H); 7,48 (s, 2H); 8,13 (s, 1H); 9,27 (s, 1H); 10,37(s,1H)ppm | PM: 520.05<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 521 | **155 / 166** |
| **296** |  <br>2-[5-[1-[3-cloro-5-(2,2-dimetil-propionilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-2-ciano-N-etil-acetamida | (DMSO-d6, colocado sobre $K2CO_3$, isómero principal): δ = 1,06 (t, 3H); 1,15-1,32 (m, 12H); 3,21 (pentuplett, 2H); 4,23 (q, 2H); 7,01 (s, 1H); 7,51 (s, 1H); 7,64 (s, 1H); 7,72 (s, 1H); 7,99 (s, 1H); 9,35 (s, 1H); 10,36 (s, 1H) ppm. | PM: 476.00<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 477 | **155 / 166** |

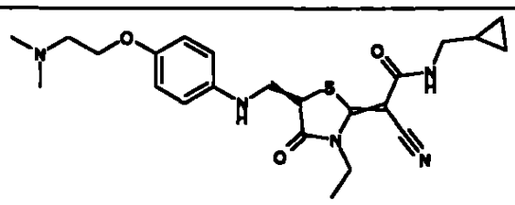
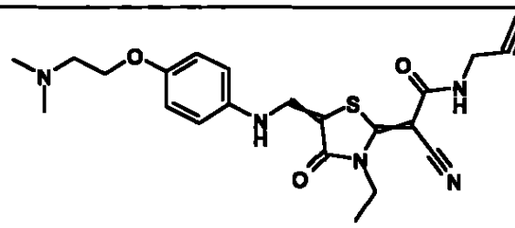
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **297** |  <br>2-[5-[1-[3-cloro-5-(2,2-dimetil-propionilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-2-ciano-N-prop-2-inil-acetamida | (DMSO-d6, colocado sobre $K2CO_3$, isómero principal): δ = 1,14-1,32 (m, 12H); 3,06 (s, b, 1H); 3,94 (m, 2H); 4,23 (q, 2H); 7,03 (s, 1H); 7,52 (s, 1H); 7,65 (s, 1H); 8,03 (s, 1H); 8,12 (s, 1H); 9,37 (s, 1H); 10,42 (s, 1H) ppm. | PM: 485.99<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 486 | **155 / 166** |
| **298** |  <br>2-[5-[1-[3-cloro-5-(2,2-dimetil-propionilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-2-ciano-N-cianometil-acetamida | (DMSO-d6, colocado sobre $K2CO_3$, isómero principal): δ = 1,13-1,34 (m, 12H); 4,17 (d, 2H); 4,22 (q, 2H); 7,00 (s, 1H); 7,51 (s, 1H); 7,63 (s, 1H); 8,09 (s, 1H); 8,32 (s, 1H); 9,35 (s, 1H); 10,50 (s, 1H) ppm. | PM: 486.98<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 487 | **155 / 166** |

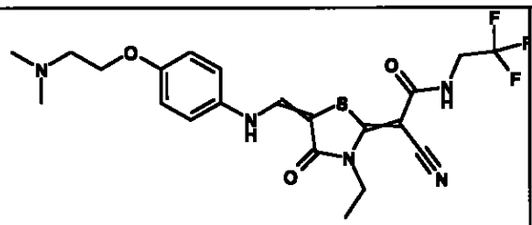
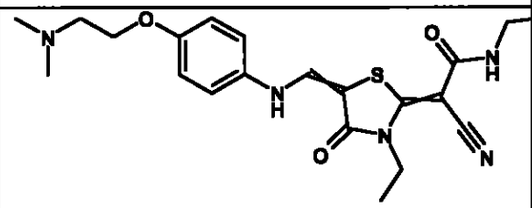
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **299** |  <br>2-[5-[1-[3-cloro-5-(2,2-dimetil-propionilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-2-ciano-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-acetamida | (DMSO-d6, colocado sobre $K2CO_3$, isómero principal): δ =1,12-1,34 (m, 12H); 3,95 (m, 2H); 4,24 (q, 2H); 7,00 (s, 1H); 7,51 (s, 1H); 7,62 (s, 1H); 8,09 (s, 1H); 8,18 (s, 1H); 9,33 (s, 1H); 10,48 (s, 1H) ppm. | PM: 529.97<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 530 | **155 / 166** |
| **300** |  <br>2-[5-[1-[3-cloro-5-(2,2-dimetil-propionilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-2-ciano-N-((1S,2S)-2-hidroxi-ciclopentil)-acetamida | (DMSO-d6, colocado sobre $K2CO_3$, isómero principal): δ =1,17-1,31 (m, 12H); 1,39-1,52 (m, 2H); 1,62 (m, 2H); 1,77-2,01 (m, 2H); 3,85 (m, 1H); 4,00 (m, 1H); 4,23 (q, 2H); 4,78 (d, 1H); 7,02 (s, 1H); 7,39 (s, 1H); 7,51 (s, 1H); 7,65 (s, 1H); 8,01 (s, 1H); 9,34 (s, 1H); 10,37 (s, 1H) ppm. | PM: 532.06<br>MS (ESI) $[M+1]^+$: 533 | **155 / 166** |

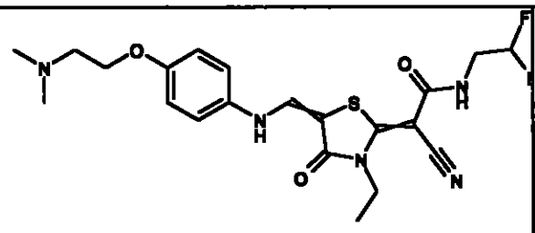
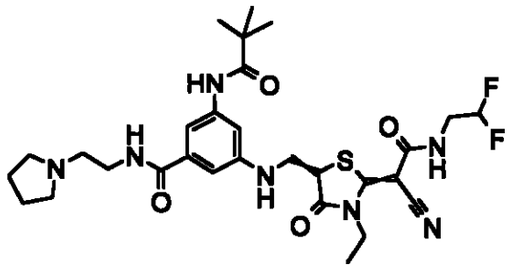
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 301 |  <br>ester etílico del ácido {2-ciano-2-[3-etil-5-[1-(3-nitro-fenilamino)-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetilamino}-acético | (DMSO-d6, colocado sobre $K2CO_3$, isómero principal): δ = 1,22 (t, 3H); 1,28 (t, 3H); 3,91 (d, 2H); 4,12 (q, 2H); 4,25 (q, 2H); 7,61 (t, 1H); 7,79 (d, 1H); 7,86 (d, 1H); 8,02-8,15 (m, 2H); 8,22 (s, 1H); 10,56 (s, 1H) ppm. | PM: 445.45<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 446 | 155 / 166 |
| 302 |  <br>N-but-2-inil-2-ciano-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-fenilamino-met-(E o Z)-iliden]-tiazolidin-(2Z/E)-iliden]-acetamida | $^1$H-RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) (picos seleccionados) δ = 1.38 (m, 3H); 1.83 (s, 3H); 4.09 (m, 2H); 4.36 (m, 2H); 6.40 (m, 1H); 7.09 (m, 3H); 7.38 (m, 2H); 8.10 (d, 1H); 10.50(d,1H). | PM: 366.43<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 367 | INT138 / 166 |

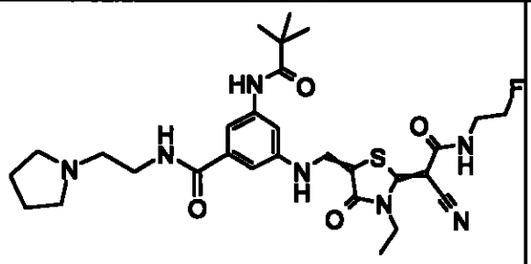
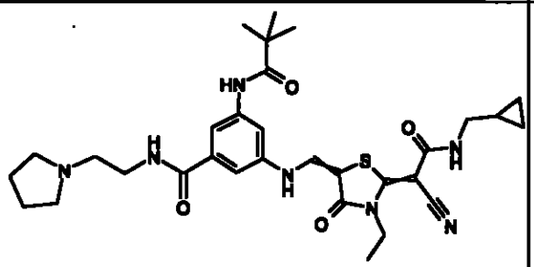
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **303** |  <br>2-ciano-2-[5-[1-[4-(2-dimetilamino-etoxi)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2Z o E)-iliden]-N-(2-fluoro-etil)-acetamida | $^1$H-RMN (DSMO-d6, 300 MHz) (picos seleccionados) δ = 1.24 (m, 3H); 2.21 (s, 6H); 2.61 (m, 2H); 3.45 (m, 1H); 3.52 (m, 1H); 4.03 (m, 2H); 4.22 (m, 2H); 4.40 (m, 1H); 4.58 (m, 1H); 6.95 (d, 2H); 7.23 (d, 2H); 7.77 (m, 1H); 8.01 (m, 1H); 10.28 (s, 1H). | PM: 447.532<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 448 | **157 / 166** |
| **304** |  <br>2-ciano-N-cianometil-2-[5-[1-[4-(2-dimetilamino-etoxi)- | $^1$H-RMN (DMSO-d6, 300 MHz) (picos seleccionados) δ = 1.25 (m, 3H); 2.20 (s, 6H); | PM: 440.525<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 441 | **157 / 166** |

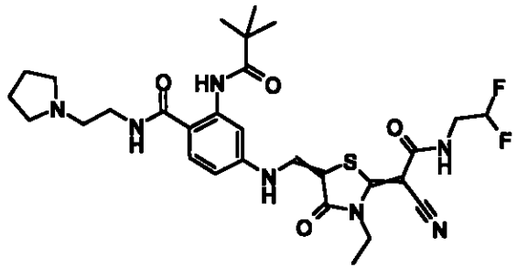
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | fenilamino] -met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2Z o E)-iliden]-acetamida | 2.60 (m, 2H); 4.02 (m, 2H); 4.15 (d, 2H); 4.25 (m, 2H); 6.91 (d, 2H); 7.26 (d, 2H); 8.08 (s, 1H); 8.30 (m, 1H); 10.39 (s, 1H). | | |
| 305 |  N-alil-2-ciano-2-[5-[1-[4-(2-dimetilamino-etoxi)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2Z o E)-iliden]-acetamida | $^1$H-RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 1.40 (m, 3H); 2.32 (s, 6H); 2.72 (m, 2H); 4.00 (m, 4H); 4.39 (m, 2H); 5.18 (dd, 1H); 5.25 (dd, 1H); 5.90 (m, 1H); 6.27 (m, 1H); 6.92 (d, 2H); 7.01 (d, 2H); 7.47 (d, 1H); 10.48(d,1H). | PM: 441.553 MS (ESI) $[M+1]^+$: 442 | 157 / 166 |

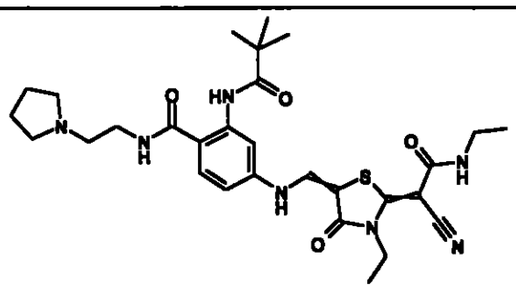
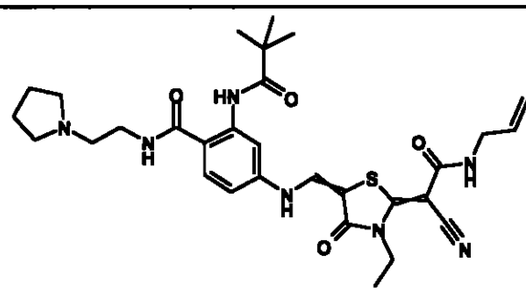
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **306** |  <br>2-ciano-N-ciclopropilmetil-2-[5-[1-[4-(2-dimetilamino-etoxi)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2Z o E)-iliden]-acetamida | $^1$H-RMN (DMSO-d6, 300 MHz) δ = 0.22 (m,2H); 0.40 (m,2H); 1.01 (m,1H); 1.22 (m,3H); 2.19 (s,6H); 2.60 (m,2H); 3.02 (m,2H); 4.00 (m,2H); 4.22 (m,2H); 6.91 (d,2H); 7.20 (d,2H); 7.70 (m,1H); 8.00 (s,1H); 10.19 (s,1H). | PM: 455.580<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 456 | **157 / 166** |
| **307** |  <br>2-ciano-2-[5-[1-[4-(2-dimetilamino-etoxi)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2Z o E)-iliden]-N-prop-2-inil-acetamida | $^1$H-RMN (DMSO-d6, 300 MHz) δ = 1.23 (m, 3H); 2.19 (s, 6H); 2.58 (m, 2H); 3.05 (m, 1H); 3.90 (m, 2H); 4.01 (m, 2H); 4.22 (m,2H); 6.92 (d,2H); 7.22 (d,2H); 8.03 (m,2H); 10.27 (s, 1H). | PM: 439.537<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 440 | **157 / 166** |

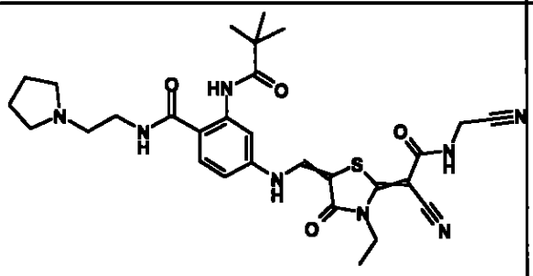
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **308** |  <br>2-ciano-2-[5-[1-[4-(2-dimetilamino -etoxi)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2Z o E) -iliden]-N-(2,2,2-trifluoro-etil) -acetamida | $^1$H-RMN (DMSO-d6, 300 MHz) δ = 1.25 (m, 3H); 2.19 (s, 6H); 2.59 (m, 2H); 3.98 (m, 4H); 4.22 (m, 2H); 6.91 (d, 2H); 7.22 (d, 2H); 8.06 (s, 1H); 8.16 (m, 1H); 10.31 (s, 1H). | PM: 483.5 12<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 484 | **157 / 166** |
| **309** |  <br>2-ciano-2-[5-[1-[4-(2-dimetilamino -etoxi)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2Z o E) -iliden]-N-etil-acetamida | $^1$H-RMN (DMSO-d6, 300 MHz) δ = 1.05 (m,3H); 1.22 (m,3H); 2.21 (s,6H); 2.60 (m,2H); 3.20 (m,2H); 4.00 (m,2H); 4.21 (m, 2H); 6.92 (d, 2H); 7.22 (d, 2H); 7.63 (m, 1H); 7.99 (s, 1H); 10.20 (s, 1H). | PM: 429.5 42<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 430 | **157 / 166** |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **310** |  <br>2-ciano-N-(2,2-difluoro-etil)-2-[5-[1-[4-(2-dimetilamino-etoxi)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2Z o E)-iliden]-acetamida | $^1$H-RMN (DMSO-d6, 300 MHz) δ = 1.20 (m, 3H); 2.20 (s, 6H); 2.49 (m,2H); 3.52 (m,2H); 4.00 (m,2H); 4.20 (m,2H); 6.03 (tt,1H); 6.82 (d,1H); 6.97 (m,1H); 7.33 (s,1H); 8.20 (s,1H). | PM: 465.522<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 466 | **157 / 166** |
| **311** |  <br>3-{[2-[1-ciano-1-(2,2-difluoro-etilcarbamoil)-met-(Z o E)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5E /Z)-ilidenmetil]-amino}-5-(2,2-dimetil-propionilamino)-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-benzamida | $^1$H-RMN (DMSO-d6, 300 MHz) (picos seleccionados) δ = 1.24 (m,12H); 1.69 (m,4H); 2.58 (m,2H); 3.60 (m,2H); 4.23 (m,2H); 6.09(tt,1H); 7.41 (s,1H); 7.71 (s,1H); 7.93 (m,2H); 8.19 (m,1H); 8.50 (m,1H); 9.41 (s,1H); 10.60 (s,1H). | PM: 617.718<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 618 | **162 / 166** |

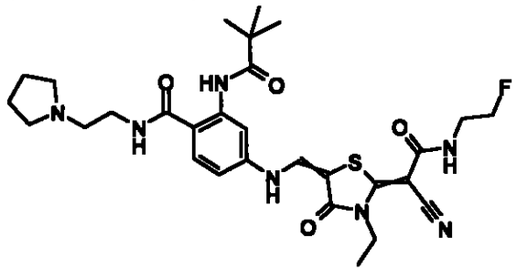
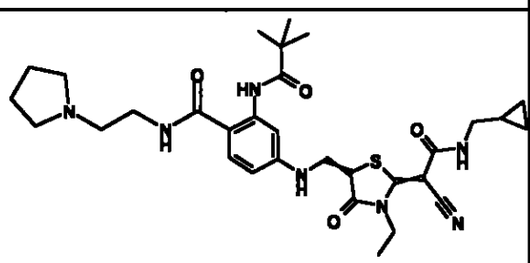
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 312 |  <br>3-{[2-[1-ciano-1-(2-fluoro-etilcarbamoil)-met-(Z o E)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5E/Z)-ilidenmetil]-amino}-5-(2,2-dimetil-propionilamino)-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-benzamida | $^1$H-RMN (DMSO-d6, 300 MHz) (picos seleccionados) δ = 1.26 (m, 12H); 1.68 (m, 4H); 2.58 (m,2H); 3.46 (m, 1H); 3.53 (m, 1H); 4.23 (m,2H); 4.40 (m,1H); 4.59 (m,1H); 7.41 (s,1H); 7.71 (s,1H); 7.82 (m,1H); 7.92 (s,1H); 8.18 (m,1H); 8.50 (m,1H); 9.41 (s,1H); 10.57(d,1H). | PM: 599.728<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 600 | 162 / 166 |
| 313 |  <br>3-{[2-[1-ciano-1-(ciclopropilmetil-carbamoil)-met-(Z o E)-iliden]-3-etil-4-oxo- | $^1$H-RMN (DMSO-d6, 300 MHz) (picos seleccionados) δ = 0.21 (m,2H); 0.40 (m,2H); 1.02 (m,1H); 1.69 (m,4H); 2.57 (m,2H); 3.03 (m,2H); | PM: 607.775<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 608 | 162 / 166 |

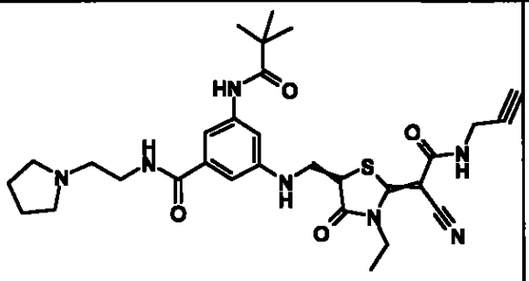
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | tiazolidin-(5E/Z)-ilidenmetil]-amino}-5-(2,2-dimetil-propionilamino)-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-benzamida | 4.22 (m,2H); 7.38 (s,1H); 7.70 (s,2H); 7.90 (m,1H); 8.16 (s,1H); 8.49 (m,1H); 9.40 (s,1H); 10.51(s,1H). | | |
| **314** |  <br>4-{[2-[1-ciano-1-(2,2-difluoro-etilcarbamoil)-met-(Z o E)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5E/Z)-ilidenmetil]-amino}-2-(2,2-dimetil-propionilamino)-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-benzamida | $^1$H-RMN (DMSO-d6, 300 MHz) (picos seleccionados) δ = 1.24 (m, 12H); 1.67 (m, 4H); 2.59 (m,2H); 3.60 (m,2H); 4.23 (m,2H); 6.08 (tt,1H); 7.08 (dd,1H); 7.78 (d,1H); 8.00 (m,1H); 8.08 (s,1H); 8.52 (d,1H); 8.69 (m,1H); 10.68 (s,1H); 12.13(s,1H). | PM: 617.718<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 618 | **161 / 166** |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **315** |  <br>4-{[2-[1-ciano-1-etilcarbamoil-met-(Z o E)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5E/Z)-ilidenmetil]-amino}-2-(2,2-dimetil-propionilamino)-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-benzamida | $^1$H-RMN (DMSO-d6, 300 MHz) (picos seleccionados) δ = 1.07 (m, 3H); 1.26 (m, 12H); 1.67 (m,4H); 2.58 (m,2H); 3.21 (m,2H); 3.39 (m,2H); 4.23 (m,2H); 7.08 (dd, 1H); 7.77 (m, 2H); 8.04 (s,1H); 8.53 (d,1H); 8.65 (m,1H); 10.58 (s,1H); 12.13 (s,1H) | PM: 581.738<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 582 | **161 / 166** |
| **316** |  <br>4-{[2-[1-alilcarbamoil-1-ciano-met-(Z o E)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5E/Z)-ilidenmetil]-amino}-2-(2,2-dimetil-propionilamino)-N-(2- | $^1$H-RMN (DMSO-d6, 300 MHz) (picos seleccionados) δ = 1.25 (m, 12H); 1.69 (m, 4H); 2.59 (m,2H); 3.39 (m,2H); 3.80 (m,2H); 4.22 (m,2H); | PM: 593.749<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 594 | **161 / 166** |

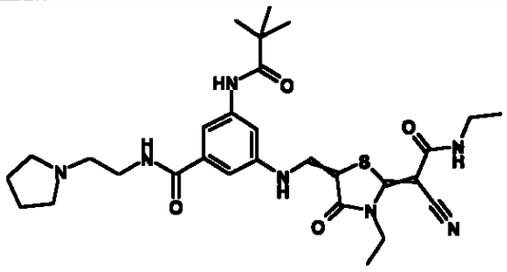
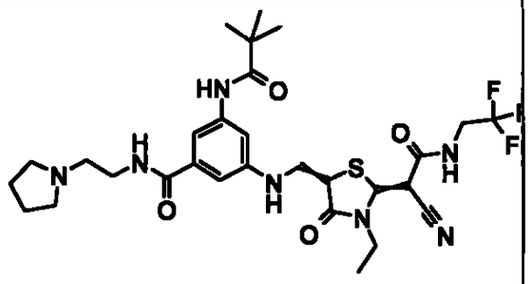
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | pirrolidin-1-il-etil)-benzamida | 5.07 (dd, 1H); 5.12 (dd, 1H); 5.83 (m,1H); 7.07 (dd, 1H); 7.77 (d, 1H); 7.88 (m,1H); 8.06 (s,1H); 8.52 (d,1H); 8.68 (m,1H); 10.58(s,1H); 12.12 (s,1H) | | |
| **317** |  <br>4-{[2-[1-ciano-1-(cianometil-carbamoil)-met-(Z o E)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5E/Z)-ilidenmetil]-amino}-2-(2,2-dimetil-propionilamino)-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-benzamida | $^1$H-RMN (DMSO-d6, 300 MHz) (picos seleccionados) δ = 1.26 (m, 12H); 1.69 (m, 4H); 2.59 (m, 2H); 3.38 (m, 2H); 4.15(m, 2H); 4.22(m, 2H); 7.10(dd,1H); 7.77 (d,1H); 8.12 (s,1H); 8.39 (m,1H); 8.57 (d,1H); 8.69 (m,1H); 10.70(s,1H); 12.15(s,1H). | PM: 592.721<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 593 | **161 / 166** |

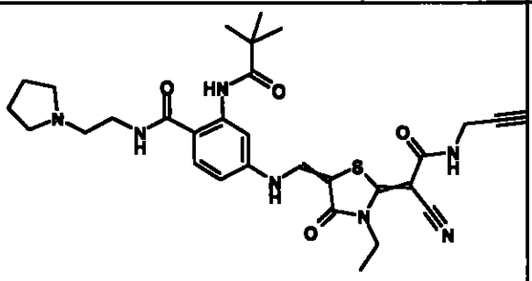
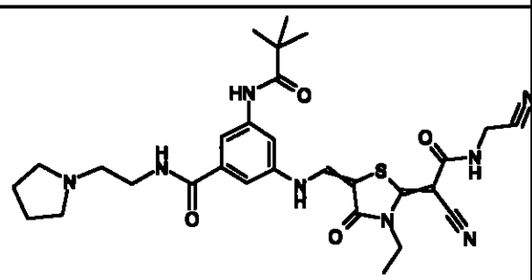
394

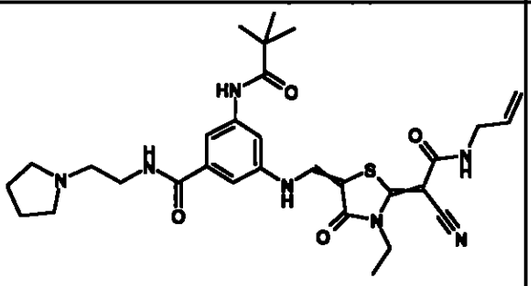
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **318** |  <br>4-{[2-[1-ciano-1-(2-fluoro-etilcarbamoil)-met-(Z o E)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5E/Z)-ilidenmetil]-amino}-2-(2,2-dimetil-propionilamino)-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-benzamida | $^1$H-RMN (DMSO-d6, 300 MHz) (picos seleccionados) δ = 1.22 (m,12H); 1.68 (m,4H); 2.60 (m,2H); 3.45 (m,1H); 3.52 (m,1H); 4.21 (m,2H); 4.41 (m,1H); 4.57 (m,1H); 7.08 (dd, 1H); 7.77 (d, 1H); 7.83 (m,1H); 8.08 (s,1H); 8.55 (d,1H); 8.67 (m,1H); 10.60(s,1H); 12.16(s,1H). | PM: 599.728<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 600 | **161 / 166** |
| **319** |  <br>4-{[2-[1-ciano-1-(ciclopropilmetil-carbamoil)-met-(Z o E)-iliden]-3-et | $^1$H-RMN (DMSO-d6, 300 MHz) (picos seleccionados) δ = 0.21 (m,2H); 0.41 (m,2H); 1.02 (m,1H); 10.22(m,12H); 1.65 (m,4H);2.59 | PM: 607.775<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 608 | **161 / 166** |

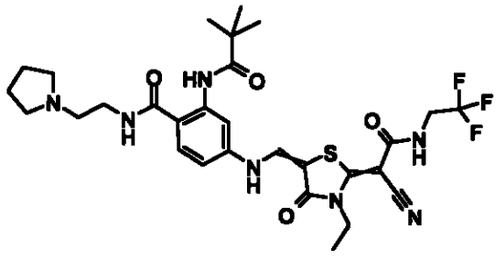
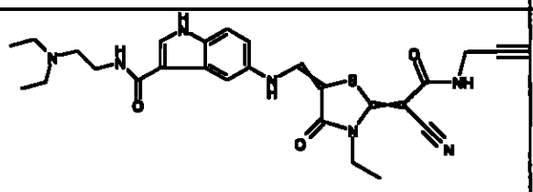
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | il-4-oxo-tiazolidin-(5E/Z)-ilidenmetil]-amino}-2-(2,2-dimetil-propionilamino)-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-benzamida | (m, 2H); 3.05 (m,2H); 4.22 (m,2H); 7.07 (dd,1H); 7.77 (m 2H); 8.04 (s,1H); 8.56 (d,1H); 8.68 (m,1H); 10.58(s,1H); 12.11(s,1H). | | |
| **320** |  3-{[2-[1-ciano-1-prop-2-inilcarbamoil-met-(Z o E)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5E/Z)-lidenemetil]-amino}-5-(2,2-dimetil-propionilamino)-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-benzamida | $^1$H-RMN (DMSO-d6, 300 MHz) (picos seleccionados) δ = 1.23 (m, 12H); 1.68 (m, 4H); 2.57 (m,2H); 3.08 (m,1H); 3.92 (m,2H); 4.26 (m,2H); 7.41 (s,1H); 7.71 (s,1H); 7.93 (s,1H); 8.15 (m,2H); 8.52 (m,1H); 9.42 (s,1H); 10.58(d,1H). | PM: 591.733 MS (ESI) $[M+1]^+$: 592 | **162 / 166** |

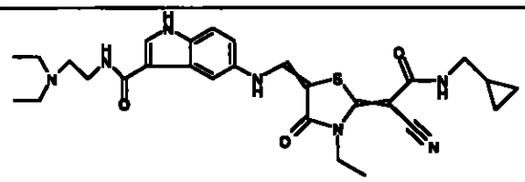
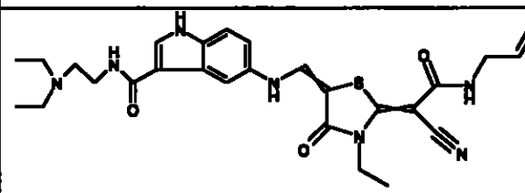
396

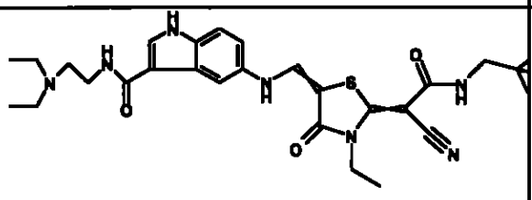
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 321 |  <br>3-{[2-[1-ciano-1-etilcarbamoil-met-(Z o E)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5E/Z)-ilidenmetil]-amino}-5-(2,2-dimetil-propionilamino)-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-benzamida | $^1$H-RMN (DMSO-d6, 300 MHz) (picos seleccionados) δ = 1.06 (m, 3H); 1.22 (m, 12H); 1.68 (m,4H); 2.59 (m,2H); 3.20 (m,2H); 4.22 (m,2H); 7.40 (s,1H); 7.72 (m,2H); 7.93 (s,1H); 8.12 (m,1H); 8.51 (m,1H); 9.42 (s,1H); 10.50(d,1H). | PM: 581.738<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 582 | 162 / 166 |
| 322 |  <br>3-{[2-[1-ciano-1-(2,2,2-trifluoro-etilcarbamoil)-met-(Z o E)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5E/Z)-ilidenmetil]-amino}-5-(2,2-dimetil-propionilamino)-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-benzamida | $^1$H-RMN (DMSO-d6, 300 MHz) (picos seleccionados) δ = 1.28 (m, 12H); 1.69 (m, 4H); 2.58 (m,2H); 3.92 (m,2H); 4.24 (m,2H); 7.41 (s,1H); 7.72 (s,1H); 7.93 (s,1H); 8.21 (m,2H); | PM: 635.708<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 636 | 162 / 166 |

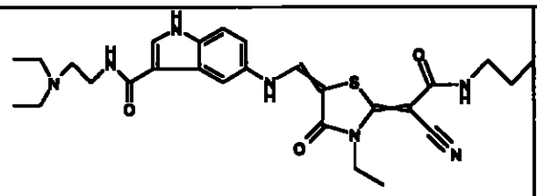
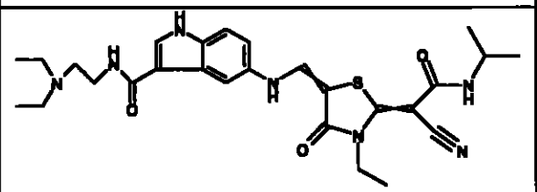
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 8.51 (m,1H); 9.42 (s,1H); 10.62(s,1H). | | |
| **323** |  4-{[2-[1-ciano-1-prop-2-inilcarbamoil-met-(Z o E)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5E/Z)-ilidenmetil]-amino}-2-(2,2-dimetil-propionilamino)-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-benzamida | $^1$H-RMN (DMSO-d6, 300 MHz) (picos seleccionados) δ = 1.24 (m, 12H); 1.68 (m, 4H); 2.58 (m,2H); 3.09 (m,1H); 3.93 (m,2H); 4.22 (m,2H); 7.09 (dd, 1H); 7.78 (d, 1H);8.12 (m, 2H);8.53 (d,1H);8.68 (m,1H);10.62 (s, 1H); 12.12(s,1H). | PM: 591.733 MS (ESI) [M+1]$^+$: 592 | **161 / 166** |
| **324** |  3-{[2-[1-ciano-1-(cianometil-carbamoil)-met-(Z o E)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5E/Z)-ilidenmetil]-amino}-5-(2,2-dimetil-propionilamino)-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)- | $^1$H-RMN (DMSO-d6, 300 MHz) (picos seleccionados) δ = 1.25 (m, 12H); 1.70 (m, 4H); 2.60 (m,2H); 4.15 (m,2H); 4.25 (m,2H); | PM: 592.721 MS (ESI) [M+1]$^+$: 593 | **162 / 166** |

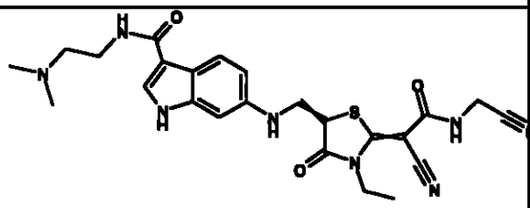
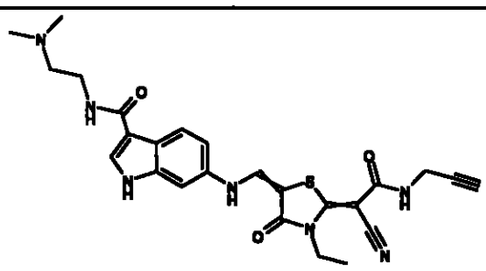
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | benzamida | 7.41 (s,1H); 7.76 (s,1H); 7.98 (s,1H); 8.21 (s,1H); 8.37 (s,1H); 8.52 (m,1H); 9.45 (s,1H); 10.64 (s,1H) | | |
| **325** |  <br>3-{[2-[1-alilcarbamoil-1-ciano-met-(Z o E)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5E/Z)-ilidenmetil]-amino}-5-(2,2-dimetil-propionilamino)-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-benzamida | $^1$H-RMN (DMSO-d6, 300 MHz) (picos seleccionados) δ = 1.25 (m, 12H); 1.70 (m, 4H); 2.58 (m,2H); 3.80 (m,2H); 4.25 (m,2H); 5.08(dd,1H); 5.12 (dd, 1H); 5.83 (m, 1H); 7.41 (s,1H); 7.71 (s,1H); 7.88 (m,1H); 7.98 (s,1H); 8.52 (m,1H); 9.42 (s,1H); 10.51(d,1H). | PM: 593.749<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 594 | **162 / 166** |

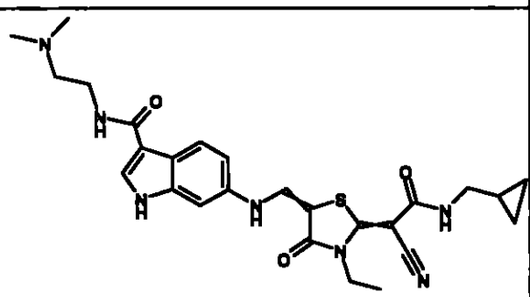
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **326** |  <br>4-{[2-[1-ciano-1-(2,2,2-trifluoro-etilcarbamoil)-met-(Z o E)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5E/Z)-ilidenmetil]-amino}-2-(2,2-dimetil-propionilamino)-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-benzamida | $^1$H-RMN (DMSO-d6, 300 MHz) (picos seleccionados) δ = 1.22 (m, 12H); 1.68 (m, 4H); 2.61 (m, 2H); 3.40 (m, 2H); 3.95 (m,2H); 4.23 (m,2H); 7.09 (dd, 1H); 7.77 (d, 1H); 8.11 (s,1H); 8.25 (m,1H); 8.56 (s,1H); 8.67 (m,1H); 10.67(s,1H); 12.12(s,1H). | PM: 635.708<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 636 | **161 / 166** |
| **327** |  <br>(2-dietilamino-etil)-amida del ácido 5-{[2-[1-ciano-1-prop-2-inilcarbamoil-met-(Z o E)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5E/Z)-lidenemetil]-amino}-1H-indol-3-carboxílico | $^1$H-RMN (DMSO-d6, 300 MHz) δ = 0.97 (m,6H); 1.28 (m,3H); 3.07 (s,1H); 3.93 (m,2H); 4.25 (m,2H); 7.15 (dd, 1H); 7.41 (d, 1H); 7.86 (m,1H); 8.05 (m,4H); | PM: 533.654<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 534 | **159 / 166** |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 10.52(d,1H); 11.59(s,1H). | | |
| **328** |  (2-dietilamino-etil)-amida del ácido 5-{[2-[1-ciano-1-(ciclopropilmetil -carbamoil)-met-(Z o E)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5E/Z)-ilidenmetil]-amino}-1H-indol-3-carboxílico | $^1$H-RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 0.26 (m, 2H); 0.57 (m, 2H); 1.10 (m,7H); 1.41 (m,3H); 2.62 (m,4H); 2.72 (m,2H); 3.22 (m,2H); 3.55 (m,2H); 4.40 (m,2H); 6.29 (m,1H); 6.90 (m,1H); 6.98 (dd,1H);7.40 (d, 1H);7.68 (d, 1H);7.80 (s, 1H);7.90 (d, 1H);8.90 (s, 1H);10.66 (d, 1H). | PM: 549.696 MS (ESI) [M+1]$^+$: 550 | **159 / 166** |
| **329** |  (2-dietilamino-etil)-amida del ácido 5-{[2-[1-alilcarbamoil-1-ciano-met-(Z o E)-iliden]-3-etil-4-oxo- | $^1$H-RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) (picos seleccionados) δ = 1.10 (m,6H); 1.42 (m,3H); 2.66 (m,4H); 2.75 (m,2H); 3.56 (m,2H); | PM: 535.67 MS (ESI) [M+1]$^+$: 536 | **159 / 166** |

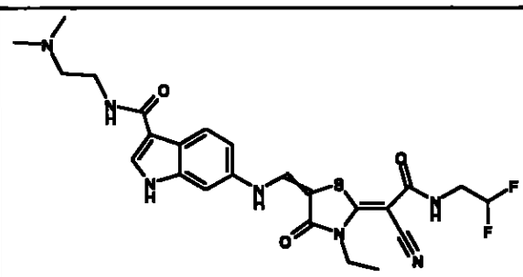
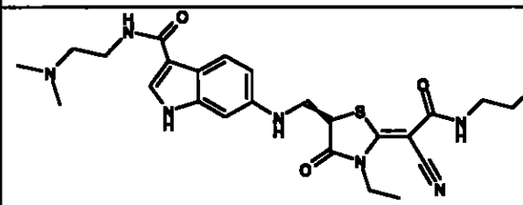
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | tiazolidin-(5E/Z)-ilidenmetil]-amino}-1H-indol-3-carboxílico | 4.0 (m, 2H); 4.40 (m,2H); 5.19 (dd,1H); 5.26 (dd, 1H); 5.90 (m, 1H); 6.28 (m,1H); 6.90 (s,1H); 6.98(dd,1H); 7.40 (d,1H); 7.65 (m,1H); 7.77 (s,1H); 7.88 (m,1H); 9.17 (s,1H); 10.65(s,1H). | | |
| **330** |  (2-dietilamino-etil)-amida del ácido 5-{[2-[1-ciano-1-(2,2,2-trifluoro-etilcarbamoil)-met-(Z o E)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5E/Z)-ilidenmetil]-amino}-1H-indol-3-carboxílico | $^1$H-RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) (picos seleccionados) δ = 1.0 (m, 6H); 1.29 (m,3H); 3.97 (m,2H); 4.25 (m,2H); 7.13 (dd, 1H); 7.42 (d, 1H); 7.85 (m,1H); 8.01 (dd,1H); 8.16 (m,1H); 10.58(s,1H); 11.59(d,1H). | PM: 577.629 MS (ESI) $[M+1]^+$: 578 | **159 / 166** |

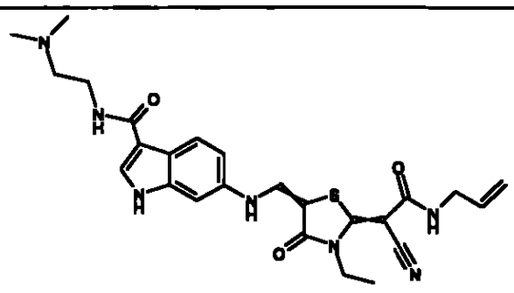
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **331** |  <br>(2-dietilamino-etil)-amida del ácido 5-{[2-[1-ciano-1-propilcarbamoil-met-(Z o E)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5E/Z)-ilidenmetil]-amino}-1H-indol-3-carboxílico | $^1$H-RMN ($CDCl_3$ + DMSO-d6, 300 MHz) δ = 0.88 (m, 3H); 1.01 (m, 6H); 1.35 (m,3H); 1.52 (m,2H); 2.52 (m,4H); 2.60 (m,2H); 3.25 (m,2H); 3.48 (m,2H); 4.31 (m,2H); 6.12 (m,1H); 6.75 (s,1H); 6.88 (dd,1H); 7.31 (d,1H); 7.61 (d,1H); 7.68 (s,1H); 7.80 (d,1H); 10.08(s,1H); 10.60(d,1H). | PM: 537.685<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 538 | **159 / 166** |
| **332** |  <br>(2-dietilamino-etil)-amida del ácido 5-{[2-[1-ciano-1-isopropilcarbamoil -met-(Z o E)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5E/Z)-ilidenmetil]-amino}-1H-indol-3-carboxílico | $^1$H-RMN ($CDCl_3$ and DMSO-d6, 300 MHz) δ = 1.06 (m,6H); 1.18 (m,6H); 1.36 (m,3H); 2.57 (m,4H); 2.69 (m,2H); 3.50 (m,2H); 4.10 (m,1H); 4.31 (m,2H); 5.92 (m,1H); 6.81 (s,1H); | PM: 537.685<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 538 | **159 / 166** |

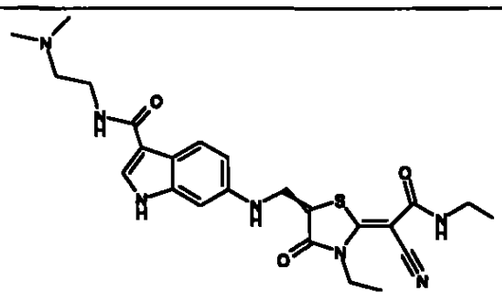
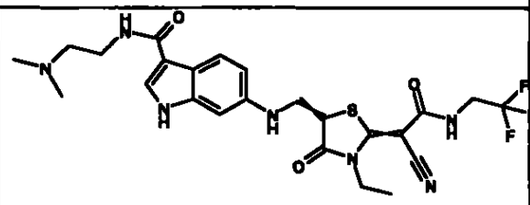
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 6.90(dd,1H); 7.35 (d,1H); 7.72 (s,1H); 7.88 (d,1H); 10.42(s,1H); 10.61(d,1H). | | |
| **333** |  (2-dimetilamino-etil)-amida del ácido 6-{[2-[1-ciano-1-(cianometil-carbamoil)-met-(Z o E)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5E/Z)-ilidenmetil]-amino}-1H-indol-3-carboxílico | $^1$H-RMN (DMSO-d6, 300 MHz) (picos seleccionados) δ = 1.26 (m, 3H); 2.20 (s, 6H); 2.38 (m,2H); 4.14 (d,2H); 4.22 (m,2H); 7.11 (d,1H); 7.30 (s,1H); 7.80 (m,1H); 7.97 (d,1H); 8.08 (d,1H); 8.18 (s,1H); 8.30 (m,1H); 10.50(s,1H); 11.49(s,1H). | PM: 506.588 MS (ESI) [M+1]$^+$: 507 | **160 / 166** |
| **334** |  (2-dimetilamino-etil)-amida del ácido 6-{[2-[1-ciano-1- | $^1$H-RMN (DMSO-d6, 300 MHz) (picos seleccionados) δ = 1.25 (m,3H); 2.20 (s,6H); 2.39 (m,2H); | PM: 505.600 MS (ESI) [M+1]$^+$: 506 | **160 / 166** |

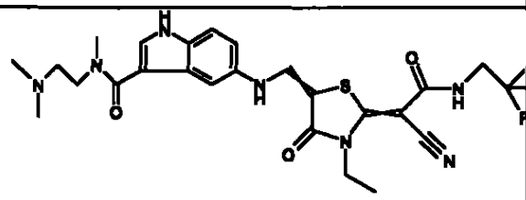
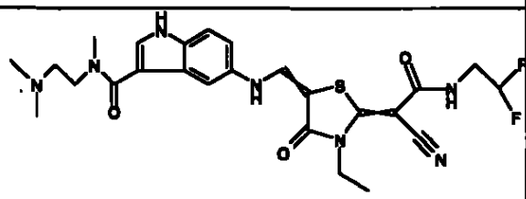
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | prop-2-inilcarbamoil-met-(Z o E)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5E/Z)-lidenemetil]-amino}-1H-indol-3-carboxílico | 2.90 (m,2H); 3.08 (m,1H); 3.92 (m,2H); 4.25 (m,2H); 7.10 (dd, 1H); 7.30 (s, 1H); 7.80 (m,1H); 7.95 (d,1H); 8.05 (m,2H); 8.13 (s,1H); 10.40 (s, broad, 1H); 11.48(s,1H). | | |
| **335** |  (2-dimetilamino-etil)-amida del ácido 6-{[2-[1-ciano-1-(ciclopropilmetil -carbamoil)-met-(Z o E)-iliden]-3-et il-4-oxo-tiazolidin-(5E/Z)-ilidenmetil]-amino}-1H-indol-3-carboxílico | $^1$H-RMN (DMSO-d6, 300 MHz) (picos seleccionados) δ = 0.22 (m,2H); 0.40 (m,2H); 1.02 (m,1H); 1.25 (m,3H); 2.20 (s,6H); 2.39 (m,2H); 3.03 (m,2H); 4.22 (m,2H); 7.11 (d,1H); 7.30 (s,1H); 7.71 (m,1H); 7.80 (m,1H); 7.97 (d,1H); 8.09 (m,2H); 10.48(s,1H); 11.48(s,1H). | PM: 521.642 MS (ESI) [M+1]$^+$: 522 | **160 / 166** |

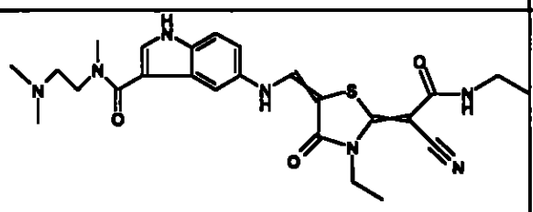
405

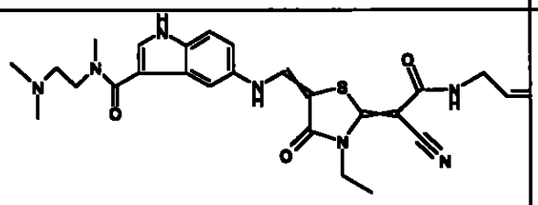
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 336 |  <br>(2-dimetilamino-etil)-amida del ácido 6-{[2-[1-ciano-1-(2,2-difluoro-etilcarbamoil)-met-(Z o E)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5E/Z)-ilidenmetil]-amino}-1H-indol-3-carboxílico | $^1$H-RMN (DMSO-d6, 300 MHz) (picos seleccionados) δ = 1.23 (m, 3H); 2.18 (s, 6H); 2.39 (m,2H); 3.60 (m,2H); 4.25 (m,2H); 6.08(tt,1H); 7.11(dd,1H); 7.31(s, 1H); 7.80 (m,1H); 7.95 (m,2H); 8.09 (d,1H); 8.12 (s,1H); 10.48 (s, 1H); 11.48 (s, 1H). | PM: 531.585<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 532 | 160 / 166 |
| 337 |  <br>(2-dimetilamino-etil)-amida del ácido 6-{[2-[1-ciano-1-(2-fluoro-etilcarbamoil)-met-(Z o E)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5E/Z)-ilidenmetil]-amino}-1H-indol-3-carboxílico | $^1$H-RMN (DMSO-d6, 300 MHz) (picos seleccionados) δ = 1.25 (m, 3H); 2.19 (s, 6H); 2.40 (m,2H); 3.50 (dq, 2H); 4.25 (m, 2H); 4.40 (m,1H); | PM: 513.595<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 514 | 160 / 166 |

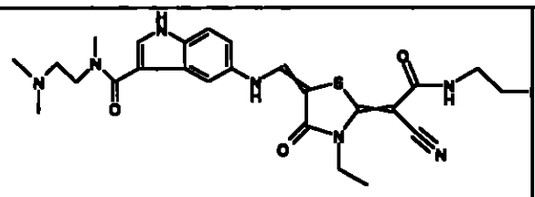
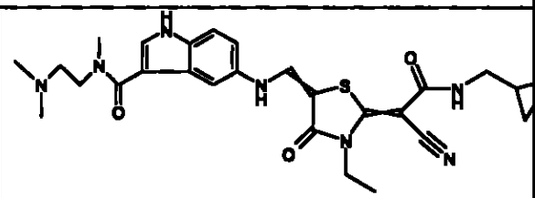
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 4.58 (m,1H); 7.10 (dd,1H); 7.30 (s,1H); 7.79 (m,1H); 7.95 (d,1H); 8.05 (d, 1H); 8.12 (s, 1H); 10.41(s,1H); 11.49(s,1H). | | |
| **338** |  (2-dimetilamino-etil)-amida del ácido 6-{[2-[1-alilcarbamoil-1-ciano-met-(Z o E)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5E/Z)-ilidenmetil]-amino}-1H-indol-3-carboxílico | $^1$H-RMN (DMSO-d6, 300 MHz) (picos seleccionados) δ = 1.25 (m,3H); 2.18 (s,6H); 2.39 (m,2H); 3.80 (m,2H); 4.25 (m,2H); 5.08 (dd, 1H); 5.12 (dd, 1H); 5.81 (m,1H); 7.10 (dd, 1H); 7.30 (s, 1H); 7.80 (m,1H); 7.95 (d,1H); 8.08 (d,1H); 8.10 (s,1H); 10.38(s,1H); 11.48(s,1H). | PM: 507.616 MS (ESI) [M+1]$^+$: 508 | **160 / 166** |

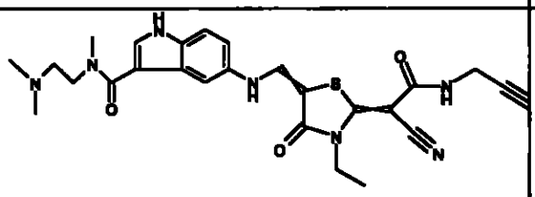
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **339** |  <br>(2-dimetilamino-etil)-amida del ácido 6-{[2-[1-ciano-1-etilcarbamoil-met-(Z o E)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5E/Z)-ilidenmetil]-amino}-1H-indol-3-carboxílico | $^1$H-RMN (DMSO-d6, 300 MHz) (picos seleccionados) δ = 1.05 (m,3H); 1.25 (m,3H); 2.20 (s,6H); 2.40 (m,2H); 3.20 (m,2H); 4.22 (m,2H); 7.11 (dd, 1H); 7.30 (s, 1H);7.67 (m,1H); 7.80 (m, 1H); 7.93 (d,1H); 8.06 (d,1H); 8.12 (s,1H); 10.48(d,1H); 11.48(s,1H). | PM: 495.605<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 496 | **160 / 166** |
| **340** |  <br>(2-dimetilamino-etil)-amida del ácido 6-{[2-[1-ciano-1-(2,2,2-trifluoro-etilcarbamoil)-met-(Z o E)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5E/Z)-ilidenmetil]-amino}-1H-indol-3-carboxílico | $^1$H-RMN (DMSO-d6, 300 MHz) (picos seleccionados) δ = 1.25 (m,3H); 2.19 (s,6H); 2.40 (m,2H); 3.96 (m,2H); 4.25 (m,2H); 7.12 (dd, 1H); 7.33 (s, 1H); | PM: 549.575<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 550 | **160 / 166** |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 7.80 (m,1H); 7.97 (d,1H); 8.08 (d,1H); 8.16 (m,2H); 10.49(s,1H); 11.49(s,1H). | | |
| **341** |  (2-dimetilamino-etil)-metil-amida del ácido 5-{[2-[1-ciano-1-(2,2,2-trifluoro-etilcarbamoil)-met-(Z o E)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5E/Z)-ilidenmetil]-amino}-1H-indol-3-carboxílico | $^1$H-RMN (DMSO-d6, 300 MHz) δ = 1.25 (m, 3H); 2.18 (s, 6H); 2.48 (m,2H); 3.11 (s,3H); 3.60 (m,2H); 3.95 (m,2H); 4.26 (m,2H); 7.14 (dd, 1H); 7.41 (d, 1H); 7.70 (s,1H); 7.78 (d,1H); 8.12 (m,2H); 10.50(s,1H); 11.60(s,1H). | PM: 563.602 MS (ESI) [M+1]$^+$: 564 | **158 / 166** |
| **342** |  (2-dimetilamino-etil)-metil-amida del ácido 5-{[2-[1-ciano-1-(2,2-difluoro-etilcarbamoil)-met-(Z o E)-iliden]-3-etil-4-oxo- | $^1$H-RMN (DMSO-d6, 300 MHz) δ = 1.24 (m, 3H); 2.18 (s, 6H); 2.48 (m, 2H); 3.12 (s, 3H); 3.57 (m, 4H); 4.22 | PM: 545.612 MS (ESI) [M+1]$^+$: 546 | **158 / 166** |

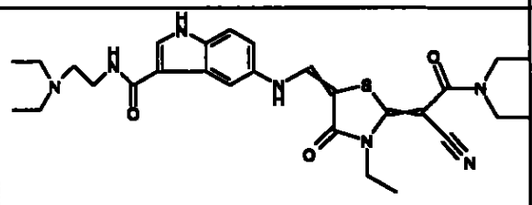
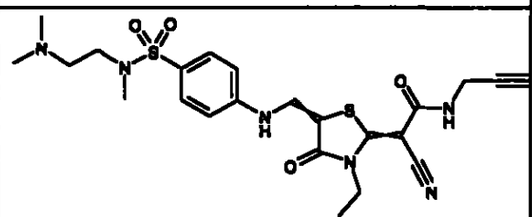
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | tiazolidin-(5E/Z)-ilidenmetil]-amino}-1H-indol-3-carboxílico | (m, 2H); 6.08 (tt, 1H); 7.11 (dd, 1H); 7.40 (d, 1H); 7.61 (s, 1H); 7.71 (s, 1H); 7.79 (m, 1H); 8.11 (s, 1H); 10.0 (s, broad, 1H); 11.58 (s, 1H). | | |
| **343** |  (2-dimetilamino-etil)-metil-amida del ácido 5-{[2-[1-ciano-1-etilcarbamoil-met-(Z o E)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5E/Z)-ilidenmetil]-amino}-1H-indol-3-carboxílico | $^1$H-RMN (DMSO-d6, 300 MHz) δ = 1.07 (m, 3H); 1.29 (m, 3H); 2.18 (s, 6H); 2.45 (m, 2H); 3.11 (s, 3H); 3.21 (m, 2H); 3.60 (m, 2H); 4.22 (m, 2H); 7.15 (dd, 1H); 7.42 (d, 1H); 7.62 (m, 1H); 7.69 (s, 1H); | PM: 509.631<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 510 | **158 / 166** |

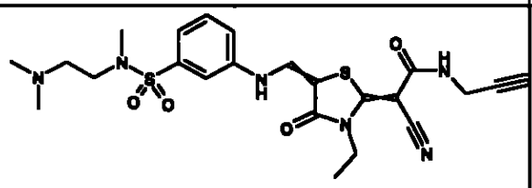
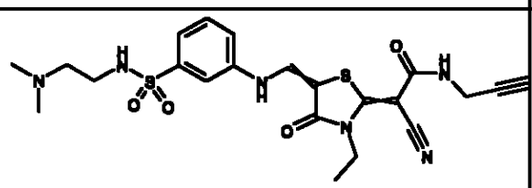
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 7.75 (d, 1H); 8.05 (d, 1H); 10.40 (d, 1H); 11.60 (d, 1H). | | |
| **344** |  (2-dimetilamino-etil)-metil-amida del ácido 5-{[2-[1-alilcarbamoil-1-ciano-met-(Z o E)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5E/Z)-ilidenmetil]-amino}-1H-indol-3-carboxílico | $^1$H-RMN (DMSO-d6, 300 MHz) δ = 1.25 (m, 3H); 2.17 (s, 6H); 2.42 (m, 2H); 3.11 (s, 3H); 3.58 (m, 2H); 3.79 (m, 2H); 4.26 (m, 2H); 5.06 (dd, 1H); 5.12 (dd, 1H); 5.88 (m, 1H); 7.13 (dd, 1H); 7.41 (d, 1H); 7.69 (s, 1H); 7.73 (d, 1H); 7.80 (m, 1H); 8.06 (s, 1H); 10.39 (s, 1H); 11.60 (s, 1H). | PM: 521.642<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 522 | **158 / 166** |

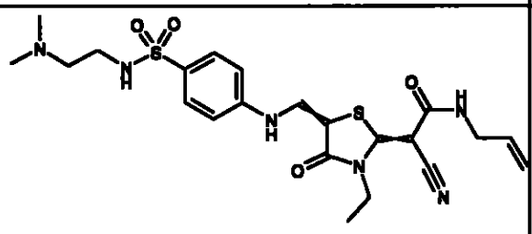
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **345** |  <br>(2-dimetilamino-etil)-metil-amida del ácido 5-{[2-[1-ciano-1-(2-fluoro-etilcarbamoil)-met-(Z o E)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5E/Z)-ilidenmetil]-amino}-1H-indol-3-carboxílico | $^1$H-RMN (DMSO-d6, 300 MHz) (picos seleccionados) δ = 1.26 (m, 3H); 2.18 (s, 6H); 3.11 (s, 3H); 3.49 (dd, 2H); 3.60 (m, 2H); 4.24 (m, 2H); 4.50 (dt, 2H); 7.18 (dd, 1H); 7.41 (d, 1H); 7.69 (s, 1H); 7.77 (d, 1H); 8.08 (d, 1H); 10.47 (d, 1H); 11.60 (s, 1H). | PM: 527.622<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 528 | **158 / 166** |
| **346** |  <br>(2-dimetilamino-etil)-metil-amida del ácido 5-{[2-[1-ciano-1-(ciclopropilmetil | $^1$H-RMN (DMSO-d6, 300 MHz) δ = 0.21 (m, 2H); 0.40 (m, 2H); 1.02 (m, 1H); 1.25 (m, 3H); | PM: 535.669<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 536 | **158 / 166** |

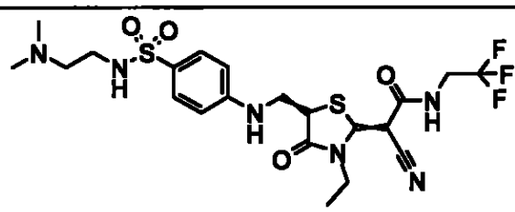
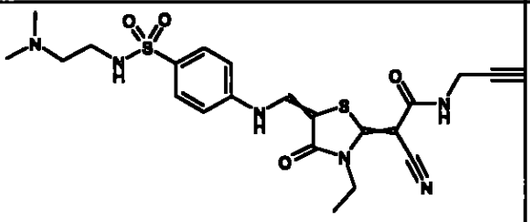
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | -carbamoil)-met-(Z o E)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5E/Z)-ilidenmetil]-amino}-1H-indol-3-carboxílico | 2.16 (s, 6H); 2.48 (m, 2H); 3.07 (m,2H); 3.10 (s, 3H); 3.60 (m,2H); 4.27 (m, 2H); 7.12 (dd, 1H); 7.42 (d, 1H); 7.70 (s,1H); 7.78 (d,1H); 8.05 (s,1H); 10.40(s,1H); 11.60(s,1H). | | |
| 347 |  (2-dimetilamino-etil)-metil-amida del ácido 5-{[2-[1-ciano-1-prop-2-inilcarbamoil-met-(Z o E)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5E/Z)-ilidenmetil]-amino}-1H-indol-3-carboxílico | $^1$H-RMN (DMSO-d6, 300 MHz) δ = 1.22 (m,3H); 2.15 (s,6H); 2.47 (m,2H); 3.08 (m,1H); 3.12 (s,3H); 3.58 (m,2H); 3.92 (m,2H); 4.22 (m,2H); 7.11 (dd, 1H); 7.41 (d, 1H); 7.69 (s,1H); 7.75 (s,1H); 8.0 (s, 1H); 8.08 (s,1H); 10.40(s,broad, 1H); | PM: 519.627<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 520 | 158 / 166 |

413

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 11.58(s,1H). | | |
| 348 |  (2-dimetilamino-etil)-amida del ácido 5-{[2-[1-ciano-2-morfolin-4-il-2-oxo-et-(Z o E)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5E/Z)-ilidenmetil]-amino}-1H-indol-3-carboxílico | $^1$H-RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 1.09 (m, 6H); 1.42 (m, 3H); 2.68 (m,4H); 2.75 (m,3H); 3.59 (m,2H); 3.70 (m,4H); 7.76 (m,4H); 4.40 (m,2H); 6.94 (m,2H); 7.48 (d,1H); 7.61 (d,1H); 7.78 (s,1H); 7.88 (d,1H); 9.32 (s,1H); 10.63(d,1H). | PM: 565.695 MS (ESI) [M+1]$^+$: 566 | 159 / 166 |
| 349 |  2-ciano-2-[5-[1-{4-[(2-dimetilamino-etil)-metil-sulfamoil]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2Z o E)-iliden]-N-prop-2-inil-acetamida | $^1$H-RMN (DMSO-d6, 300 MHz) (picos seleccionados) δ = 1.28 (m, 3H); 2.12 (s, 6H); 2.40 (m,2H); 2.69 (s,3H); 3.02 (m,2H); 3.09 (m,1H); 3.93 (m,2H); 4.24 (m,2H); 7.50 (d,2H); 7.71 | PM: 516.644 MS (ESI) [M+1]$^+$: 517 | 156 / 166 |

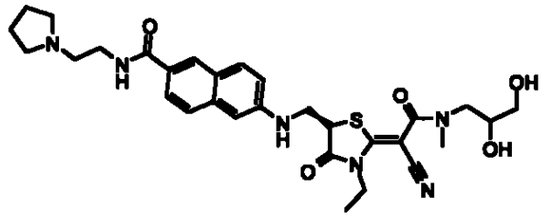
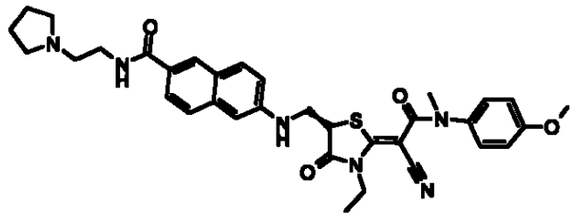
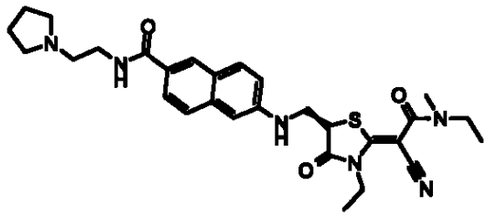
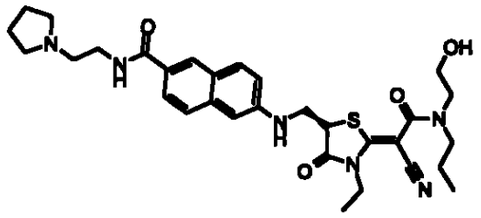
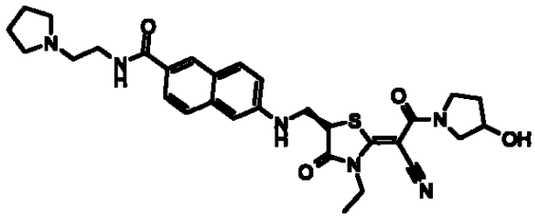
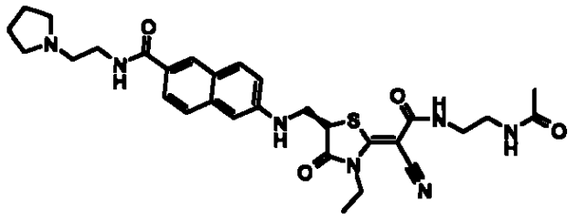
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | (d,2H); 8.19 (s,1H); 10.58(s,1H). | | |
| 350 |  2-ciano-2-[5-[1-{3-[(2-dimetilamino-etil)-metil-sulfamoil]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2Z o E)-iliden]-N-prop-2-inil-acetamida | $^1$H-RMN (DMSO-d6, 300 MHz) (picos seleccionados) δ = 1.24 (m, 3H); 2.19 (s, 6H); 2.42 (m, 2H); 2.72 (s, 3H); 3.08 (m, 2H); 3.92 (m, 2H); 4.23 (m, 2H); 7.42 (d, 1H); 7.60 (m, 1H); 7.68 (m, 2H); 8.19 (m, 2H); 10.50 (s, 1H). | PM: 516.644 MS (ESI) [M+1]$^+$: 517 | 164 / 166 |
| 351 |  2-ciano-2-[5-[1-[3-(2-dimetilamino -etilsulfamoil)-fenilamino]- | $^1$H-RMN (DMSO-d6, 300 MHz) (picos seleccionados) δ = 1.24 (m, 3H); 2.06 (s, 6H); 2.27 | PM: 502.617 MS (ESI) [M+1]$^+$: 503 | 165 / 166 |

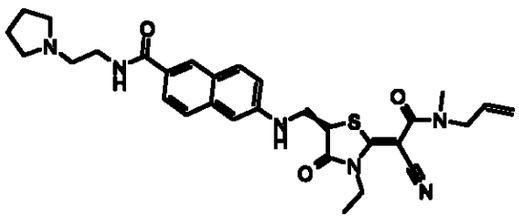
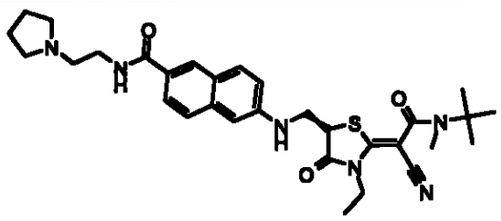
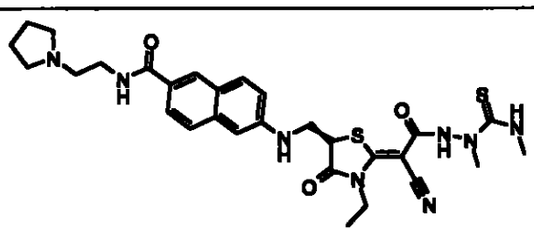
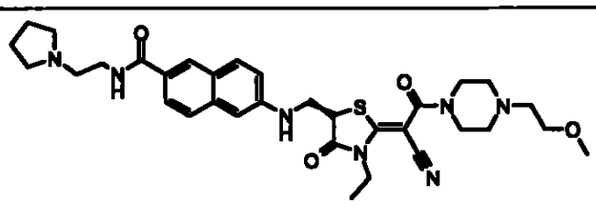
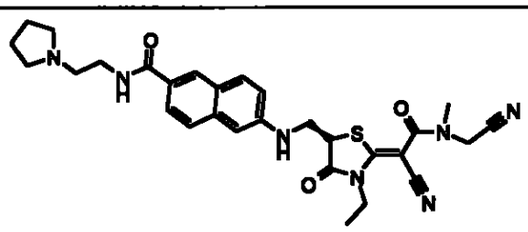
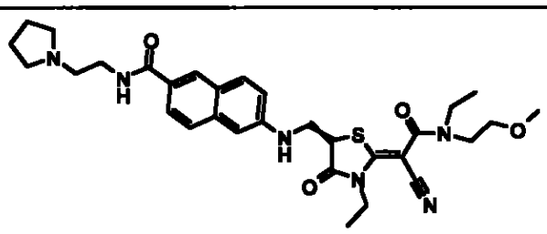
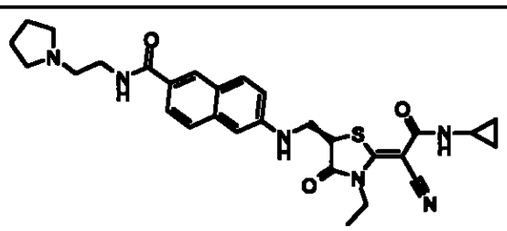
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2Z o E)-iliden]-N-prop-2-inil-acetamida | (m, 2H); 2.82 (m, 2H); 2.91 (s, 3H); 3.08 (m, 1H); 3.92 (m, 2H); 4.22 (m, 2H); 7.44 (m,1H); 7.54 (m,2H); 7.71 (s,1H); 8.16 (m,2H); 10.55(s,1H). | | |
| **352** |  N-alil-2-ciano-2-[5-[1-[4-(2-dimetHilamino-etilsulfamoil)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2Z o E)-iliden]-acetamida | $^1$H-RMN (DMSO-d6, 300 MHz) (picos seleccionados) δ = 1.28 (m, 3H); 2.08 (s, 6H); 2.25 (m, 2H); 2.80 (m, 2H); 3.80 (m, 2H); 4.22 (m, 2H); 5.05 (dd, 1H); 5.13 (dd, 1H); 5.82 (m,1H); 7.41 (s,1H); 7.46 (d,2H); 7.73 (d,2H); 7.92 | PM: 504.633 MS (ESI) [M+1]$^+$: 505 | **163 / 166** |

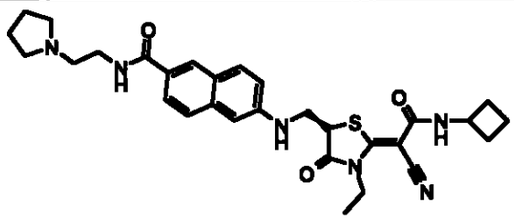
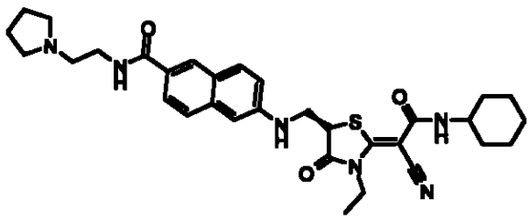
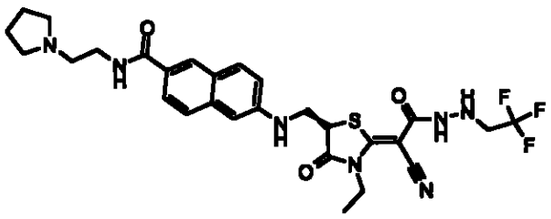
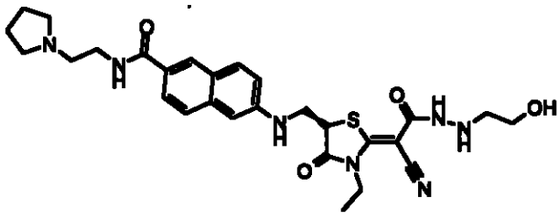
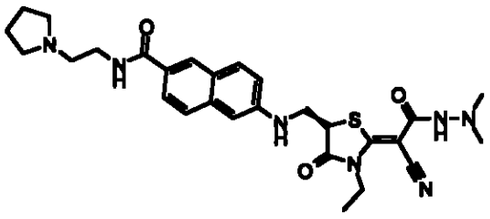
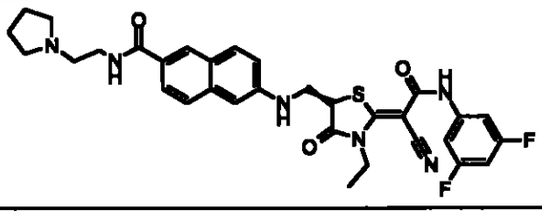
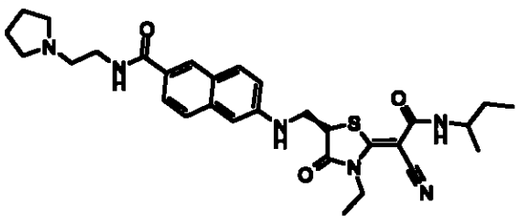
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | (m,1H); 8.17 (m,1H); 10.50(d,1H). | | |
| **353** |  <br>2-ciano-2-[5-[1-[4-(2-dimetilamino-etilsulfamoil)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2Z o E)-iliden]-N-(2,2,2-trifluoro-o-etil)-acetamida | $^1$H-RMN (DMSO-d6, 300 MHz) (picos seleccionados) δ = 1.28 (m, 3H); 2.07 (s, 6H); 2.25 (m,2H); 2.80 (m,2H); 3.96 (m,2H); 4.25 (m,2H); 7.41 (s,1H); 7.48 (d,2H); 7.73 (d,2H); 8.20 (s,1H); 8.29 (m,1H); 10.59(s,1H). | PM: 546.592<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 547 | **163 / 166** |
| **354** |  <br>2-ciano-2-[5-[1-[4-(2-dimetilamino-etilsulfamoil)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2Z o E)-iliden]-N-prop-2-inil-acetamida | $^1$H-RMN (DMSO-d6, 300 MHz) (picos seleccionados) δ = 1.26 (m, 3H); 2.08 (s, 6H); 2.28 (m,2H); 2.80 (m, 2H); 3.08 (m,1H); 3.93 (m, 2H); 4.22 | PM: 502.617<br>MS (ESI) [M+1]$^+$: 503 | **163 / 166** |

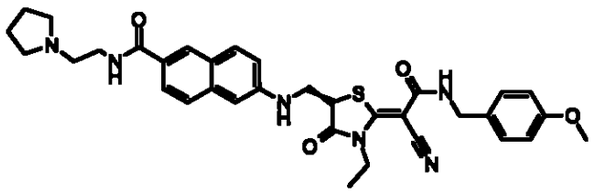
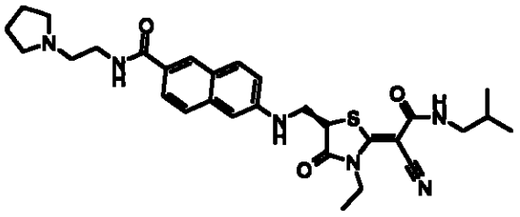
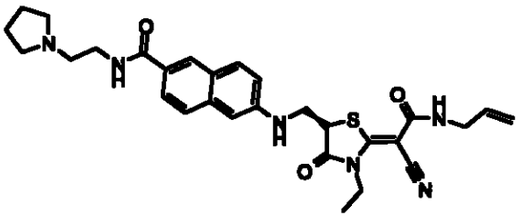
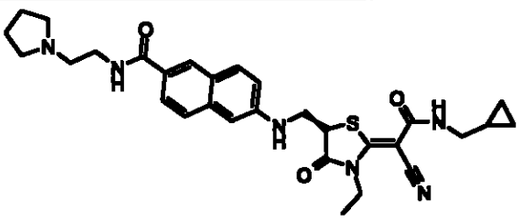
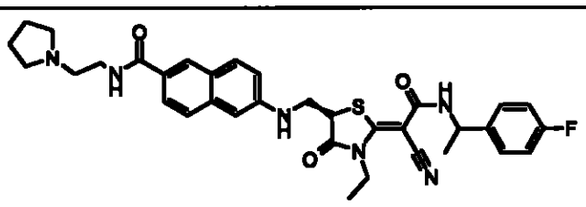
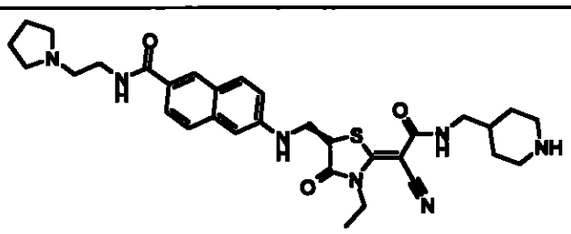
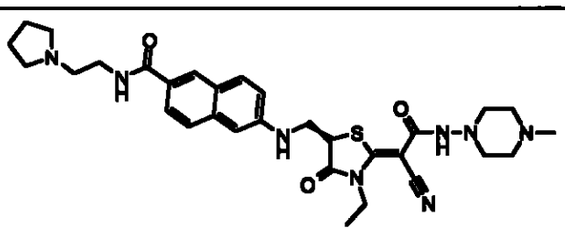
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | (m,2H); 7.41 (s, 1H); 7.47 (d,2H); 7.72 (d,2H); 8.18 (m,2H); 10.52(s,1H). | | |

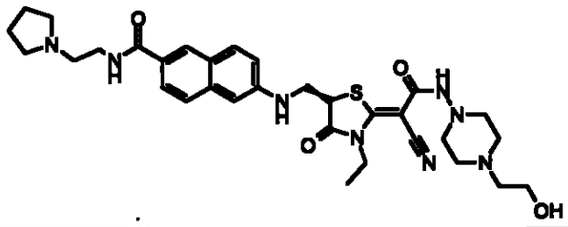
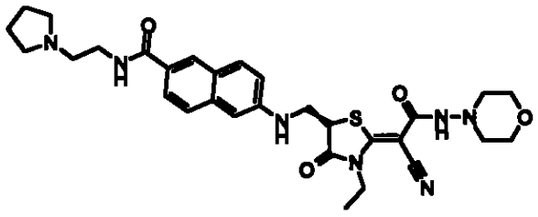
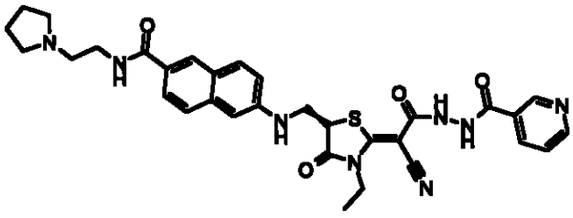
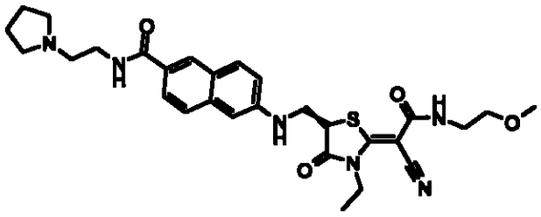
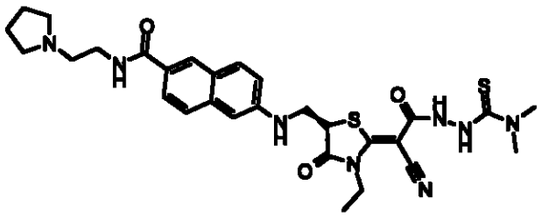
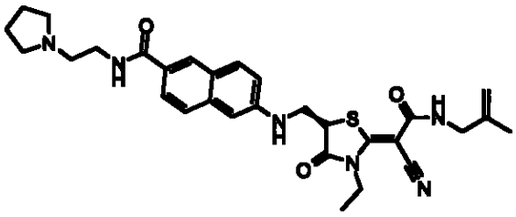
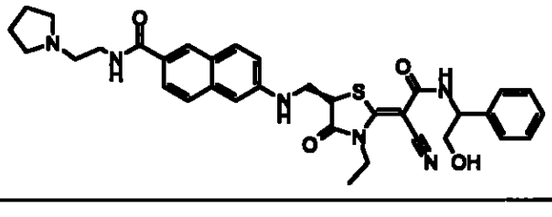
De modo análogo a la síntesis del Ejemplo **166** también pueden prepararse los siguientes compuestos:

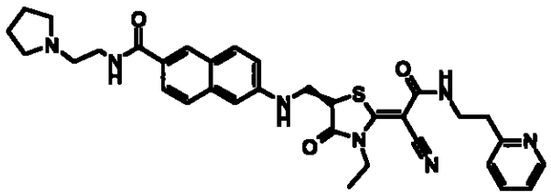
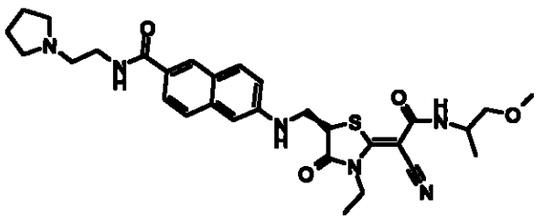
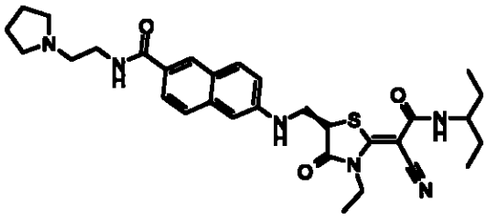
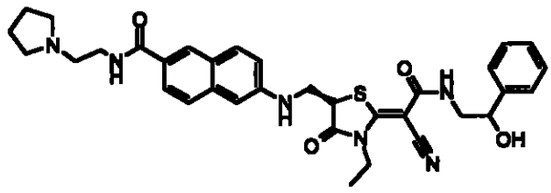
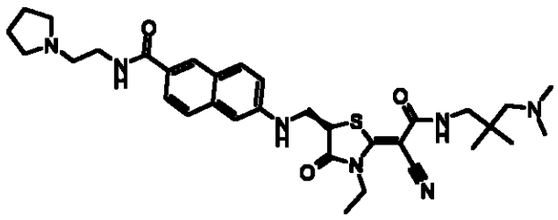
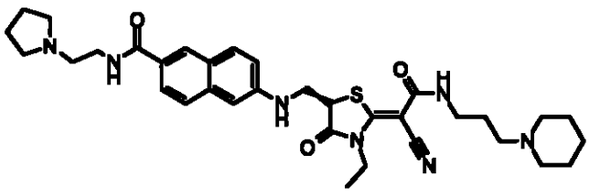
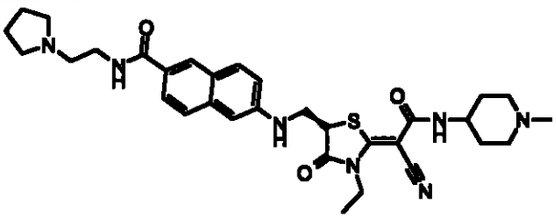
| Ejemplo | Estructura |
|---|---|
| **603** |  |
| **604** |  |
| **605** |  |
| **606** |  |
| **607** |  |
| **608** |  |

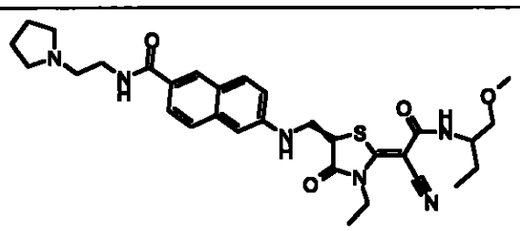
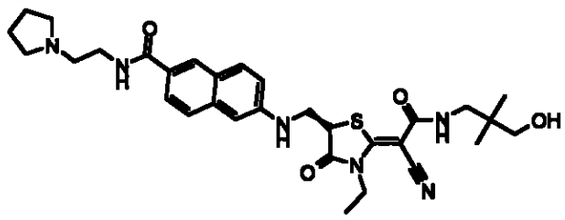
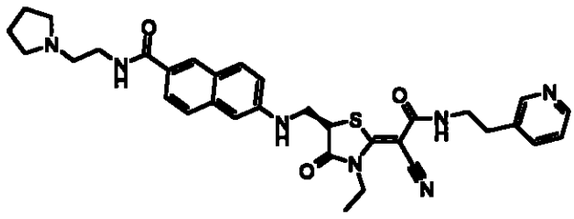
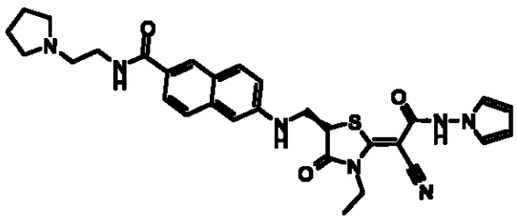
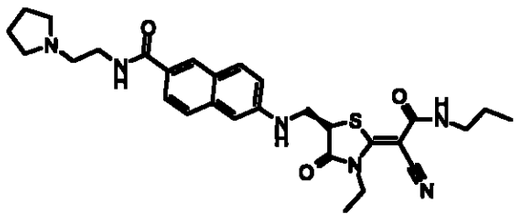
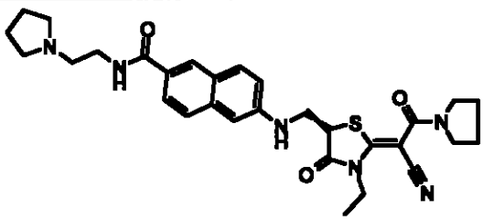
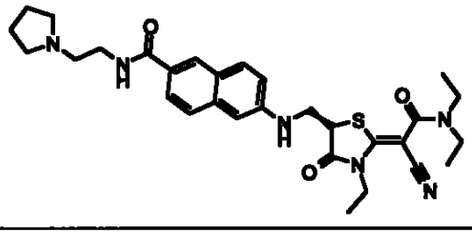
| | |
|---|---|
| 609 |  |
| 610 |  |
| 611 |  |
| 612 |  |
| 613 |  |
| 614 |  |
| 615 |  |

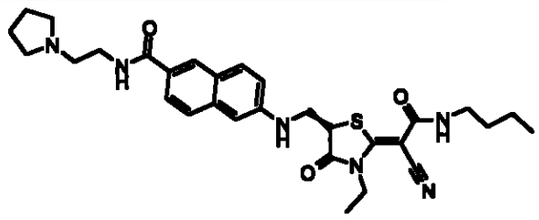
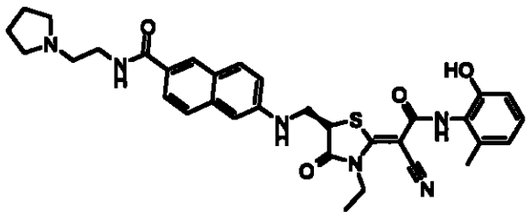
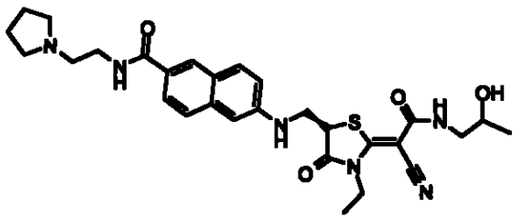
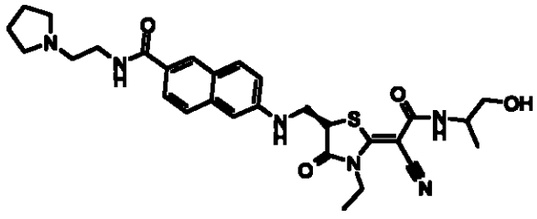
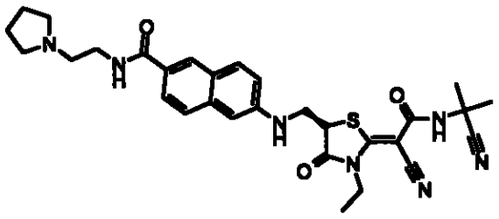
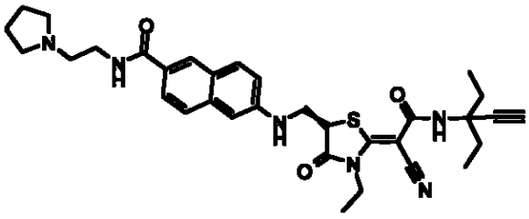
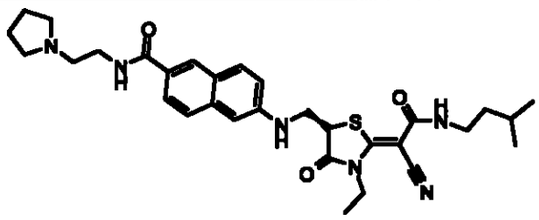
| | |
|---|---|
| 616 |  |
| 617 |  |
| 618 |  |
| 619 |  |
| 620 |  |
| 621 |  |
| 622 |  |

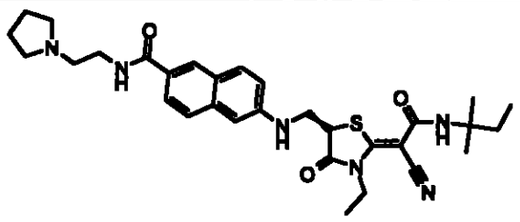
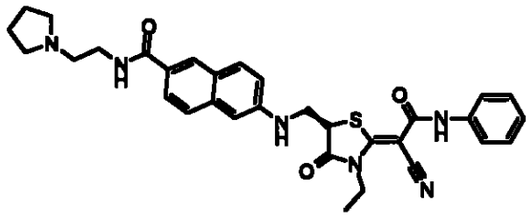
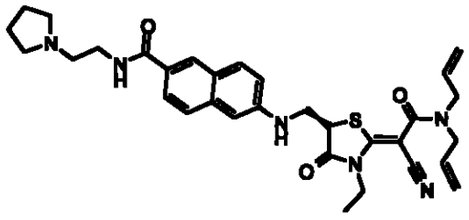
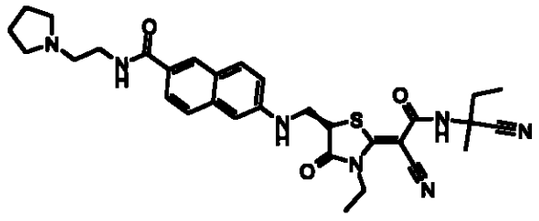
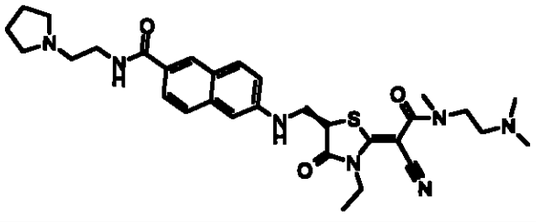
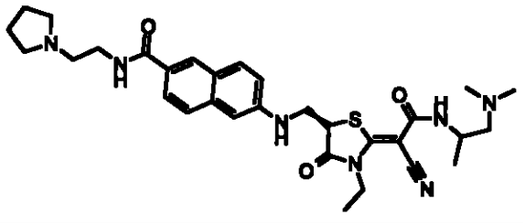
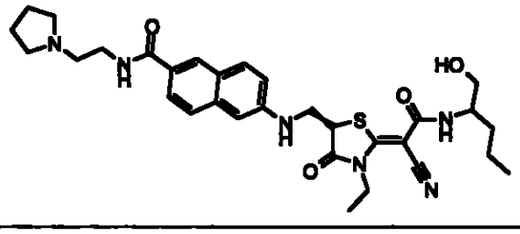
| | |
|---|---|
| 623 |  |
| 624 |  |
| 625 |  |
| 626 |  |
| 627 |  |
| 628 |  |
| 629 |  |

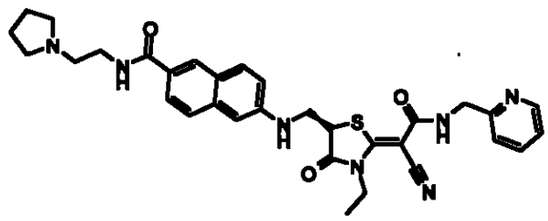
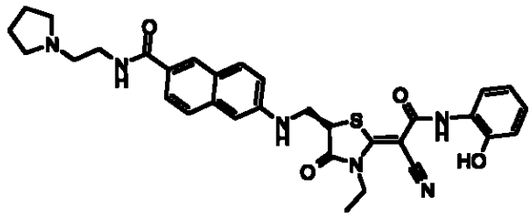
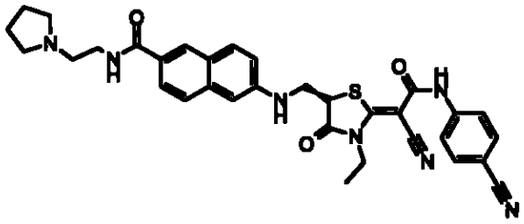
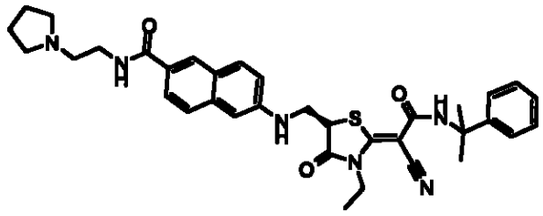
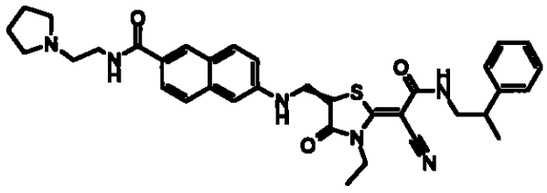
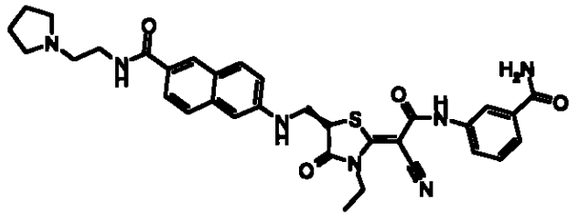
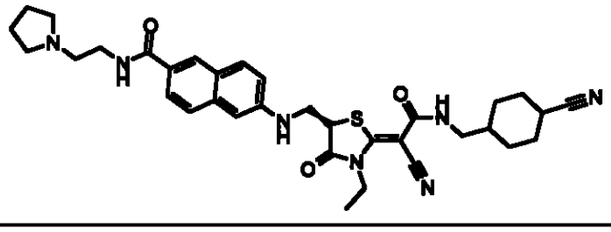
| | |
|---|---|
| 630 |  |
| 631 |  |
| 632 |  |
| 633 |  |
| 634 |  |
| 635 |  |
| 636 |  |

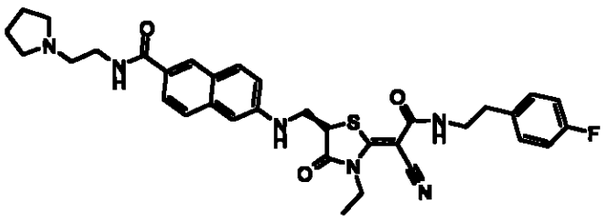
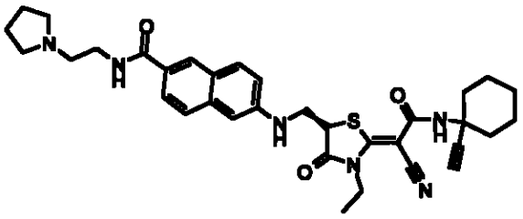
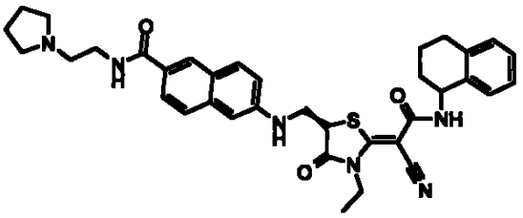
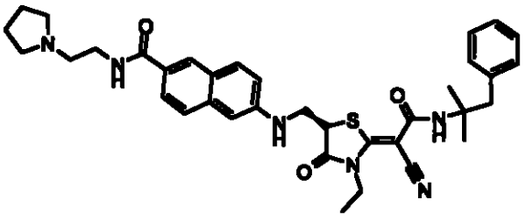
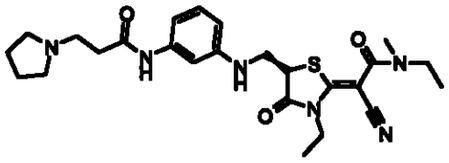
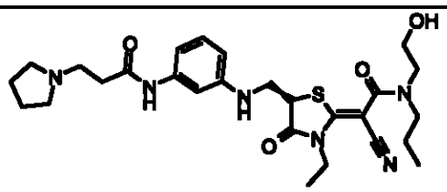
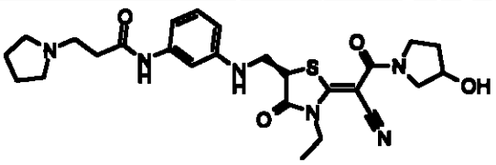
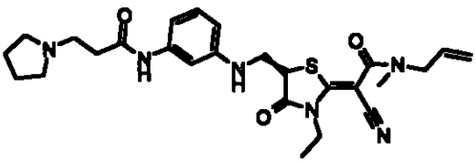
| | |
|---|---|
| 637 |  |
| 638 |  |
| 639 |  |
| 640 |  |
| 641 |  |
| 642 |  |
| 643 |  |

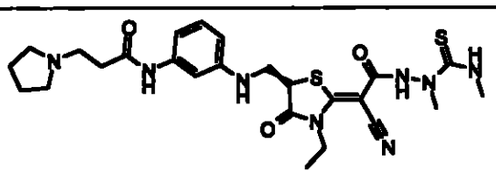
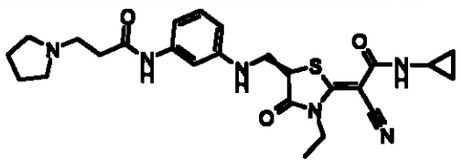
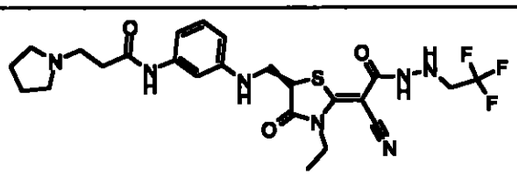
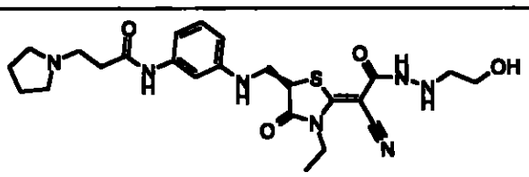
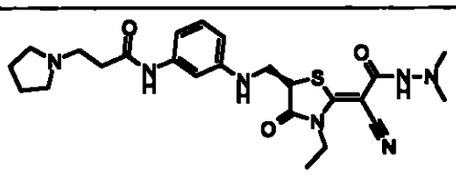
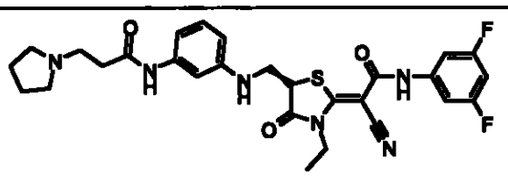
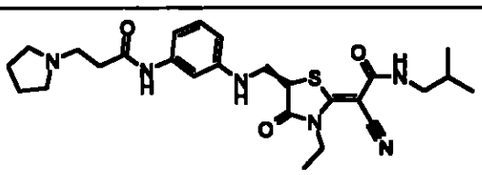
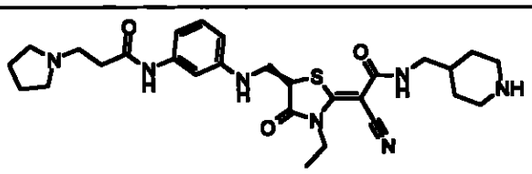
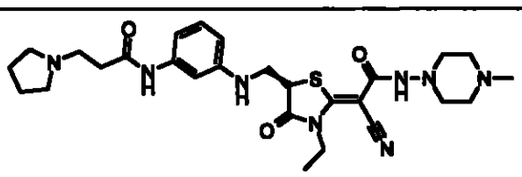
| | |
|---|---|
| 644 |  |
| 645 |  |
| 646 |  |
| 647 |  |
| 648 |  |
| 649 |  |
| 650 |  |

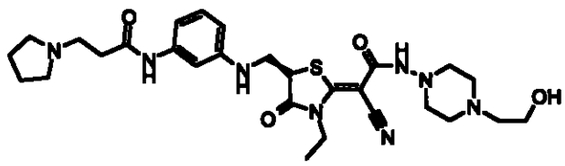
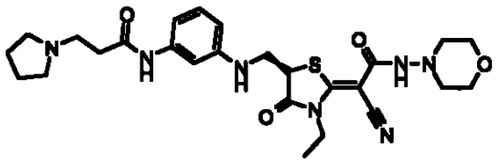
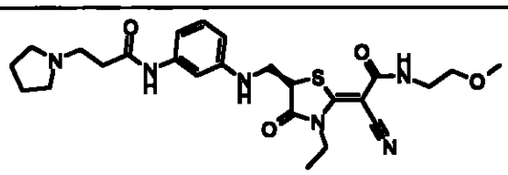
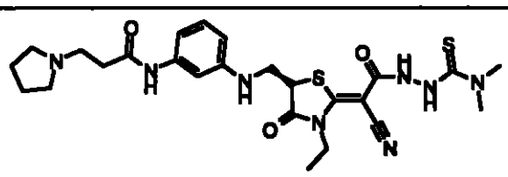
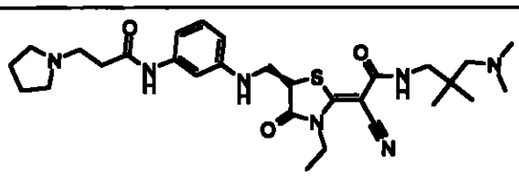
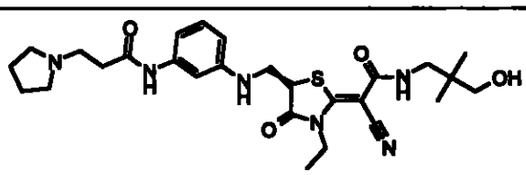
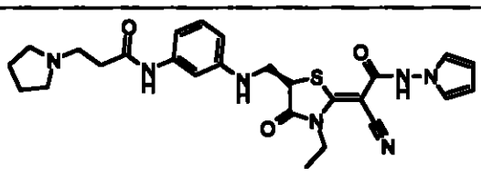
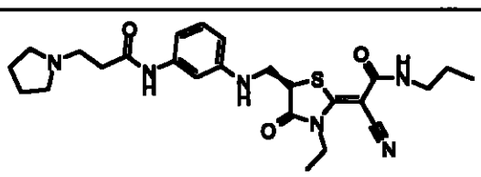
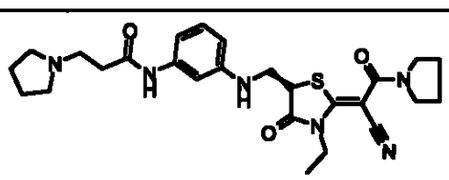
| | |
|---|---|
| 651 |  |
| 652 |  |
| 653 |  |
| 654 |  |
| 655 |  |
| 656 |  |
| 657 |  |

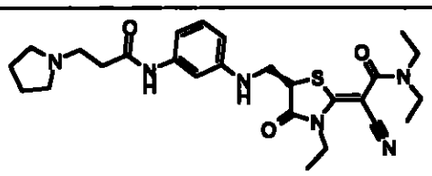
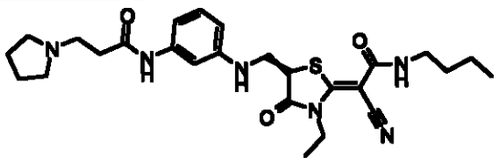
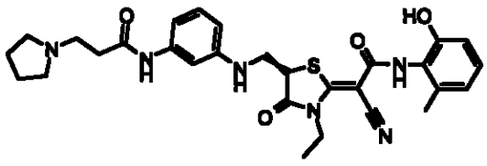
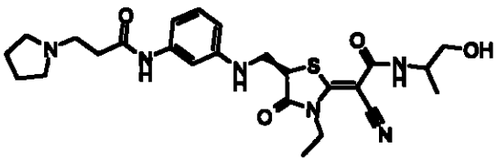
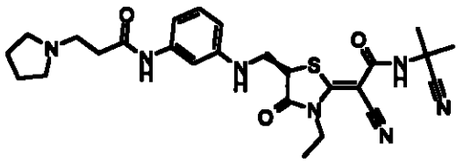
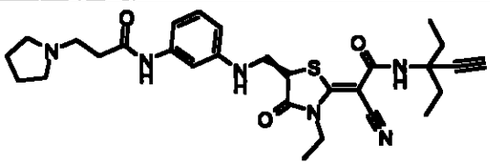
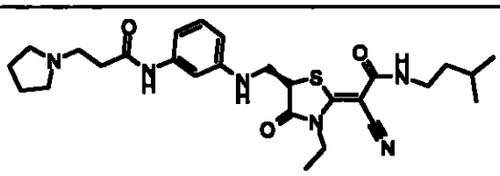
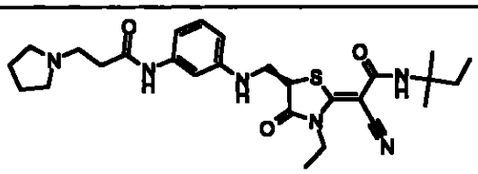
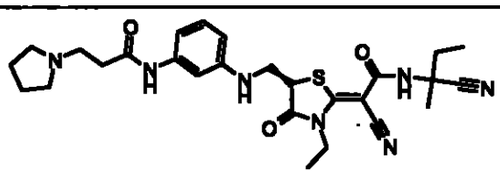
| | |
|---|---|
| 658 |  |
| 659 |  |
| 660 |  |
| 661 |  |
| 662 |  |
| 663 |  |
| 664 |  |

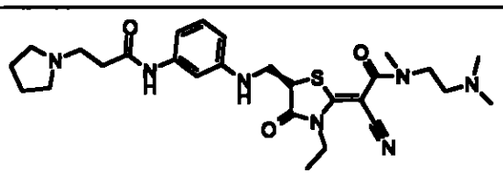
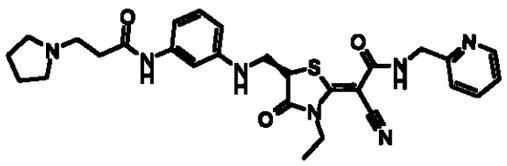
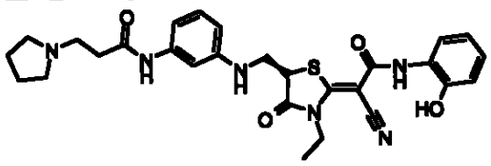
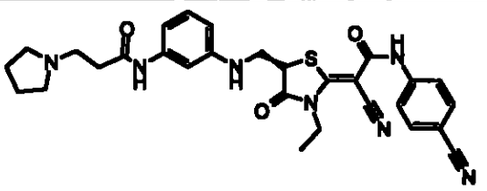
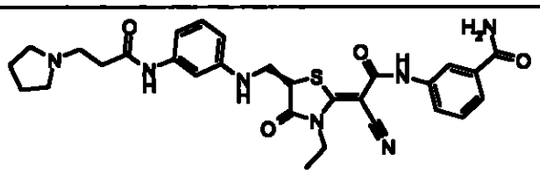
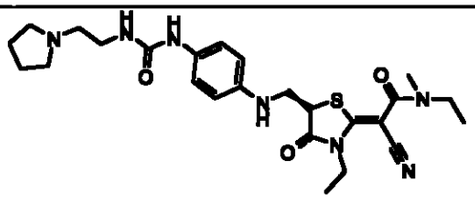
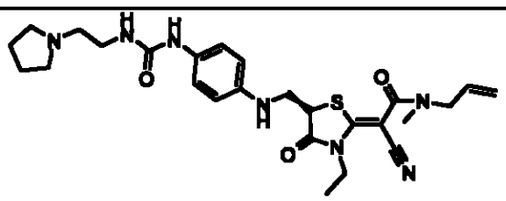
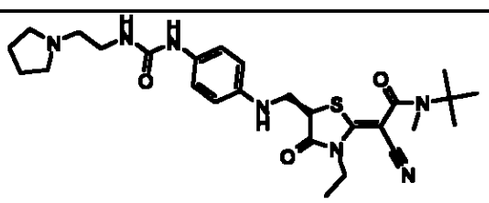
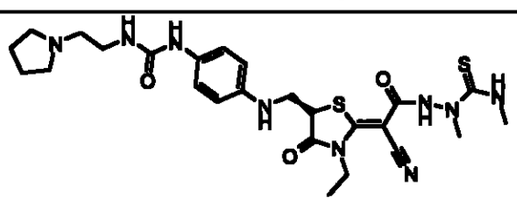
| | |
|---|---|
| 665 |  |
| 666 |  |
| 667 |  |
| 668 |  |
| 669 |  |
| 670 |  |
| 671 |  |

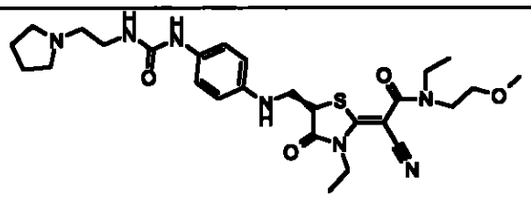
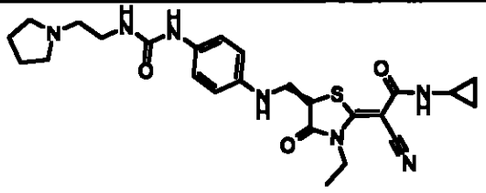
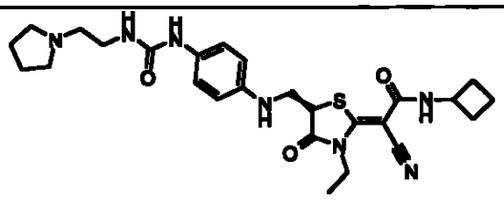
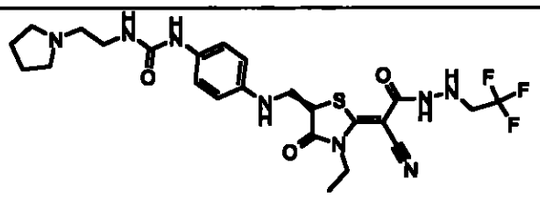
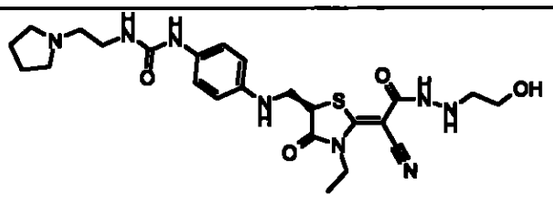
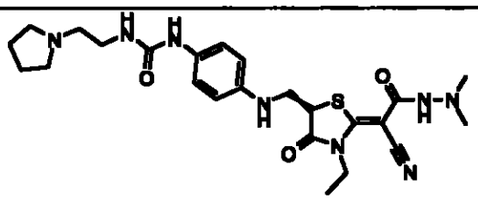
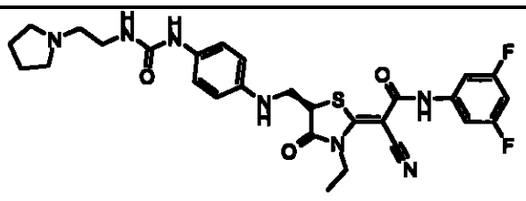
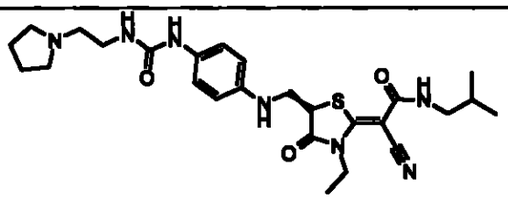
| | |
|---|---|
| 672 |  |
| 673 |  |
| 674 |  |
| 675 |  |
| 676 |  |
| 677 |  |
| 678 |  |
| 679 |  |

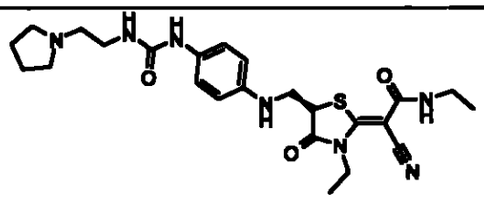
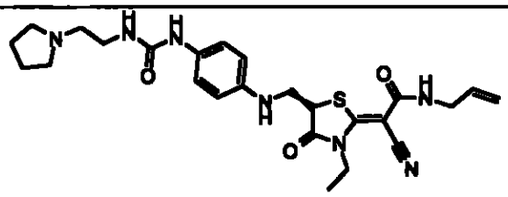
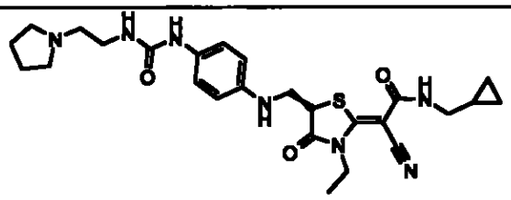
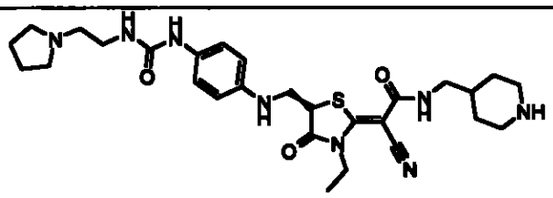
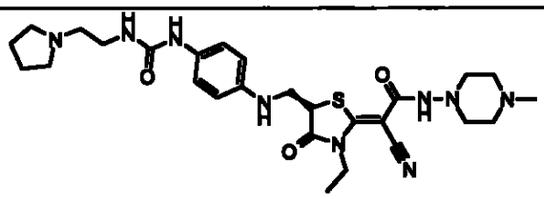
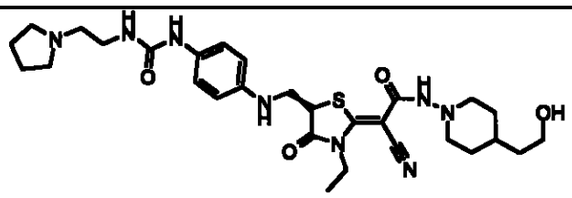
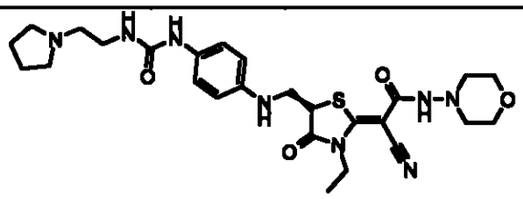
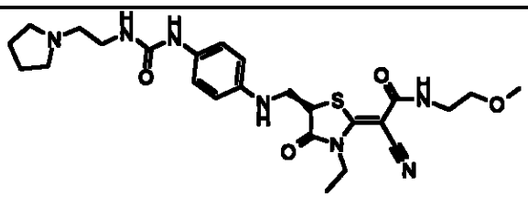
| | |
|---|---|
| 680 |  |
| 681 |  |
| 682 |  |
| 683 |  |
| 684 |  |
| 685 |  |
| 686 |  |
| 687 |  |
| 688 |  |

| | |
|---|---|
| 689 |  |
| 690 |  |
| 691 |  |
| 692 |  |
| 693 |  |
| 694 |  |
| 695 |  |
| 696 |  |
| 697 |  |

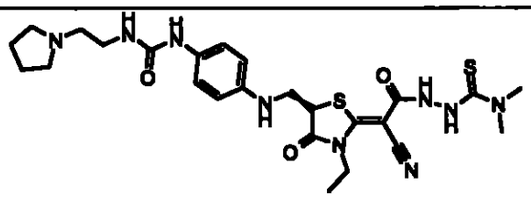
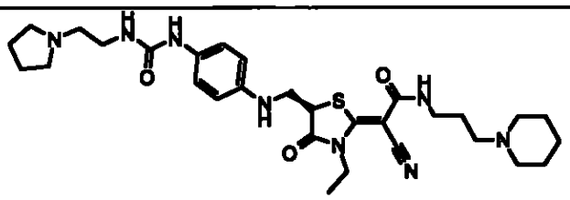
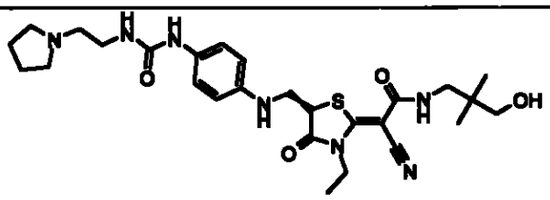
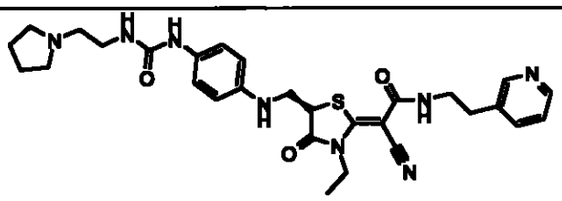
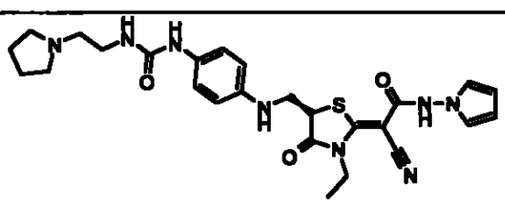
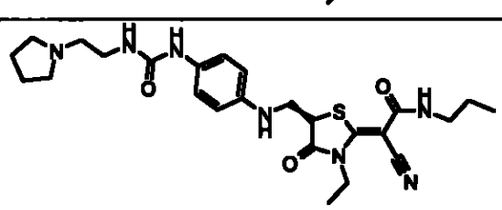
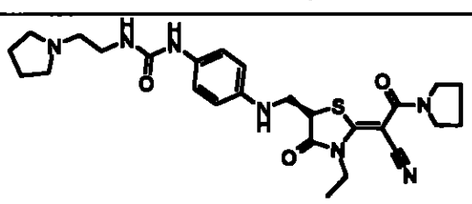
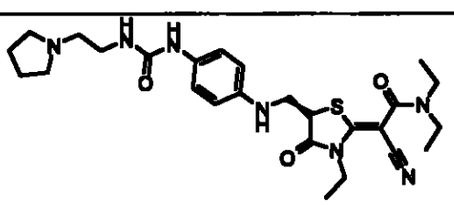
| | |
|---|---|
| 698 |  |
| 699 |  |
| 700 |  |
| 701 |  |
| 702 |  |
| 703 |  |
| 704 |  |
| 705 |  |
| 706 |  |

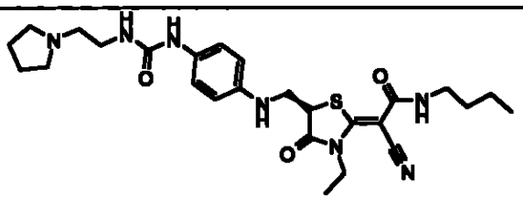
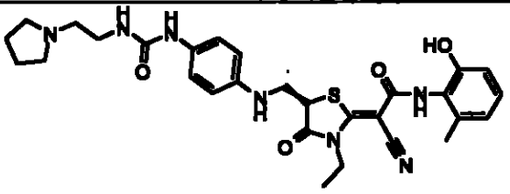
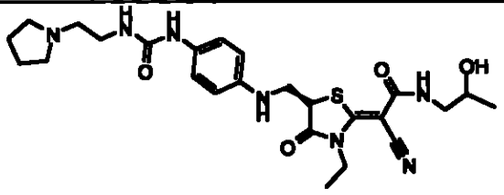
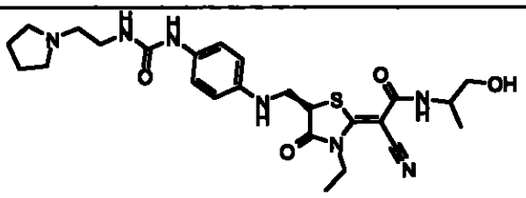
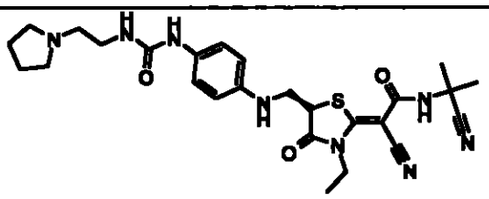
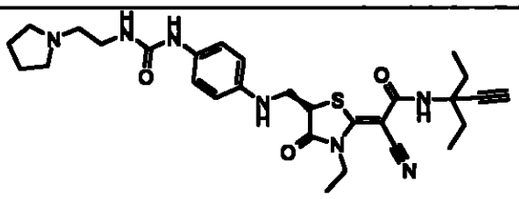
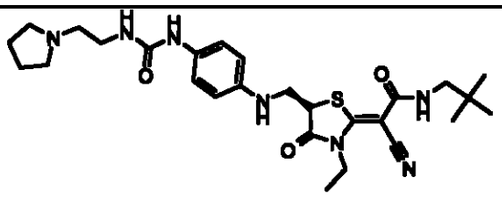
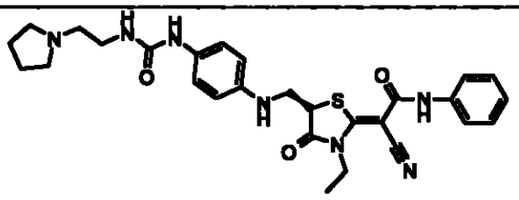
| | |
|---|---|
| 707 |  |
| 708 |  |
| 709 |  |
| 710 |  |
| 711 |  |
| 712 |  |
| 713 |  |
| 714 |  |
| 715 |  |

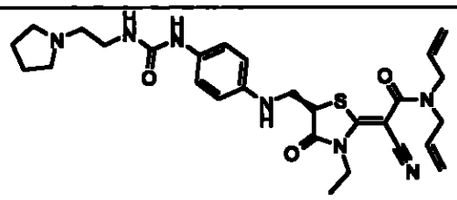
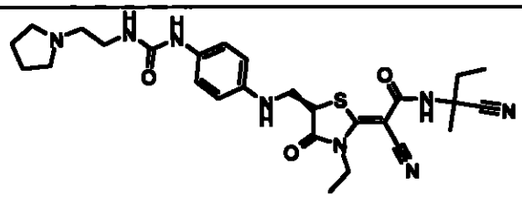
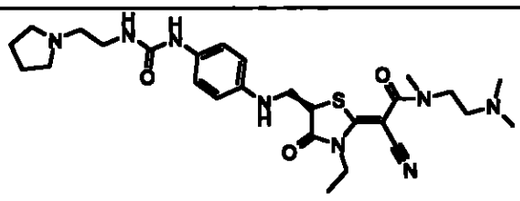
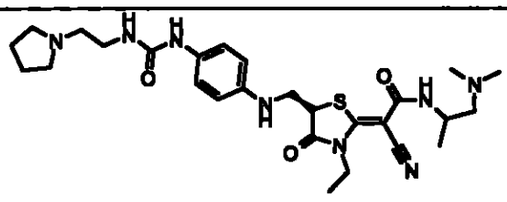
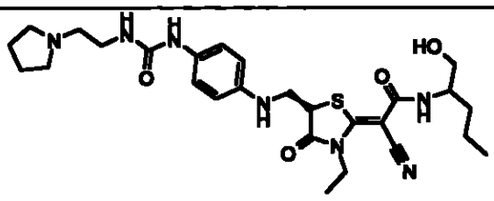
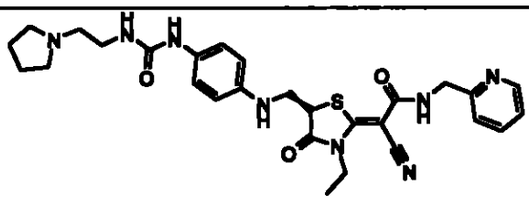
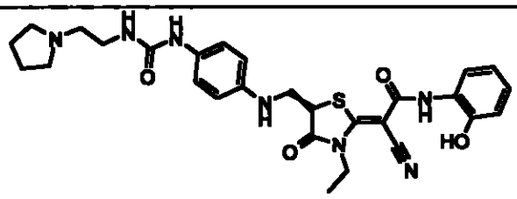
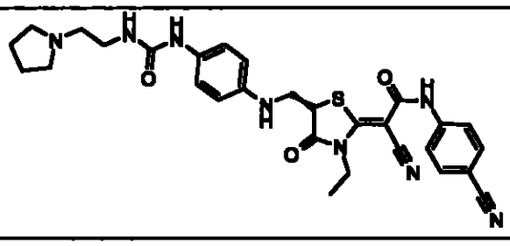
| | |
|---|---|
| 716 |  |
| 717 |  |
| 718 |  |
| 719 |  |
| 720 |  |
| 721 |  |
| 722 |  |
| 723 |  |

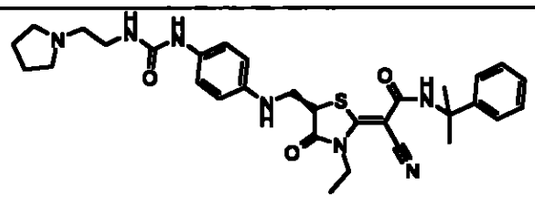
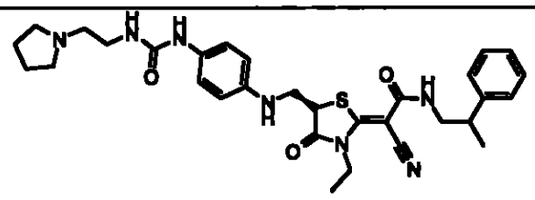
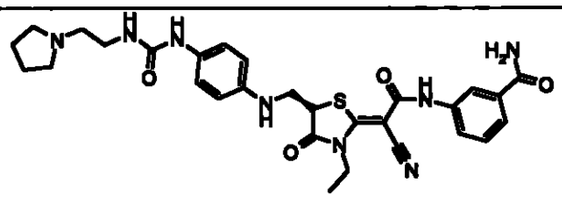
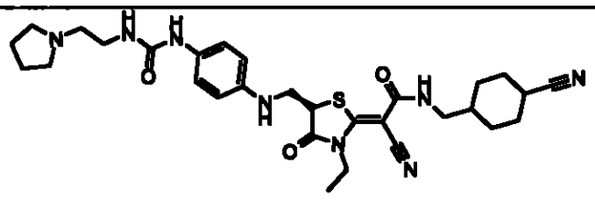
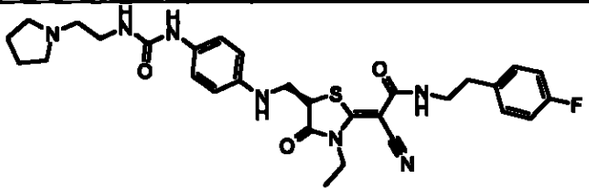
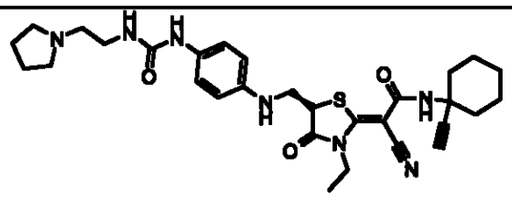
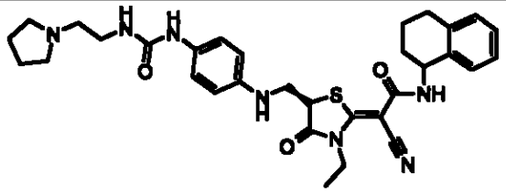
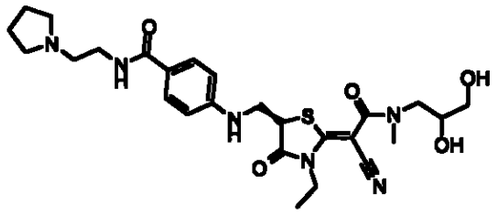
| | |
|---|---|
| 724 |  |
| 725 |  |
| 726 |  |
| 727 |  |
| 728 |  |
| 729 |  |
| 730 |  |
| 731 |  |

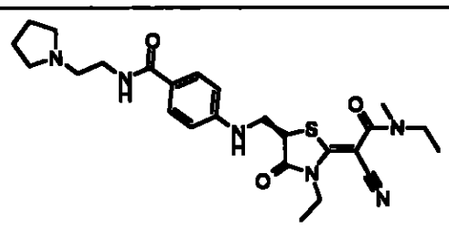
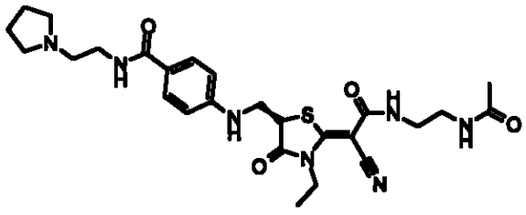
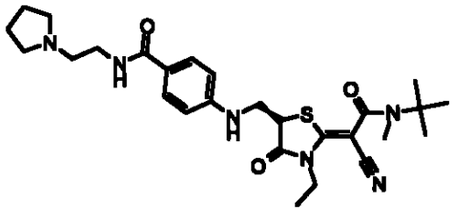
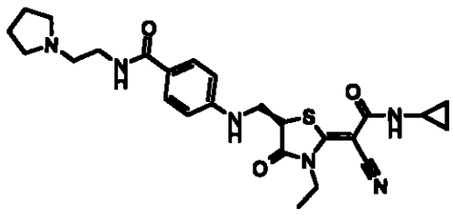
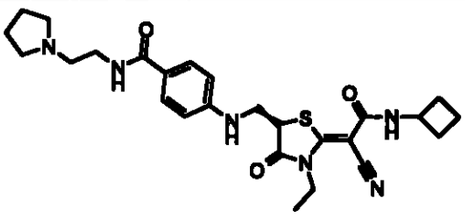
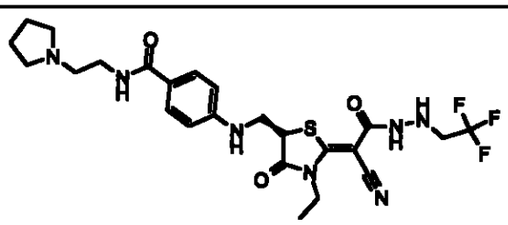
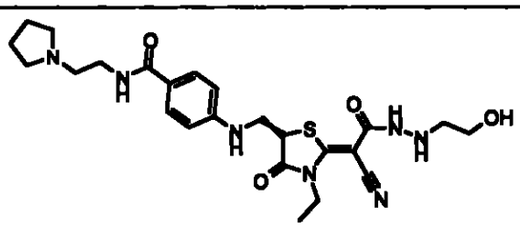
435

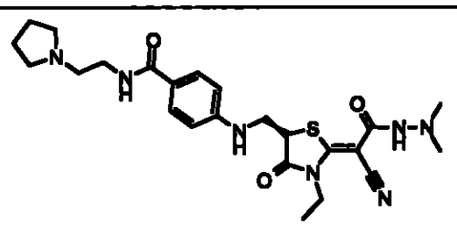
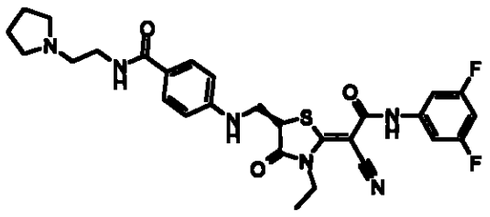
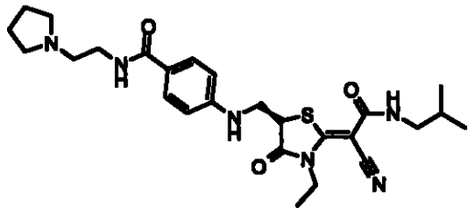
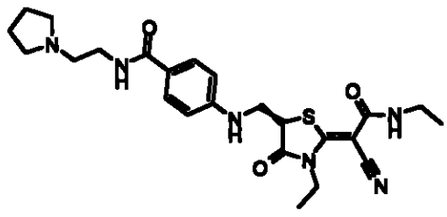
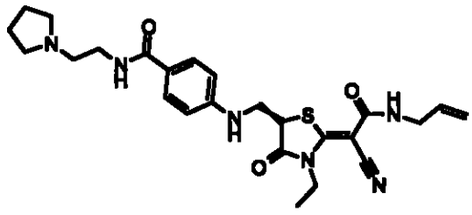
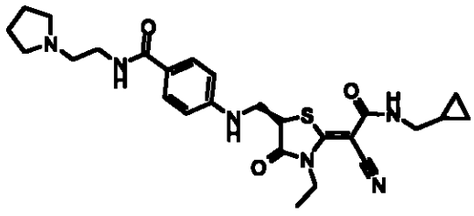
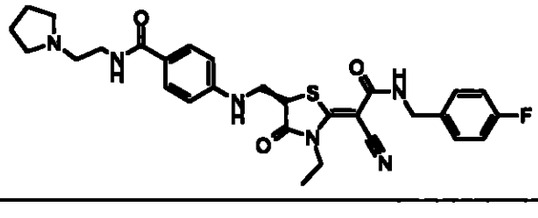
| | |
|---|---|
| 732 |  |
| 733 |  |
| 734 |  |
| 735 |  |
| 736 |  |
| 737 |  |
| 738 |  |
| 739 |  |

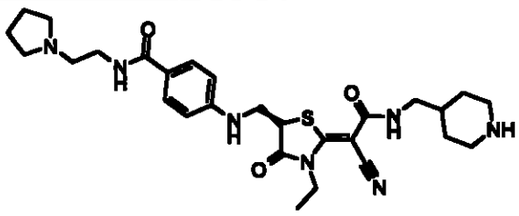
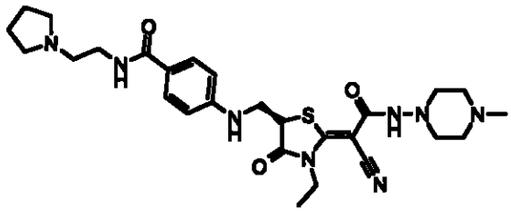
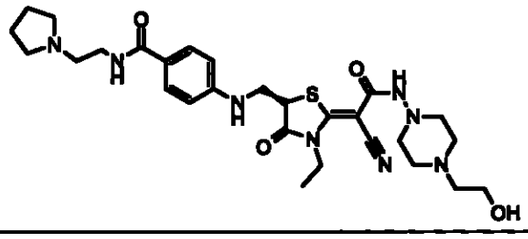
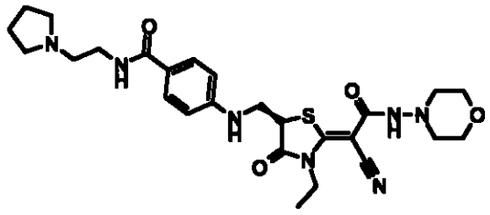
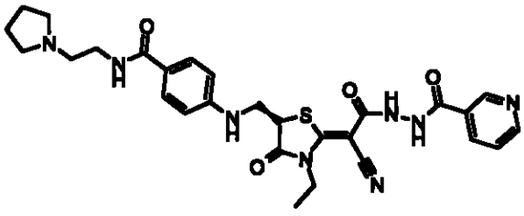
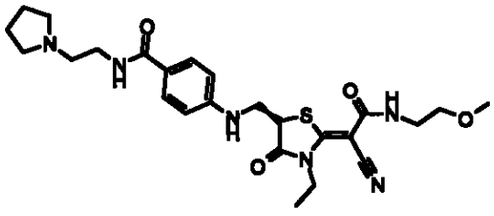
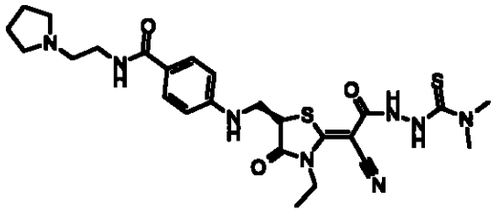
| | |
|---|---|
| 740 |  |
| 741 |  |
| 742 |  |
| 743 |  |
| 744 |  |
| 745 |  |
| 746 |  |
| 747 |  |

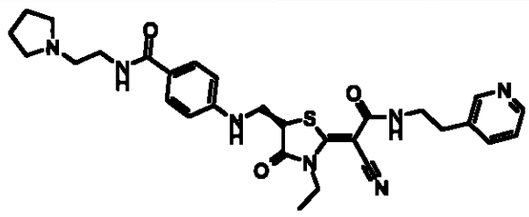
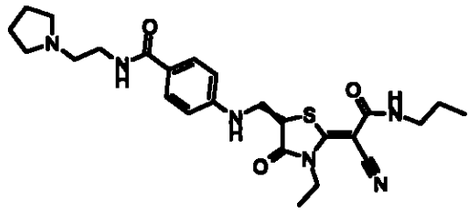
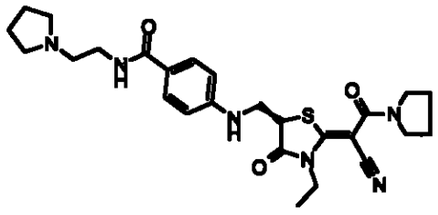
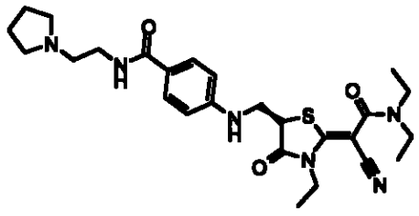
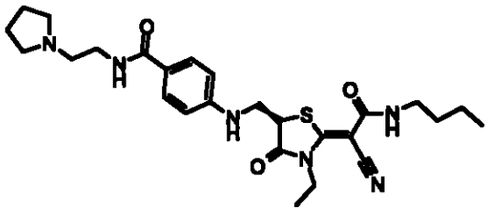
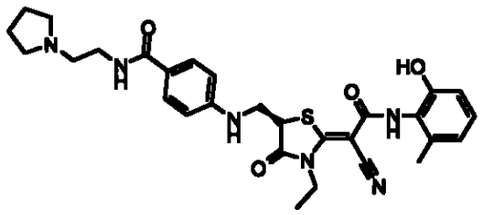
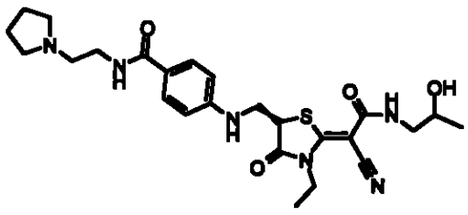
| | |
|---|---|
| 748 |  |
| 749 |  |
| 750 |  |
| 751 |  |
| 752 |  |
| 753 |  |
| 754 |  |
| 755 |  |

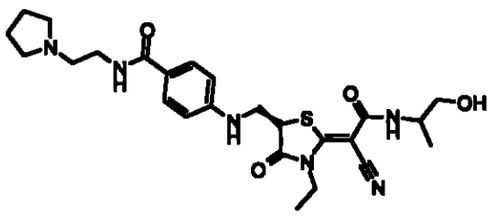
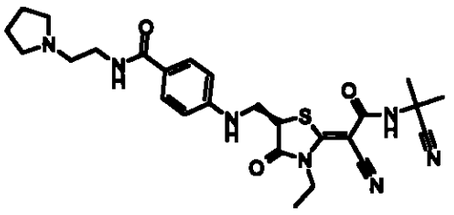
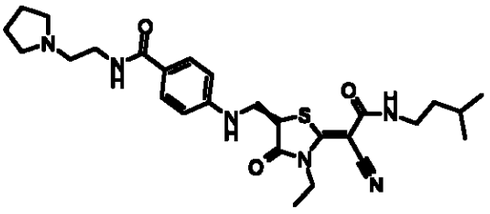
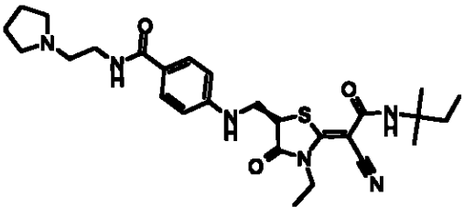
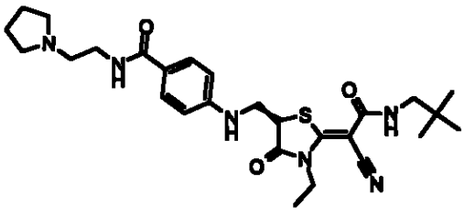
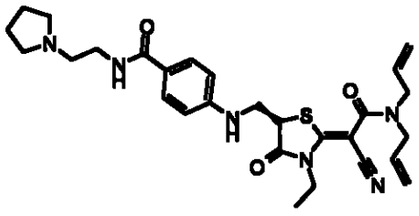
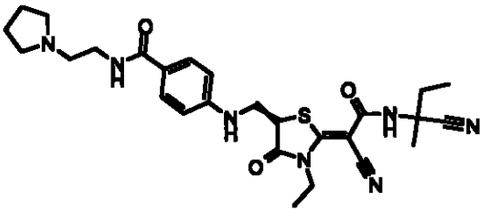
| | |
|---|---|
| 756 |  |
| 757 |  |
| 758 |  |
| 759 |  |
| 760 |  |
| 761 |  |
| 762 |  |
| 763 |  |

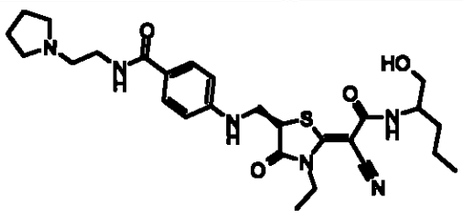
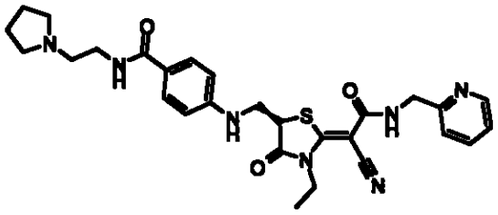
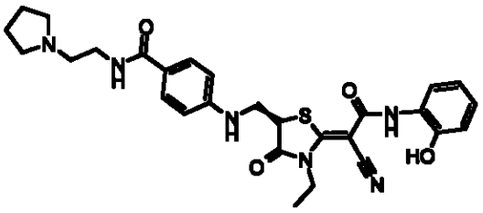
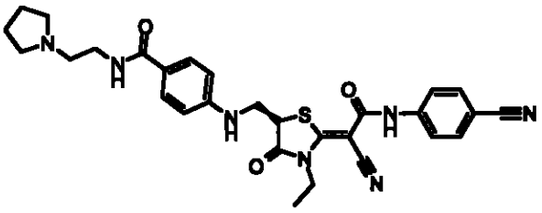
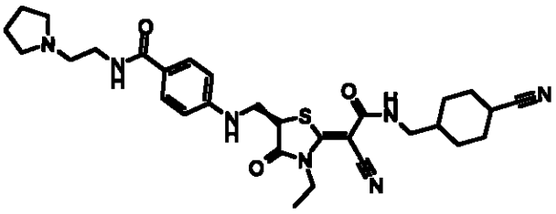
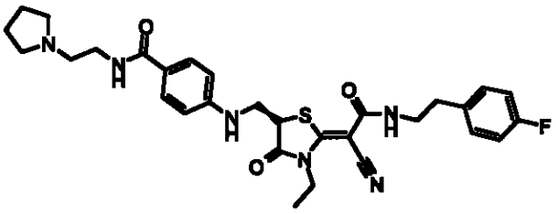
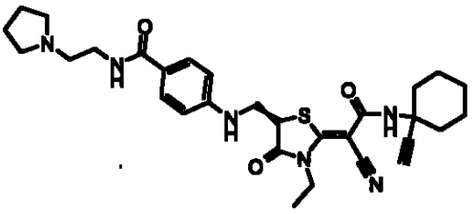
| | |
|---|---|
| 764 |  |
| 765 |  |
| 766 |  |
| 767 |  |
| 768 |  |
| 769 |  |
| 770 |  |

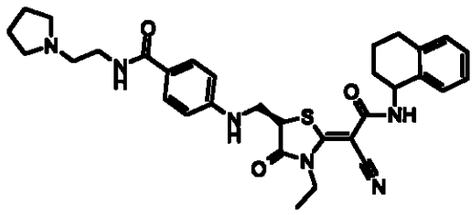
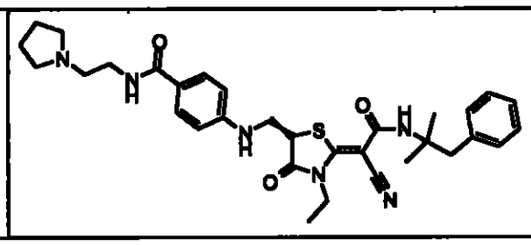
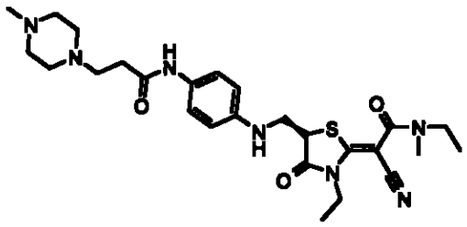
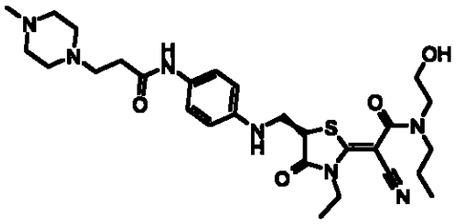
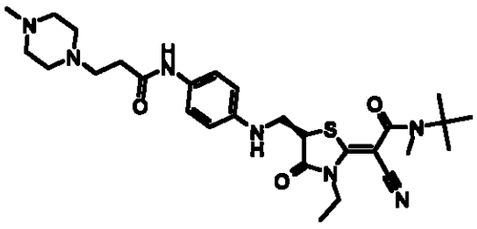
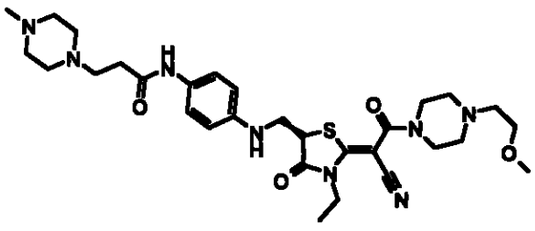
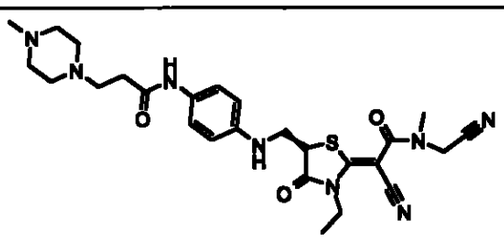
| | |
|---|---|
| 771 |  |
| 772 |  |
| 773 |  |
| 774 |  |
| 775 |  |
| 776 |  |
| 777 |  |

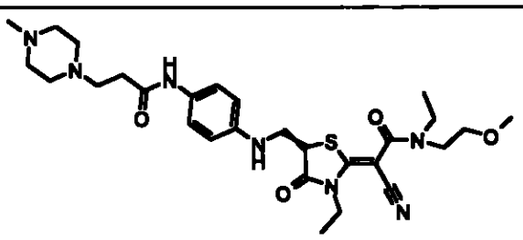
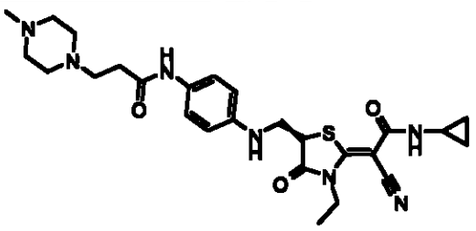
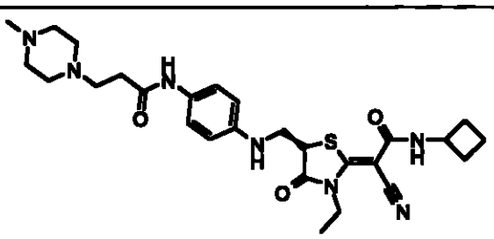
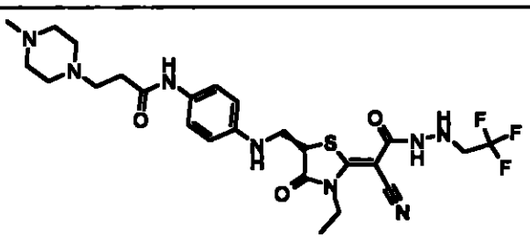
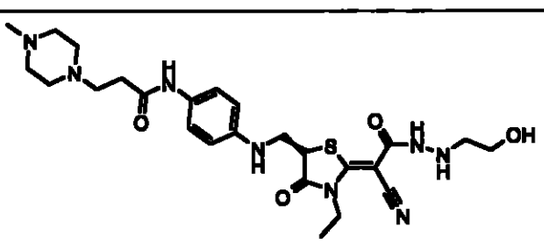
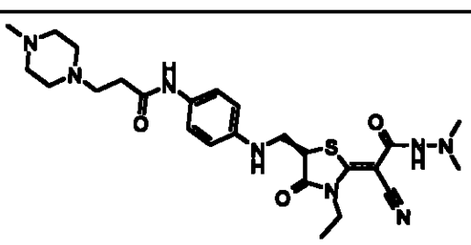
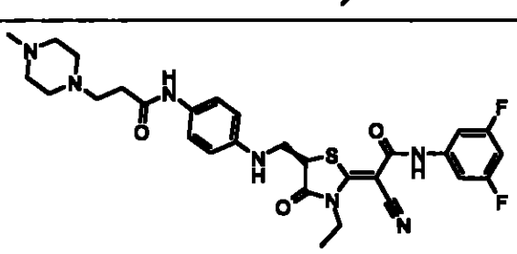
| | |
|---|---|
| 778 |  |
| 779 |  |
| 780 |  |
| 781 |  |
| 782 |  |
| 783 |  |
| 784 |  |

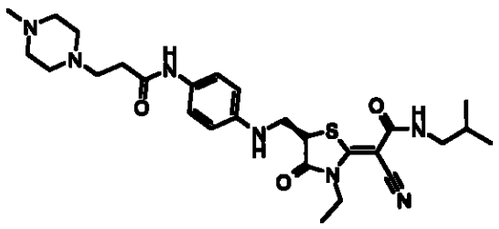
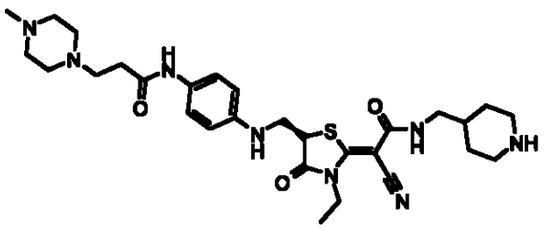
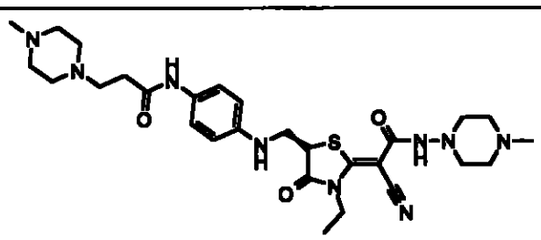
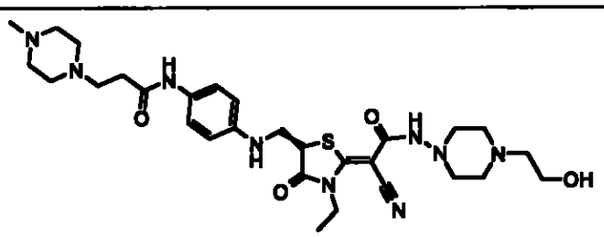
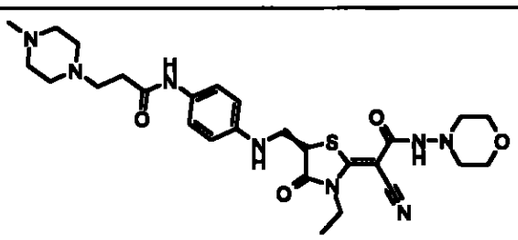
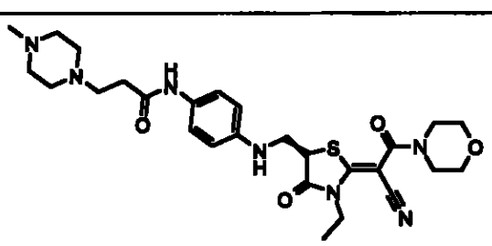
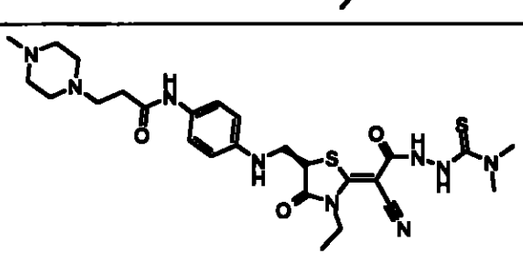
| | |
|---|---|
| 785 |  |
| 786 |  |
| 787 |  |
| 788 |  |
| 789 |  |
| 790 |  |
| 791 |  |

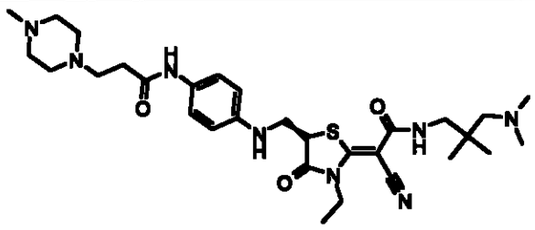
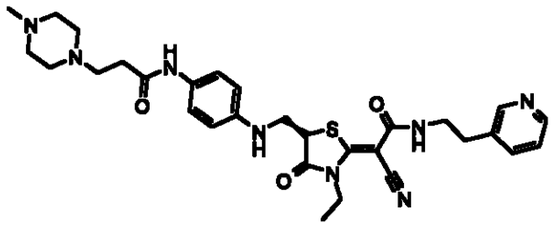
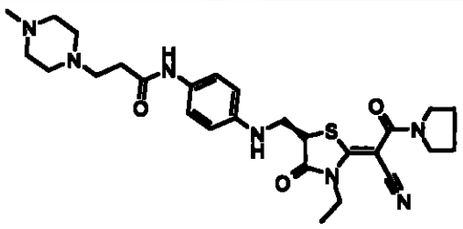
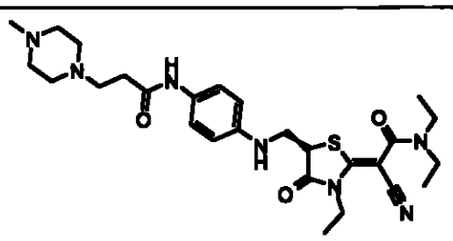
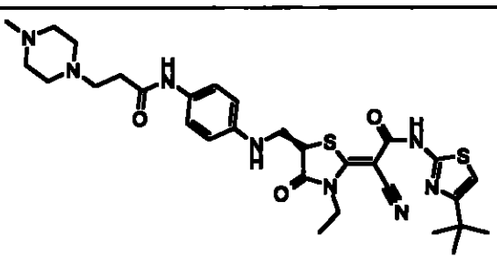
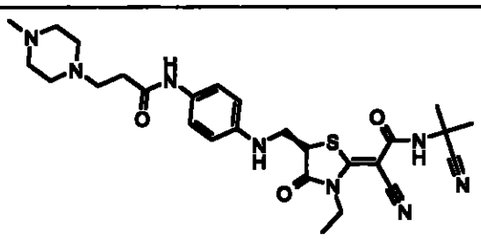
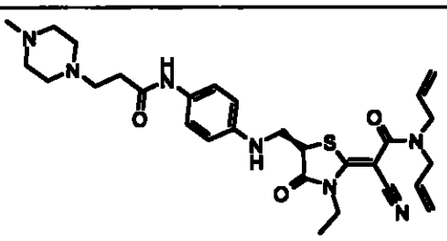
| | |
|---|---|
| 792 |  |
| 793 |  |
| 794 |  |
| 795 |  |
| 796 |  |
| 797 |  |
| 798 |  |

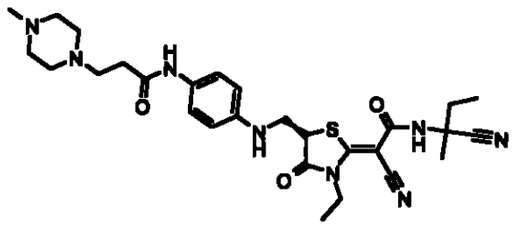
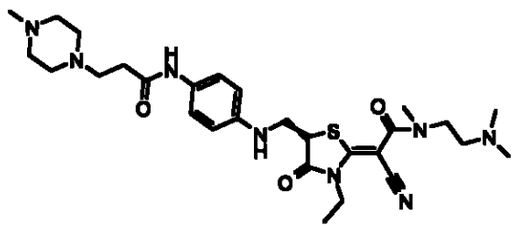
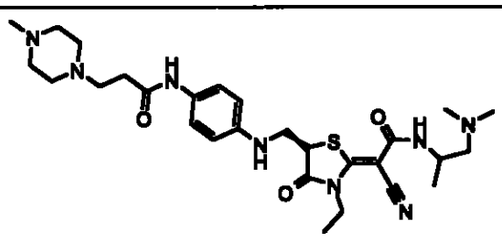
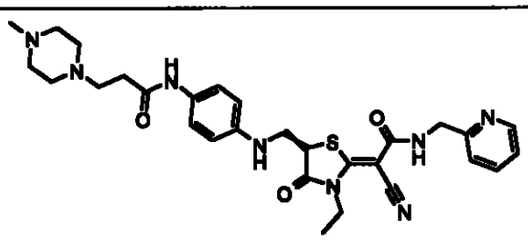
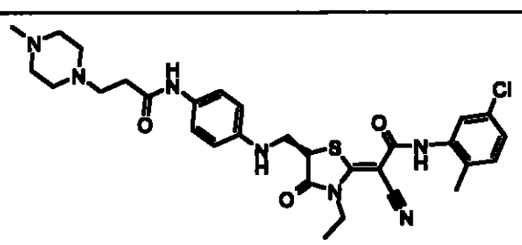
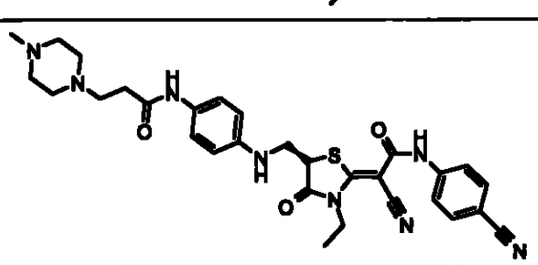
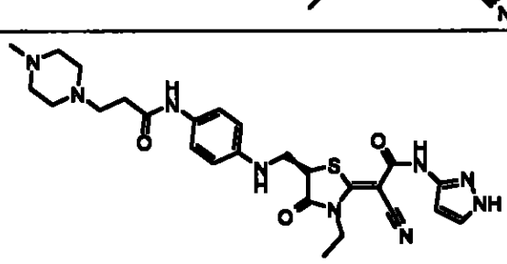
| | |
|---|---|
| 799 |  |
| 800 |  |
| 801 |  |
| 802 |  |
| 803 |  |
| 804 |  |
| 805 |  |

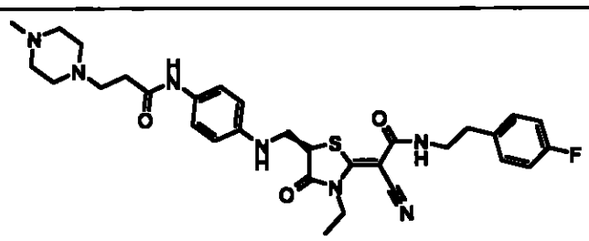
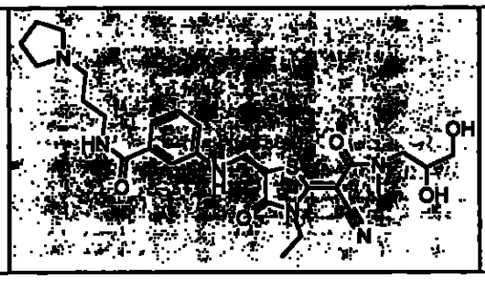
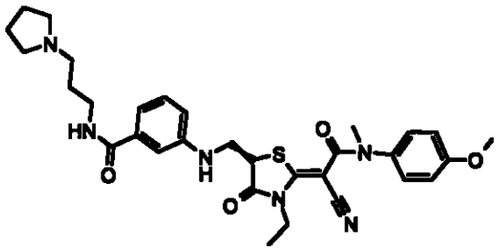
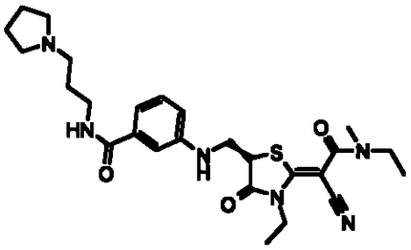
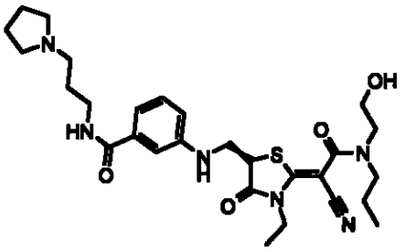
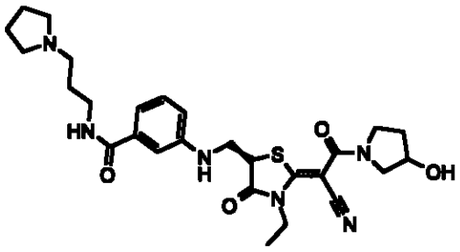
| | |
|---|---|
| 806 |  |
| 807 |  |
| 808 |  |
| 809 |  |
| 810 |  |
| 811 |  |
| 812 |  |

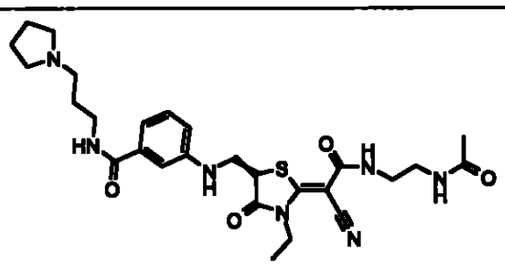
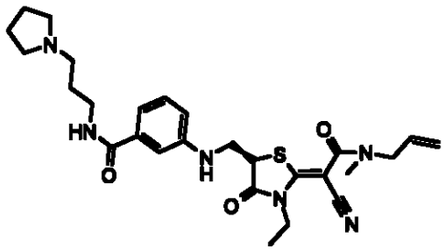
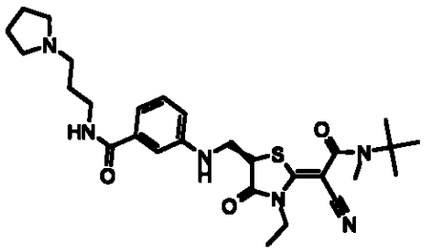
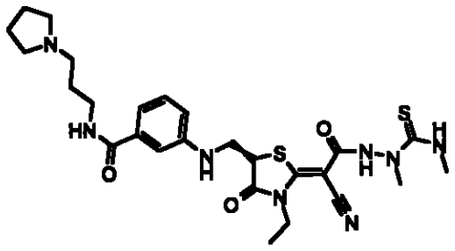
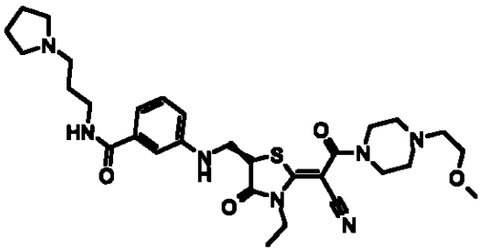
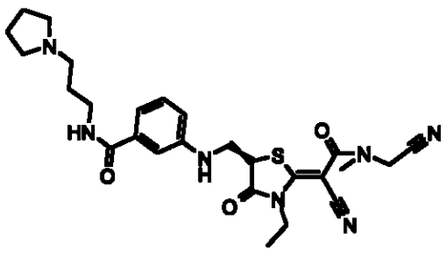
| | |
|---|---|
| 813 |  |
| 814 |  |
| 815 |  |
| 816 |  |
| 817 |  |
| 818 |  |
| 819 |  |

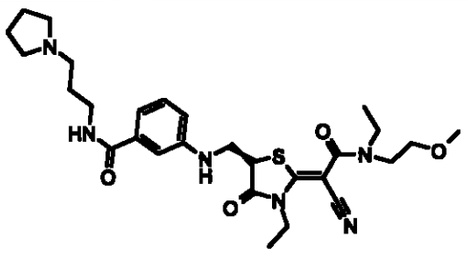
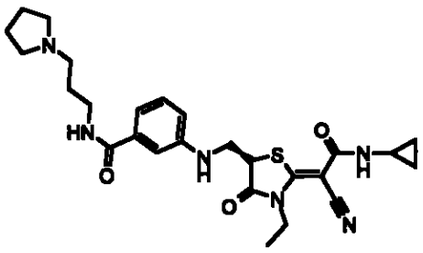
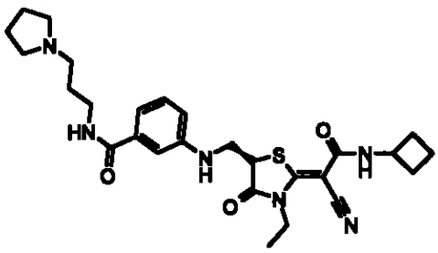
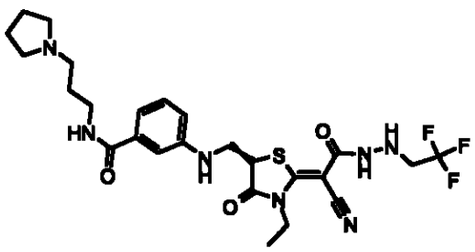
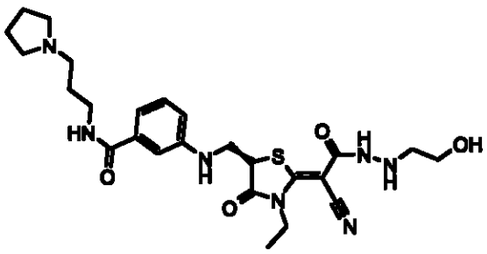
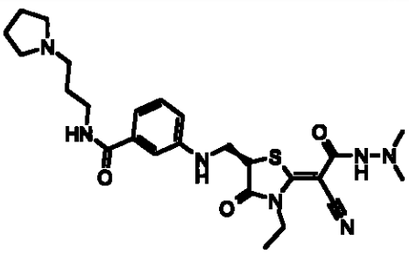
| | |
|---|---|
| 820 |  |
| 821 |  |
| 822 |  |
| 823 |  |
| 824 |  |
| 825 |  |
| 826 |  |

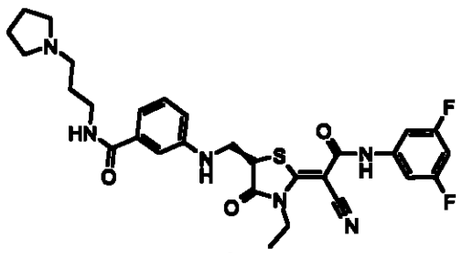
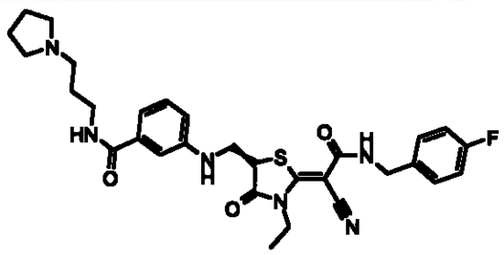
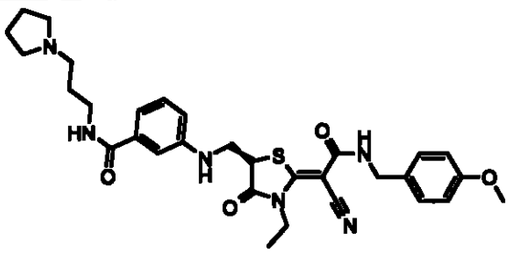
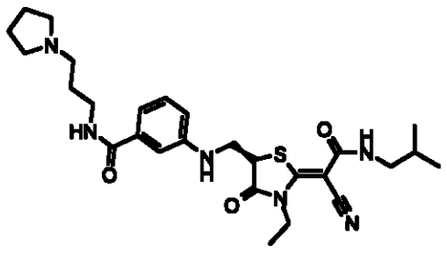
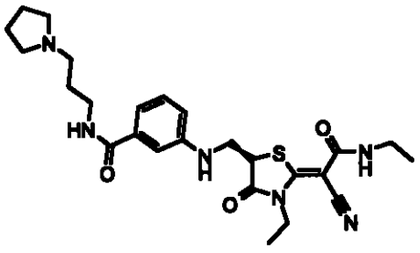
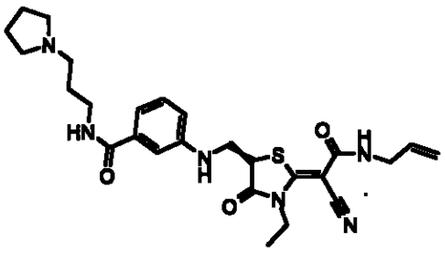
| | |
|---|---|
| 827 |  |
| 828 |  |
| 829 |  |
| 830 |  |
| 831 |  |
| 832 |  |
| 833 |  |

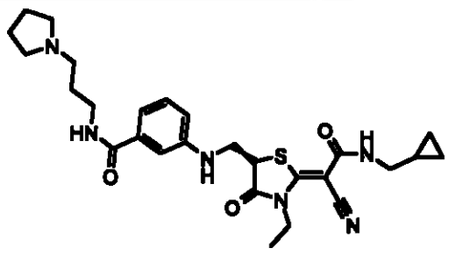
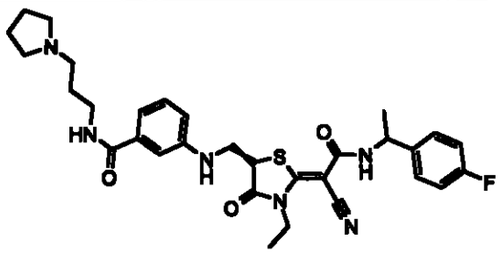
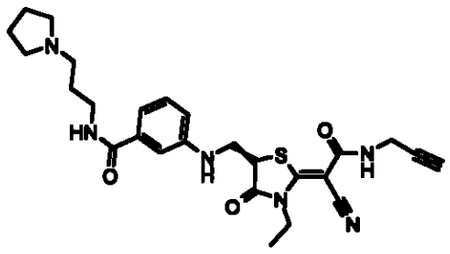
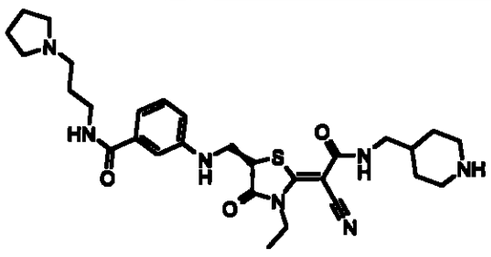
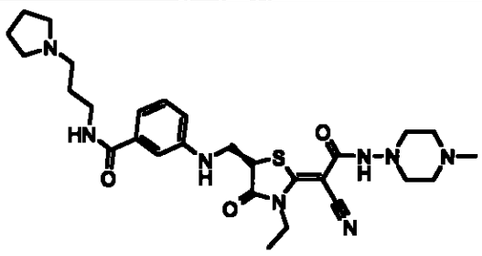
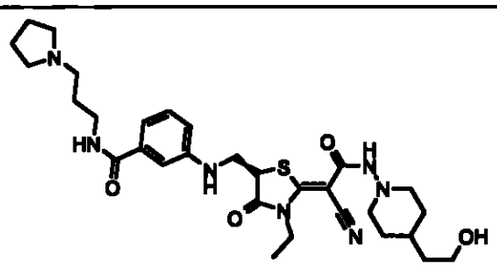
| | |
|---|---|
| 834 |  |
| 835 |  |
| 836 |  |
| 837 |  |
| 838 |  |
| 839 |  |
| 840 |  |

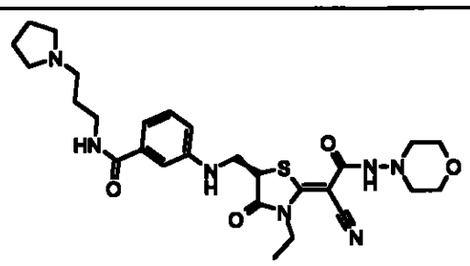
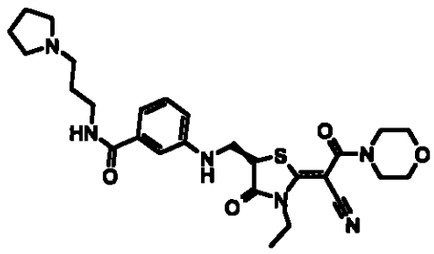
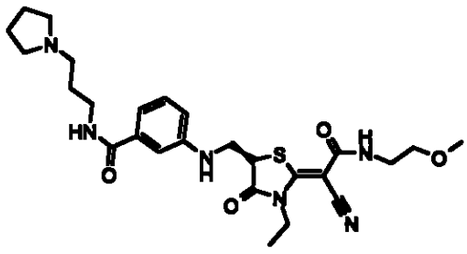
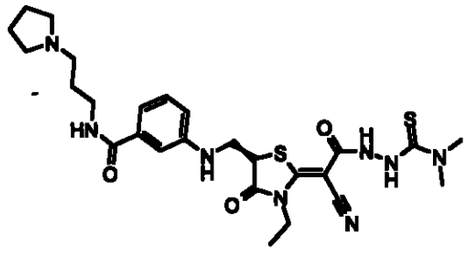
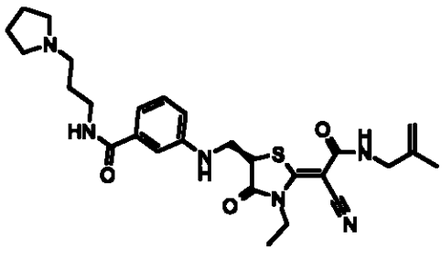
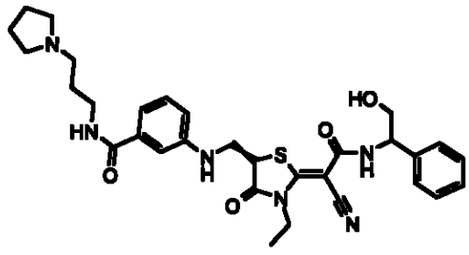
| | |
|---|---|
| 841 |  |
| 842 |  |
| 843 |  |
| 844 |  |
| 845 |  |
| 846 |  |

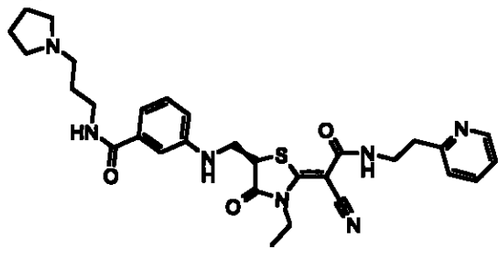
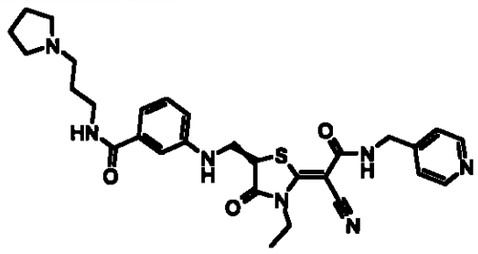
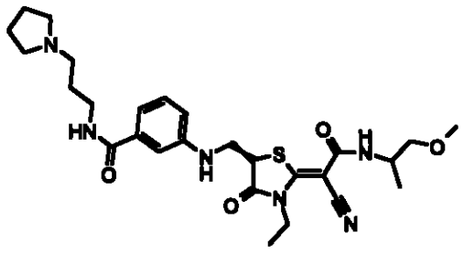
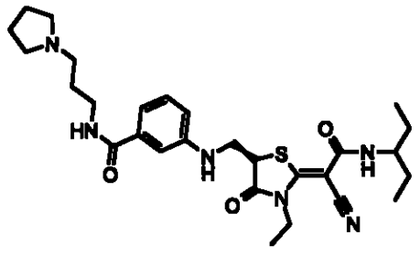
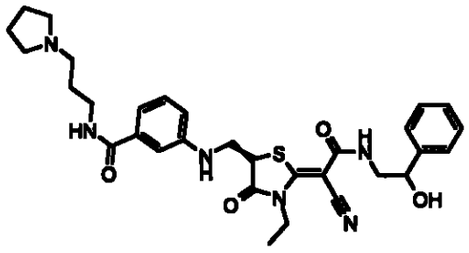
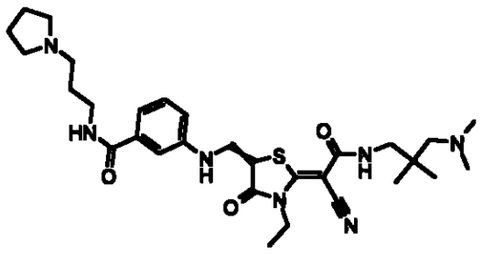
| | |
|---|---|
| 847 |  |
| 848 |  |
| 849 |  |
| 850 |  |
| 851 |  |
| 852 |  |

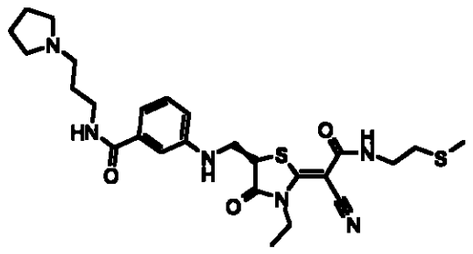
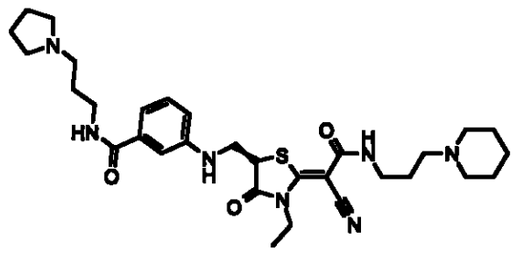
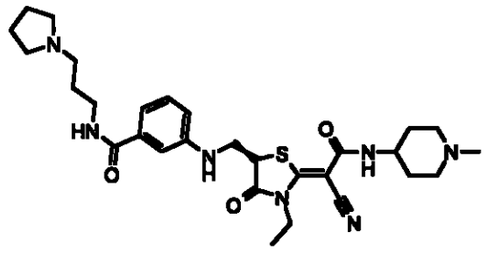
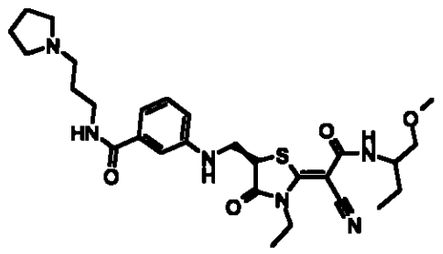
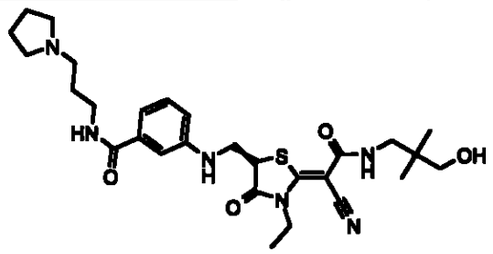
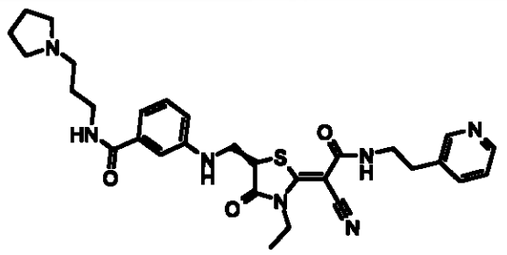
| | |
|---|---|
| 853 |  |
| 854 |  |
| 855 |  |
| 856 |  |
| 857 |  |
| 858 |  |

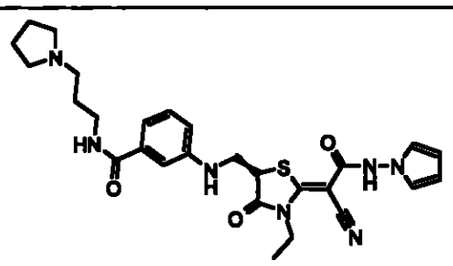
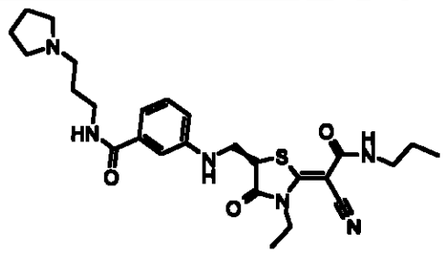
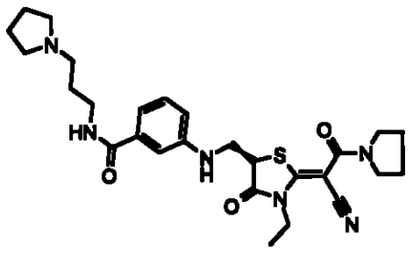
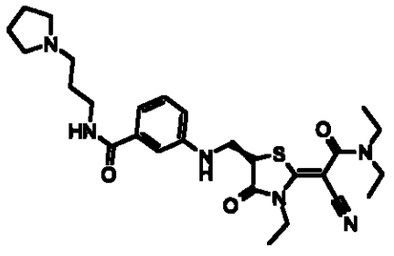
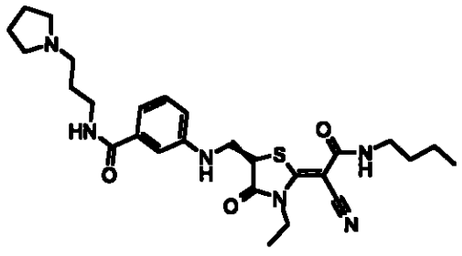
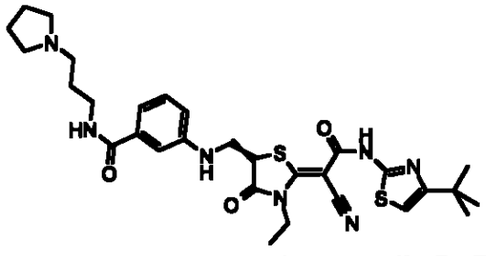
| | |
|---|---|
| 859 |  |
| 860 |  |
| 861 |  |
| 862 |  |
| 863 |  |
| 864 |  |

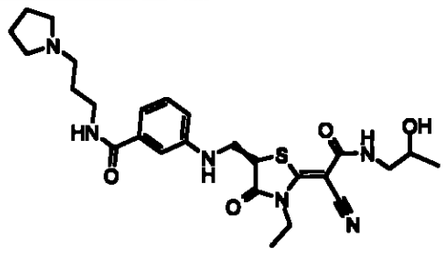
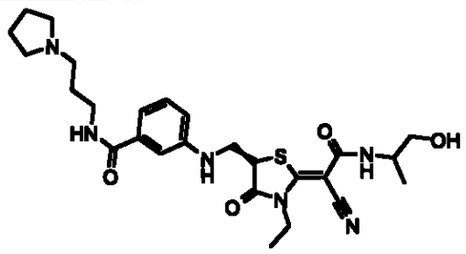
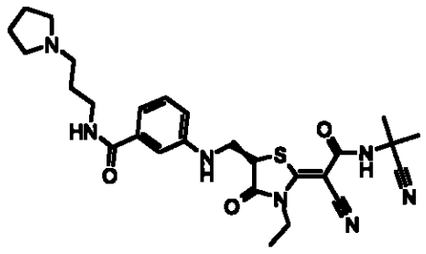
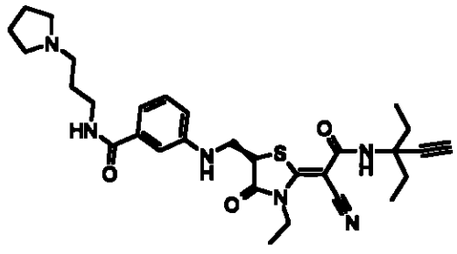
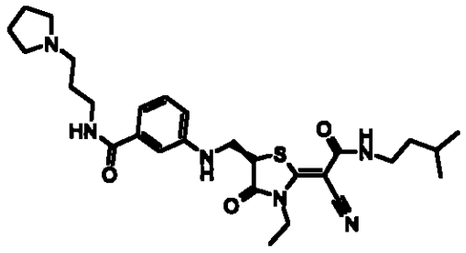
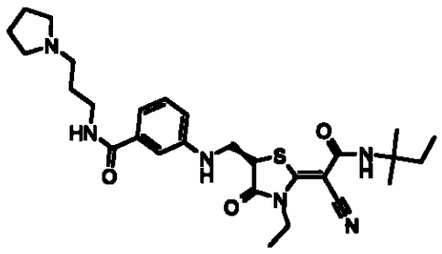
| | |
|---|---|
| 865 |  |
| 866 |  |
| 867 |  |
| 868 |  |
| 869 |  |
| 870 |  |

| | |
|---|---|
| 871 |  |
| 872 |  |
| 873 |  |
| 874 |  |
| 875 |  |
| 876 |  |

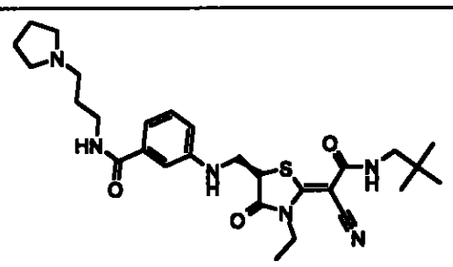
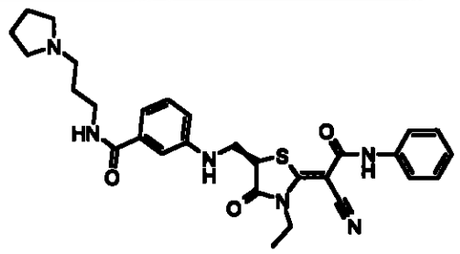
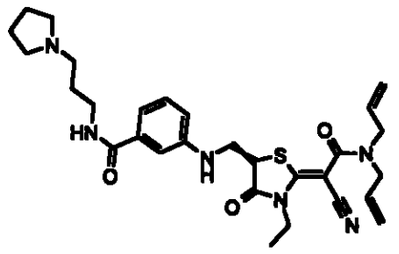
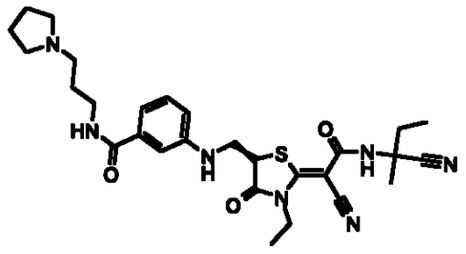
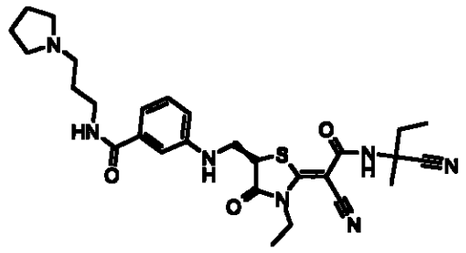
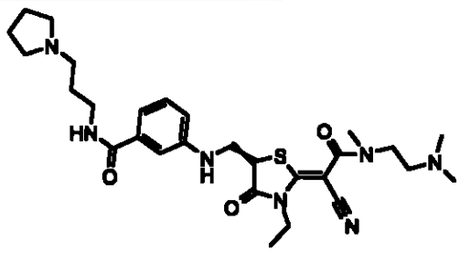
| | |
|---|---|
| 877 |  |
| 878 |  |
| 879 |  |
| 880 |  |
| 881 |  |
| 882 |  |

| | |
|---|---|
| **883** |  |
| **884** |  |
| **885** |  |
| **886** |  |
| **887** |  |
| **888** |  |

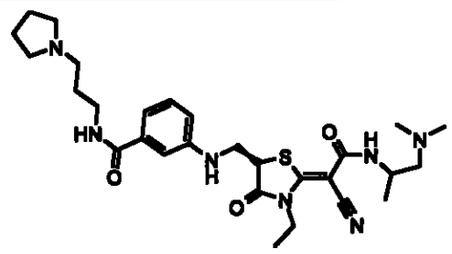
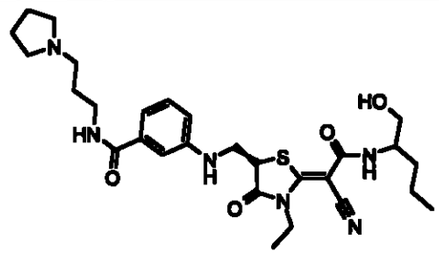
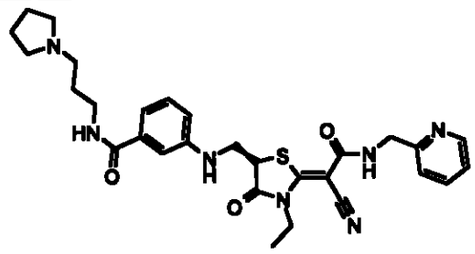
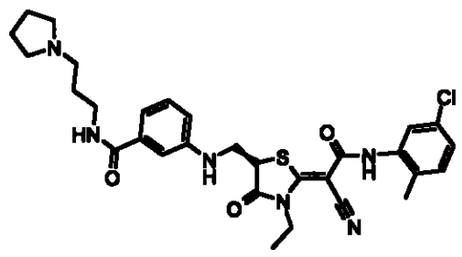
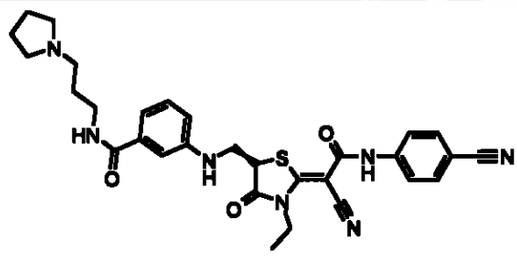
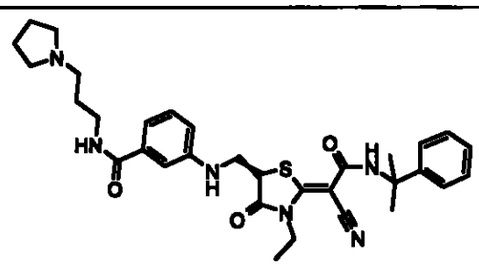
| | |
|---|---|
| 889 |  |
| 890 |  |
| 891 |  |
| 892 |  |
| 893 |  |
| 894 |  |

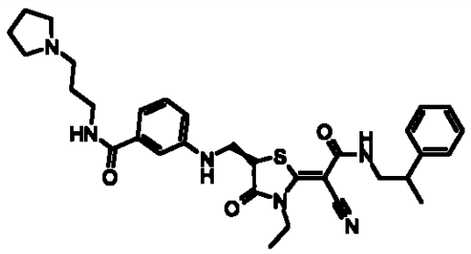
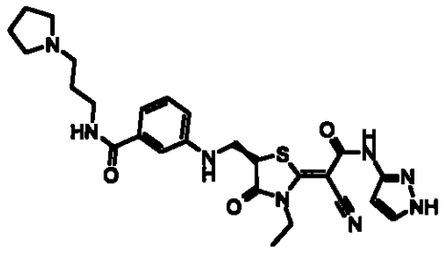
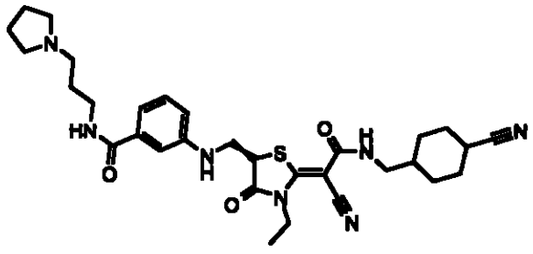
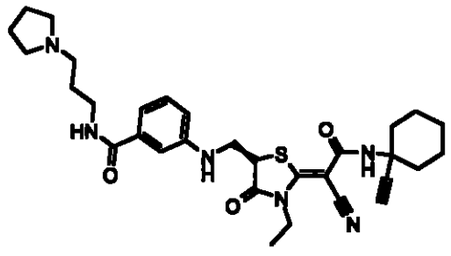
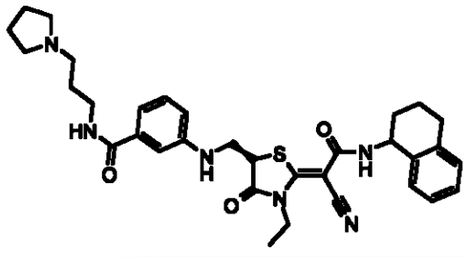
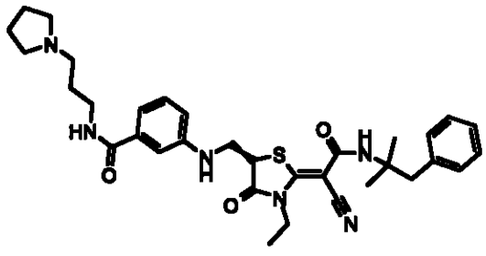
| | |
|---|---|
| **895** |  |
| **896** |  |
| **897** |  |
| **898** |  |
| **899** |  |
| **900** |  |

460

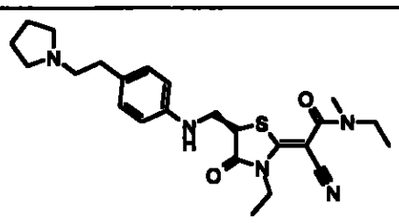
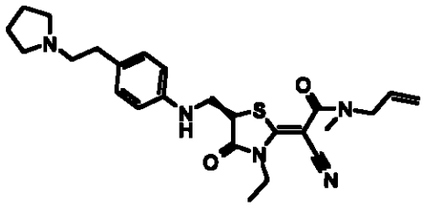
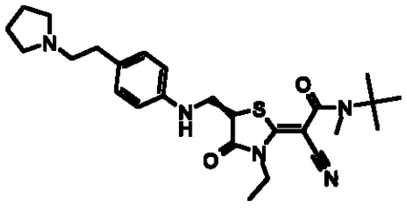
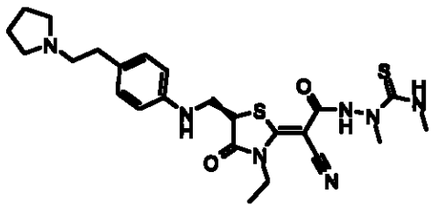
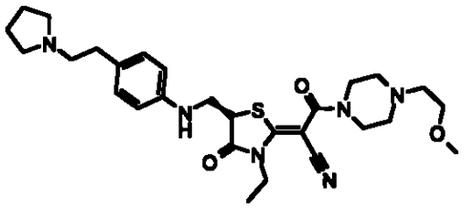
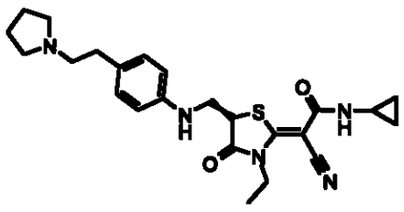
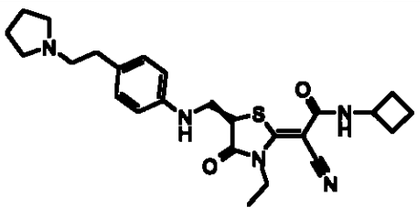
| | |
|---|---|
| 901 |  |
| 902 |  |
| 903 |  |
| 904 |  |
| 905 |  |
| 906 |  |

461

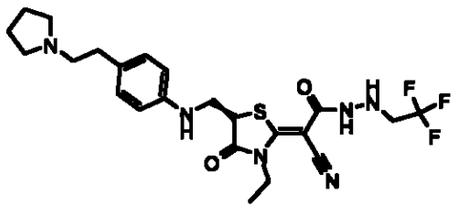
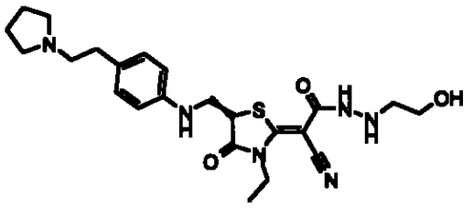
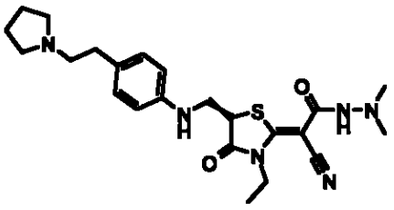
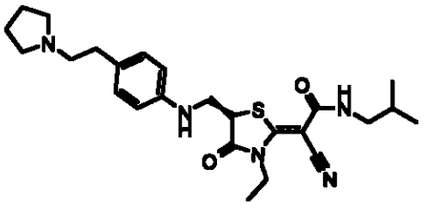
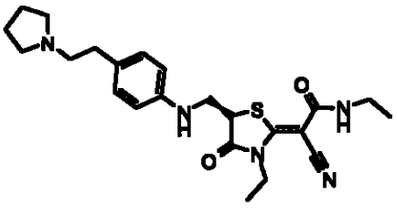
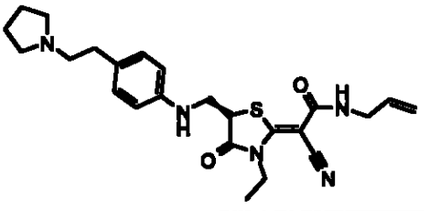
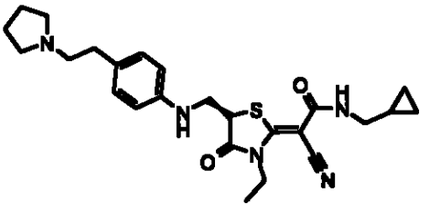
| | |
|---|---|
| **907** |  |
| **908** |  |
| **909** |  |
| **910** |  |
| **911** |  |
| **912** |  |

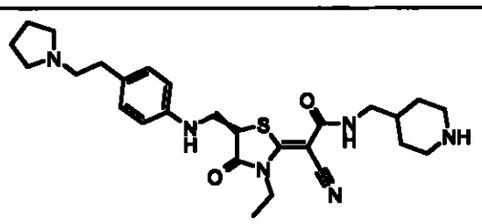
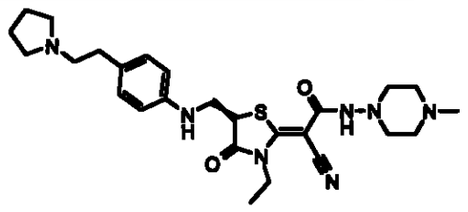
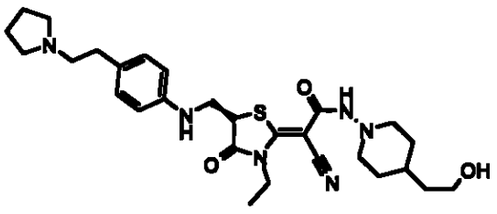
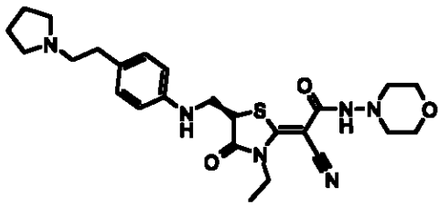
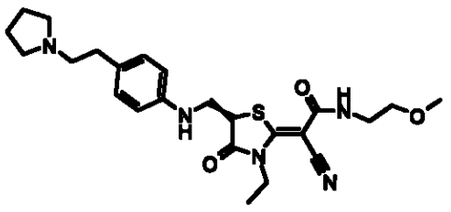
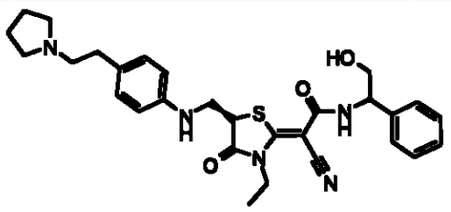
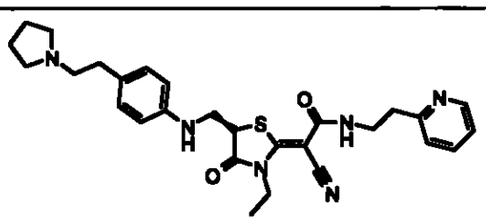
| | |
|---|---|
| **913** |  |
| **914** |  |
| **915** |  |
| **916** |  |
| **917** |  |
| **918** |  |

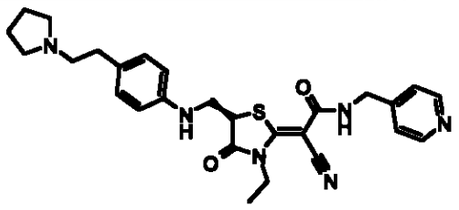
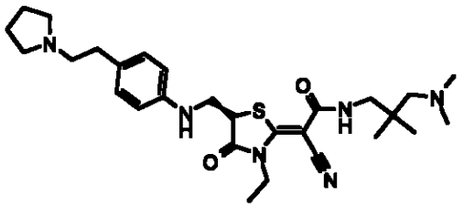
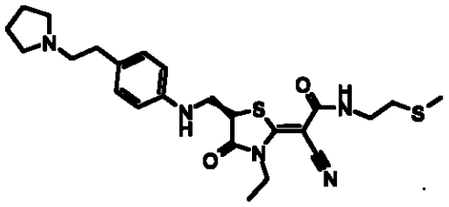
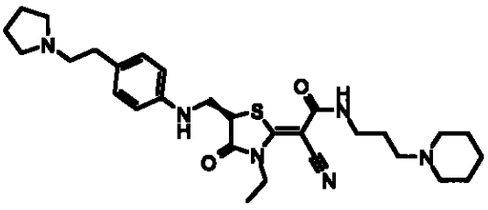
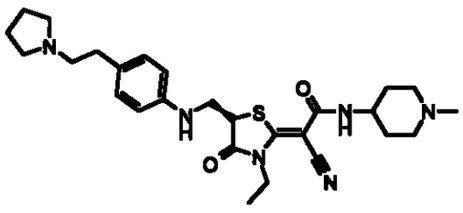
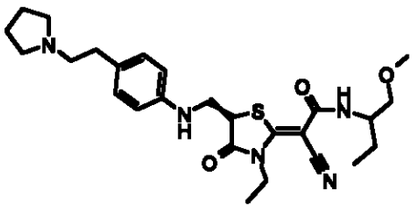
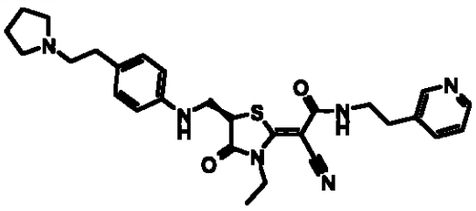
463

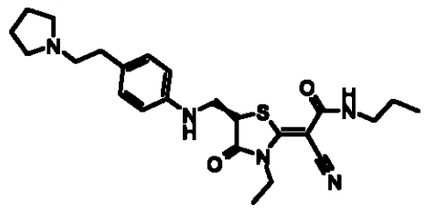
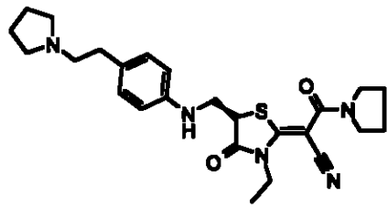
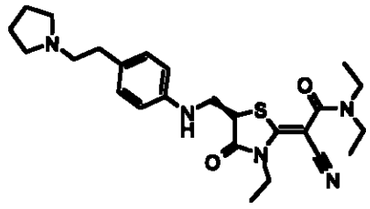
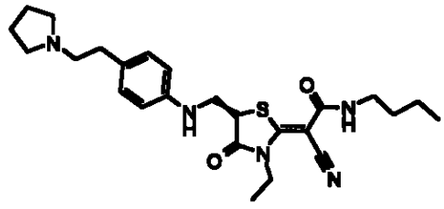
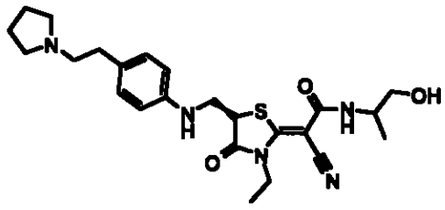
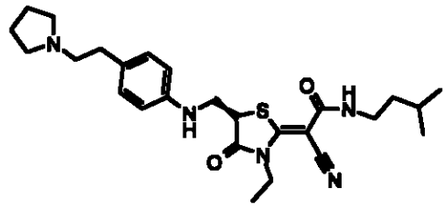
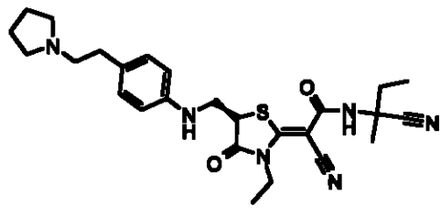
| | |
|---|---|
| 919 |  |
| 920 |  |
| 921 |  |
| 922 |  |
| 923 |  |
| 924 |  |
| 925 |  |

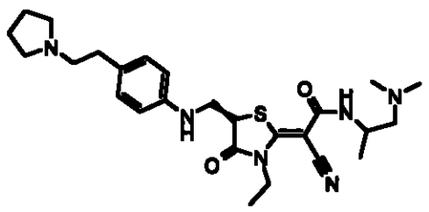
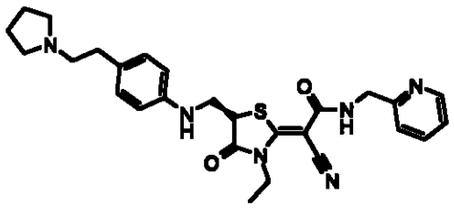
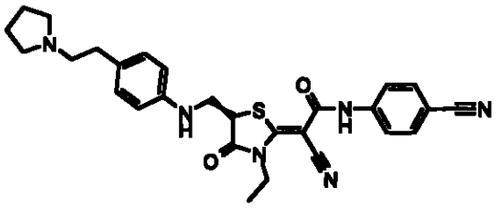
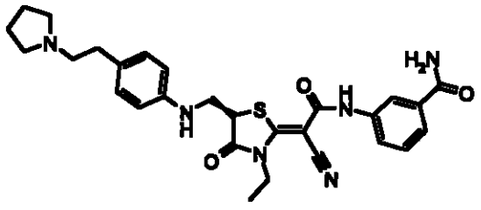
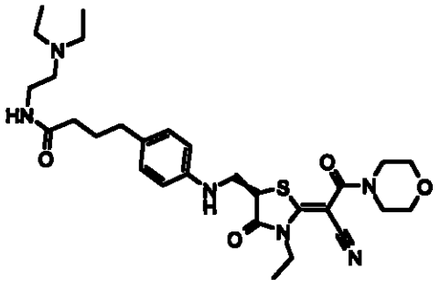
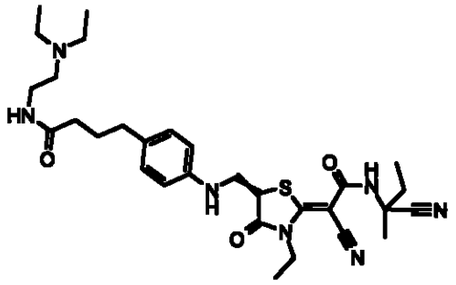
1464

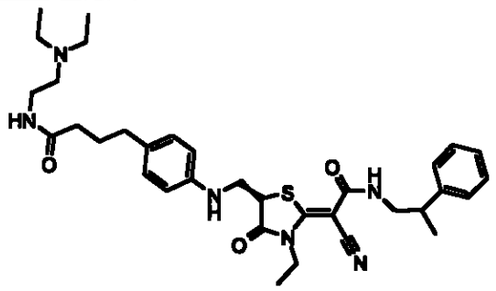
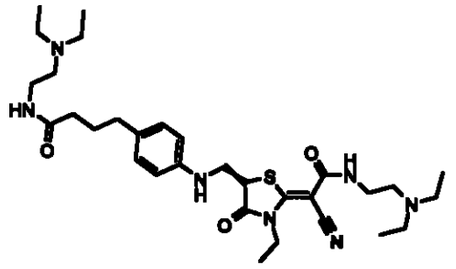
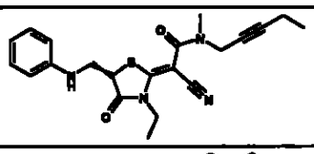
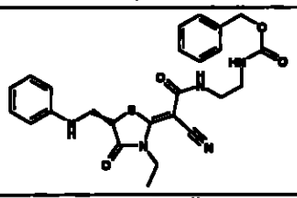
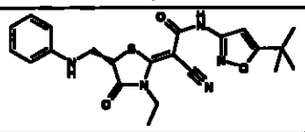
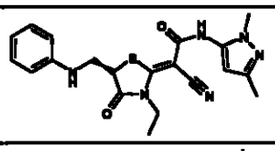
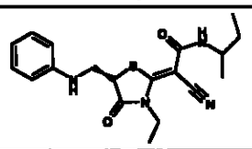
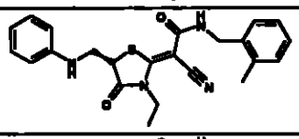
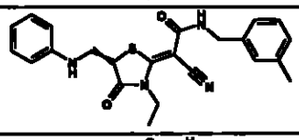
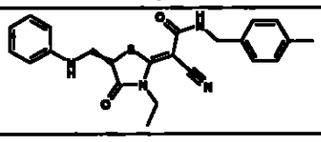
| | |
|---|---|
| 926 |  |
| 927 |  |
| 928 |  |
| 929 |  |
| 930 |  |
| 931 |  |
| 932 |  |

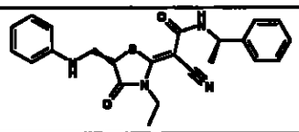
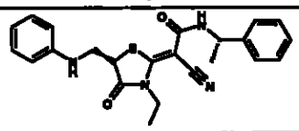
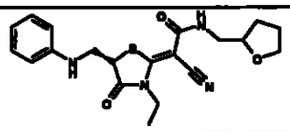
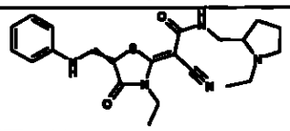
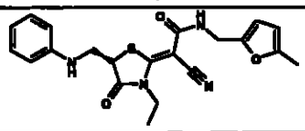
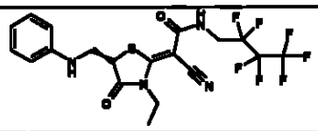
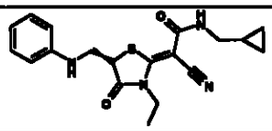
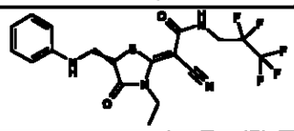
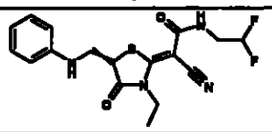
| | |
|---|---|
| 933 |  |
| 934 |  |
| 935 |  |
| 936 |  |
| 937 |  |
| 938 |  |
| 939 |  |

| | |
|---|---|
| **940** |  |
| **941** |  |
| **942** |  |
| **943** |  |
| **944** |  |
| **945** |  |
| **946** |  |

| | |
|---|---|
| **947** |  |
| **948** |  |
| **949** |  |
| **950** |  |
| **951** |  |
| **952** |  |
| **953** |  |

| | |
|---|---|
| 954 |  |
| 955 |  |
| 956 |  |
| 957 |  |
| 958 |  |
| 959 |  |

| | |
|---|---|
| 960 |  |
| 961 |  |
| 962 |  |
| 963 |  |
| 964 |  |
| 965 |  |
| 966 |  |
| 967 |  |
| 968 |  |
| 969 |  |

| | |
|---|---|
| 970 |  |
| 971 |  |
| 972 |  |
| 973 |  |
| 974 |  |
| 975 |  |
| 976 |  |
| 977 |  |
| 978 |  |

**Ejemplo 1**

Los siguientes ejemplos describen la acción biológica de los compuestos según la invención:

**Ensayo enzimático de PLK**

Se purificó Plk-1 recombinante humano (6xHis) a partir de células de insectos infectadas con baculovirus (Hi5).

Se incuban 10 ng de enzima PLK (purificada, preparada de modo recombinante) durante 90 min a temperatura ambiente con caseína biotinilada y 33P-γ-ATP como sustrato en un

volumen de 15 µl en placas de microtitulación de 384 cavidades Greiner de pequeño volumen (concentraciones finales en el buffer: 660 ng/ml PLK; caseína 0,7 µM, ATP 0,5 µM incl. 400 nCi/ml de 33P-γ-ATP; MgCl2 10 mM, MnCl2 1 mM; 0,01% NP40; DTT 1 mM, inhibidores de la proteasa; $Na2VO_3$ 0,1 mM en HEPES 50 mM pH 7,5). Para finalizar la reacción se añaden 5 µl de solución de detención (ATP 500 µM; EDTA 500 mM; 1% Triton X100; 100 mg/ml de estreptavidina recubierta con perlas de SPA en PBS). Tras cubrir 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 medida de la actividad enzimática por conteo ß. La medida de la actividad de inhibición se referencia contra un control de solvente (= actividad enzim++ática no inhibida = 0% de inhibición) y el valor medio de varias tandas que contenían 300 µM de wortmanina (= actividad enzimática totalmente inhibida = 100% de inhibición).

Las sustancias de ensayo se usan en diferentes concentraciones (0 µM, así como en el rango de 0,01 - 30 µM). La concentración final del solvente dimetilsulfóxido es en todas las tandas de 1,5%.

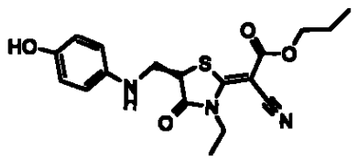
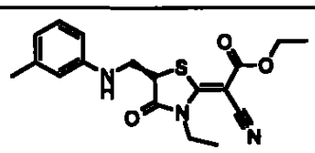
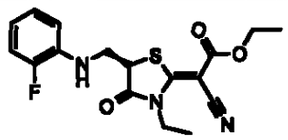
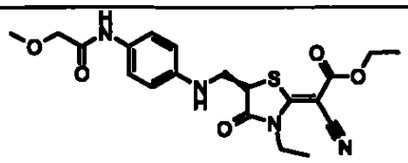
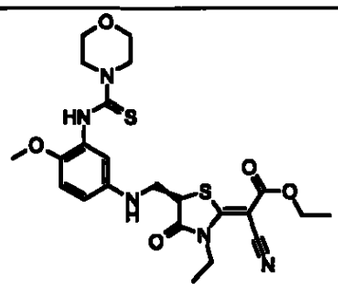
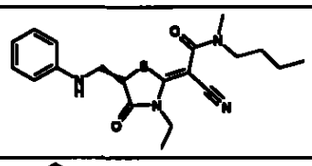
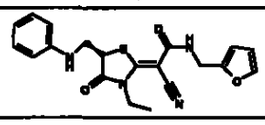
**Ensayo proliferativo**

Se colocaron células de tumor de mama MaTu humanas cultivadas en una densidad de 5000 células/punto de medición en una placa de microtitulación de 96 cavidades 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 le agregaron 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 coloración de las células con cristal violeta: las células se fijaron con la adición de 20 µl/punto de medición de una solución de glutaraldehído al 11 % durante 15 min a temperatura ambiente. Después 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 al 0,1 % de cristal violeta (pH regulado con la adición de ácido acético a pH 3). Después de 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 al 10 % de ácido acético. La extinción se determinó fotométricamente a una longitud de onda de 595 nm. La modificación porcentual del crecimiento 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 del ensayo enzimático de PLK están enumerados en la siguiente tabla 1:

Tabla 1:

| Ejemplo N° | Estructura | PLK $IC_50$ [nM] |
|---|---|---|
| 25 |  | 36 |
| 7 |  | 46 |
| 36 |  | 160 |
| 19 |  | 500 |
| 56 |  | 810 |
| 234 |  | 950 |
| 223 |  | 3100 |

Los resultados de otros ensayos enzimáticos de PLK y de ensayos proliferativos se enumeran en las siguientes Tablas 2 y 3:

Tabla 2: Amidas

| Ejem- | Estructura | Inhibición | Inhibición de |
|---|---|---|---|

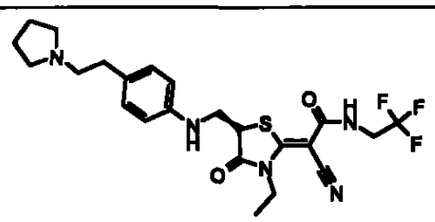
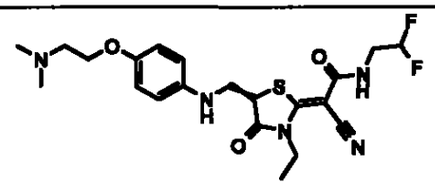
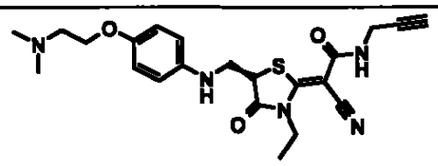
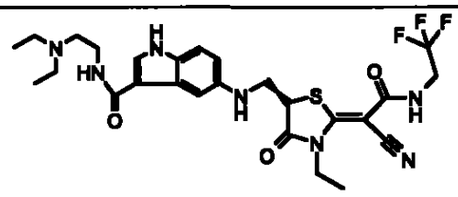
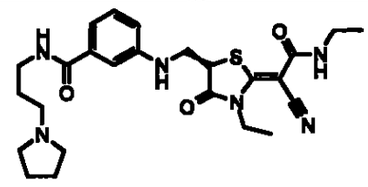
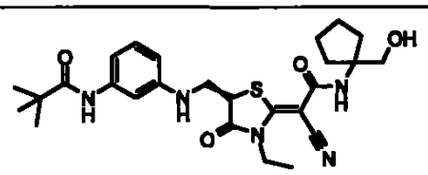
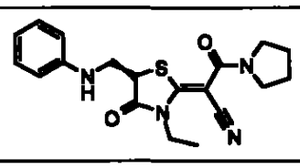
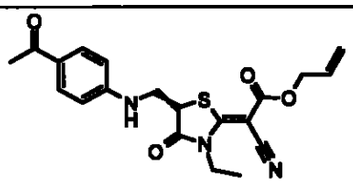
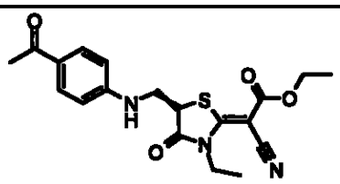
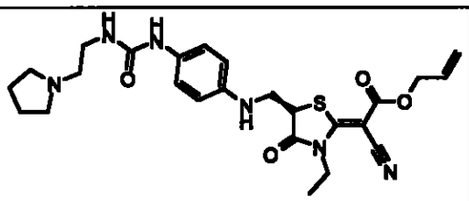
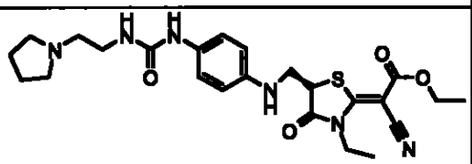
| plo N° | | de Plk-1 $IC_{50}$ [nM] | la proliferación de células tumorales (MaTu) $IC_{50}$ [µM] |
|---|---|---|---|
| 527 |  | 100 | 2,8 |
| 310 |  | 74 | 5,6 |
| 307 |  | 71 | 1,7 |
| 330 |  | 41 | 1,2 |
| 169 |  | 345 | 3,55 |
| 192 |  | 190 | 9,7 |
| 210 |  | 270 | 4,5 |

Tabla 3: Ésteres

| Ejem- | Estructura | Inhibición | Inhibición de |
|---|---|---|---|

| plo N° | | de Plk-1 $IC_50$ [nM] | la proliferación de células tumorales (MaTu) $IC_50$ [µM] |
|---|---|---|---|
| 133 |  | 34 | 1,4 |
| 132 |  | 81 | 3,1 |
| 47 |  | 23 | 1,1 |
| 74 |  | 37 | 3,3 |

Las Tablas 1 a 3 muestran que los compuestos según la invención inhiben la PLK en el rango nanomolar.

**Descripción de la figura**

La Fig. 1 muestra la función de Plk -1.

Allí significan:

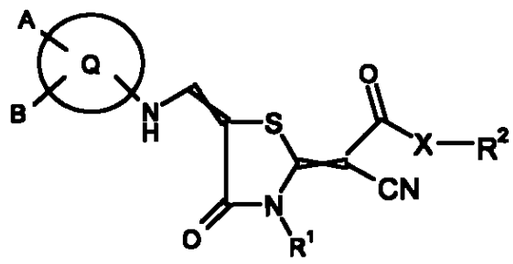
1. Ingreso en la mitosis: Plk-1 activa $CDC_25$ C. Esto conduce a la activación del complejo de CDK/ciclina B y lleva a la célula de G2 al estado M.

2. Comienzo de la mitosis: Plk1 desempeña un papel importante durante la citocinesis, especialmente en la conformación del aparato del huso bipolar y la separación cromosómica durante la fase de mitosis tardía. También se necesita la Plk-1 durante la maduración de los centrosomas y se une a los llamados 'motores de la quinesina'.

3. Finalización de la mitosis: Plk-1 activa el complejo APC/C (anaphase promoting complex/cyclosome; Kotani et al. 1998;). APC/C cataliza como enzima E3 la poliubiquitinilación de sustratos específicos tales como, por ejemplo, ciclina B. Una ubiquitinilación de proteínas de este tipo lleva finalmente a su degradación en los proteasomas. Esto conduce, a su vez, a una reducción de reguladores del ciclo celular por debajo de un valor crítico y a la salida de la fase mitótica en el llamado estado G1 de la célula (paso M→G1).

## REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula general I



(I),

donde

Q es arilo o heteroarilo,

A y B son, de modo independiente entre sí, hidrógeno, halógeno, hidroxi, amino o nitro

o

son alquilo $C_1$-$C_3$ o alcoxi $C_1$-$C_6$ opcionalmente mono o polisustituido,igual o diferente,con halógeno, hidroxi, heterocicloalquilo $C_3$-$C_6$ o con el grupo -$NR^3R^4$ o -$CO(NR^3)$-M, en donde el heterocicloalquilo en sí puede estar opcionalmente interrumpido por uno o varios átomos de nitrógeno, oxigeno y/o azufre y/o puede estar opcionalmente interrumpido por uno o varios grupos -(CO)- o -$SO_2$- en el anillo y/u opcionalmente pueden estar contenidos uno o varios enlaces dobles en el anillo y/o el anillo en sí puede estar opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con alquilo $C_1$-$C_6$, cicloalquilo $C_3$-$C_6$, hidroxialquilo $C_1$-$C_6$ o con el grupo -$NR^3R^4$,

o

son $-NR^3(CO)-L$, $-NR^3(CO)-NR^3-L$, $-COR^6$, $-CO(NR^3)-M$, $-NR^3(CS)NR^3R^4$, $-NR^3SO_2-M$, $-SO_2-NR^3R^4$ o $-SO_2(NR^3)-M$,

L es alquilo $C_1-C_6$ o heteroarilo opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con hidroxialcoxi $C_1-C_6$, alcoxialcoxi $C_1-C_6$, heterocicloalquilo $C_3-C_6$ o con el grupo $-NR^3R^4$, en donde el heterocicloalquilo en sí puede estar opcionalmente interrumpido por uno o varios átomos de nitrógeno, oxígeno y/o azufre y/o puede estar opcionalmente interrumpido por uno o varios grupos $-(CO)-$ o $-SO_2-$ en el anillo y/u opcionalmente pueden estar contenidos uno o varios enlaces dobles en el anillo y/o el anillo en sí puede estar opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con alquilo $C_1-C_6$, cicloalquilo $C_3-C_6$, hidroxialquilo $C_1-C_6$ o con el grupo $-NR^3R^4$,

M es alquilo $C_1-C_6$ opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con el grupo $-NR^3R^4$ o heterocicloalquilo $C_3-C_6$,

X es $-NH-$ o $-NR^5-$,

$R^1$ es alquilo $C_1-C_4$, cicloalquilo $C_3$, alilo o propargilo opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con halógeno,

$R^2$ es hidrógeno o es alquilo $C_1-C_6$, alcoxi $C_1-C_6$, alquenilo $C_1-C_6$, alquinilo $C_1-C_6$, cicloalquilo $C_3-C_6$, heterocicloalquilo $C_3-C_6$, arilo o heteroarilo opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con halógeno, hidroxi, ciano, alquilo

$C_1$-$C_6$, alcoxi $C_1$-$C_6$, hidroxialquilo $C_1$-$C_6$, cicloalquilo $C_3$-$C_6$, heterocicloalquilo $C_3$-$C_6$, alquinilo $C_1$-$C_6$, arilo, ariloxi, heteroarilo o con el grupo -S-alquilo $C_1$-$C_6$, $-COR^6$, $-NR^3R^4$, $-NR^3(CO)-L$ o $-NR^3COOR^7$,

en donde el heterocicloalquilo en sí puede estar opcionalmente interrumpido por uno o varios átomos de nitrógeno, oxígeno y/o azufre y/o puede estar opcionalmente interrumpido por uno o varios grupos -(CO)- o $-SO_2-$ en el anillo y/u opcionalmente pueden estar contenidos uno o varios enlaces dobles en el anillo

y en donde arilo, heteroarilo, anillo cicloalquilo $C_3$-$C_6$ y/o anillo heterocicloalquilo $C_3$-$C_6$ en sí pueden estar opcionalmente mono o polisustituidos, igual o diferente, con ciano, halógeno, hidroxi, alquilo $C_1$-$C_6$, hidroxialquilo $C_1$-$C_6$, alcoxi $C_1$-$C_6$, cicloalquilo $C_3$-$C_6$, heterocicloalquilo $C_3$-$C_6$, arilo, bencilo o heteroarilo opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con halógeno,

o

es el grupo $-NR^3R^4$, $-NR^3(CO)-L$, $-NR^3(CS)NR^3R^4$,

o

$R^2$ y $R^5$ forman juntos un anillo heterocicloalquilo $C_3$-$C_6$, que está interrumpido al menos una vez por nitrógeno y puede estar opcionalmente mono o polisustituido con oxígeno o azufre y/o puede estar opcionalmente interrumpido por uno o varios

grupos -(CO)- o $-SO_2-$ en el anillo y/u opcionalmente pueden estar contenidos uno o varios enlaces dobles en el anillo
y/o el anillo en sí puede estar opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con ciano, halógeno, hidroxi, alquilo $C_1$-$C_6$, cicloalquilo $C_3$-$C_6$, hidroxialquilo $C_1$-$C_6$, alcoxialquilo $C_1$-$C_6$ o con el grupo $-NR^3R^4$ o $-COR^6$
y/o con arilo o heteroarilo opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con halógeno, alcoxi $C_1$-$C_6$ o con el grupo $-COR^6$,

$R^3$ y $R^4$ son, de modo independiente entre sí, hidrógeno o son alquilo $C_1$-$C_6$, alcoxi $C_1$-$C_6$, -CO-alquilo $C_1$-$C_6$ o arilo opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con halógeno, hidroxi, heterocicloalquilo $C_3$-$C_6$, hidroxialcoxi $C_1$-$C_6$ o con el grupo $-NR^3R^4$, en donde el heterocicloalquilo en sí puede estar opcionalmente interrumpido por uno o varios átomos de nitrógeno, oxígeno y/o azufre y/o puede estar opcionalmente interrumpido por uno o varios grupos -(CO)- o $-SO_2-$ en el anillo y/u opcionalmente pueden estar contenidos uno o varios enlaces dobles en el anillo y en donde el anillo heterocicloalquilo $C_3$-$C_6$ en sí puede estar opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con ciano, halógeno, alquilo $C_1$-$C_6$, hidroxialquilo $C_1$-$C_6$, alcoxi $C_1$-$C_6$, cicloalquilo $C_3$-$C_6$, o con el grupo $-NR^3R^4$ o $-CO-NR^3R^4$,

o

$R^3$ y $R^4$ forman juntos un anillo heterocicloalquilo $C_3$-$C_6$, que está interrumpido al menos una vez por nitrógeno y puede estar opcionalmente mono o polisustituido con oxígeno o azufre y/o puede estar opcionalmente interrumpido por uno o varios grupos -(CO)- o $-SO_2-$ en el anillo y/u opcionalmente pueden estar contenidos uno o varios enlaces dobles en el anillo

y/o el anillo heterocicloalquilo en sí puede estar opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con alquilo $C_1$-$C_6$, cicloalquilo $C_3$-$C_6$, hidroxialquilo $C_1$-$C_6$, alcoxialquilo $C_1$-$C_6$, ciano, hidroxi o con el grupo $-NR^3R^4$,

$R^5$ es alquilo $C_1$-$C_6$, alquenilo $C_1$-$C_6$, alquinilo $C_1$-$C_6$ opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con halógeno, hidroxi, ciano, alcoxi $C_1$-$C_6$, cicloalquilo $C_3$-$C_6$, heterocicloalquilo $C_3$-$C_6$, o con el grupo $-NR^3R^4$, en donde el heterocicloalquilo en sí puede estar opcionalmente interrumpido por uno o varios átomos de nitrógeno, oxígeno y/o azufre y/o puede estar opcionalmente interrumpido por uno o varios grupos -(CO)- o $-SO_2-$ en el anillo y/u opcionalmente pueden estar contenidos uno o varios enlaces dobles en el anillo y

en donde el anillo heterocicloalquilo $C_3$-$C_6$ en sí puede estar opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con ciano, halógeno, alquilo $C_1$-

$C_6$, hidroxialquilo $C_1$-$C_6$, alcoxi $C_1$-$C_6$, cicloalquilo $C_3$-$C_6$, o con el grupo $-NR^3R^4$ o $-CO-NR^3R^4$,

$R^6$ es hidroxi, alquilo $C_1$-$C_6$, alcoxi $C_1$-$C_6$ o el grupo $-NR^3R^4$,

$R^7$ es $-(CH_2)_n$-arilo o $-(CH_2)_n$-heteroarilo y

n es 1 - 6,

así como sus estereoisómeros, diastereoisómeros, enantiómeros y sales,

con la condición de que los siguientes compuestos no entren dentro de la fórmula general (I):

éster metílico del ácido {2-ciano-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-fenilamino-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetilamino}-acético,

2-ciano-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-fenilamino-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-piridin-3-ilmetil-acetamida,

2-ciano-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-fenilamino-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-(3-imidazol-1-il-propil)-acetamida,

2-ciano-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-fenilamino-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-(4-fluoro-bencil)-acetamida,

2-ciano-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-fenilamino-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-(3-morfolin-4-il-propil)-acetamida,

2-ciano-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-fenilamino-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-(2-morfolin-4-il-etil)-acetamida,

2-ciano-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-fenilamino-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-acetamida,

2-ciano-N-ciclohexil-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-fenilamino-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida,

éster etílico del ácido 4-{2-ciano-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-fenilamino-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetilamino}-piperidin-1-carboxílico,

2-ciano-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-fenilamino-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-(3-hidroxi-propil)-acetamida,

2-ciano-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-fenilamino-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-(4-metoxi-bencil)-acetamida,

2-ciano-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-fenilamino-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-[2-(4-hidroxi-fenil)-etil]-acetamida,

N-alil-2-ciano-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-fenilamino-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida,

2-ciano-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-fenilamino-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-(2-hidroxi-etil)-acetamida,

2-ciano-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-fenilamino-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-(4-hidroxi-butil)-acetamida,

2-ciano-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-fenilamino-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-(6-hidroxi-hexil)-acetamida,

2-ciano-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-fenilamino-met-(E/Z)-iliden]-

tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida,
2-ciano-N-etil-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-fenilamino-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida,
2-ciano-2-[3-etil-5-[1-(4-metoxi-fenilamino)-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N,N-dimetil-acetamida,
2-ciano-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-fenilamino-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N,N-dimetil-acetamida,
ácido 6-{[2-[1-ciano-1-dimetilcarbamoil-met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-ilidenmetil]-amino}-naftalen-2-carboxílico,
ácido 4-{[2-[1-ciano-1-dimetilcarbamoil-met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-ilidenmetil]-amino}-benzoico,
2-ciano-2-[3-etil-5-[1-(4-hidroxi-fenilamino)-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N,N-dimetil-acetamida,
4-{[2-[1-ciano-1-dimetilcarbamoil-met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-ilidenmetil]-amino}-benzamida,
2-ciano-2-[3-etil-5-[1-(4-hidroximetil-fenilamino)-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N,N-dimetil-acetamida.

2. Compuestos de la fórmula general I, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

Q es fenilo, naftilo, quinolinilo, bencimidazolilo, indolilo, indazolilo, tiazolilo, imidazolilo o piridilo,

A y B son, de modo independiente entre sí, hidrógeno, halógeno, hidroxi, amino o nitro

o

son alquilo $C_1$-$C_3$ o alcoxi $C_1$-$C_6$ opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con halógeno, hidroxi, heterocicloalquilo $C_3$-$C_6$ o con el grupo -$NR^3R^4$ o -$CO(NR^3)$-M, en donde el heterocicloalquilo en sí puede estar opcionalmente interrumpido por uno o varios átomos de nitrógeno, oxígeno y/o azufre y/o puede estar opcionalmente interrumpido por uno o varios grupos -(CO)- o -$SO_2$- en el anillo y/u opcionalmente pueden estar contenidos uno o varios enlaces dobles en el anillo y/o el anillo en sí puede estar opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con alquilo $C_1$-$C_6$, cicloalquilo $C_3$-$C_6$, hidroxialquilo $C_1$-$C_6$ o con el grupo -$NR^3R^4$,

o

son -$NR^3(CO)$-L, -$NR^3(CO)$-$NR^3$-L, -$COR^5$, -$CO(NR^3)$-M, -$NR^3(CS)NR^3R^4$, -$NR^3SO_2$-M, -$SO_2$-$NR^3R^4$ o - $SO_2(NR^3)$-M,

L es alquilo $C_1$-$C_6$ o heteroarilo opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con hidroxialcoxi $C_1$-$C_6$, alcoxialcoxi $C_1$-$C_6$, heterocicloalquilo $C_3$-$C_6$ o con el grupo -$NR^3R^4$, en donde el heterocicloalquilo en sí puede estar opcionalmente interrumpido por uno o varios átomos de nitrógeno, oxígeno y/o azufre y/o puede estar opcionalmente interrumpido por uno o varios grupos

-(CO)- o $-SO_2-$ en el anillo y/u opcionalmente pueden estar contenidos uno o varios enlaces dobles en el anillo y/o el anillo en sí puede estar opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con alquilo $C_1$-$C_6$, cicloalquilo $C_3$-$C_6$, hidroxialquilo $C_1$-$C_6$ o con el grupo $-NR^3R^4$,

M es alquilo $C_1$-$C_6$ opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con el grupo $-NR^3R^4$ o heterocicloalquilo $C_3$-$C_6$,

X es -NH- o $-NR^5-$,

$R^1$ es alquilo $C_1$-$C_4$, cicloalquilo $C_3$, alilo o propargilo opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con halógeno,

$R^2$ es hidrógeno o es alquilo $C_1$-$C_6$, alcoxi $C_1$-$C_6$, alquenilo $C_1$-$C_6$, alquinilo $C_1$-$C_6$, cicloalquilo $C_3$-$C_6$, heterocicloalquilo $C_3$-$C_6$, arilo o heteroarilo opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con halógeno, hidroxi, ciano, alquilo $C_1$-$C_6$, alcoxi $C_1$-$C_6$, hidroxialquilo $C_1$-$C_6$, cicloalquilo $C_3$-$C_6$, heterocicloalquilo $C_3$-$C_6$, alquinilo $C_1$-$C_6$, arilo, ariloxi, heteroarilo o con el grupo -S-alquilo $C_1$-$C_6$, $-COR^6$, $-NR^3R^4$, $-NR^3(CO)-L$ o $-NR^3COOR^7$,

en donde el heterocicloalquilo en sí puede estar opcionalmente interrumpido por uno o varios átomos de nitrógeno, oxígeno y/o azufre y/o puede estar opcionalmente interrumpido por uno o varios grupos -(CO)- o $-SO_2-$ en el anillo y/u opcionalmente

pueden estar contenidos uno o varios enlaces dobles en el anillo y

en donde arilo, heteroarilo, anillo cicloalquilo $C_3$-$C_6$ y/o anillo heterocicloalquilo $C_3$-$C_6$ en sí pueden estar opcionalmente mono o polisustituidos, igual o diferente, con ciano, halógeno, hidroxi, alquilo $C_1$-$C_6$, hidroxialquilo $C_1$-$C_6$, alcoxi $C_1$-$C_6$, cicloalquilo $C_3$-$C_6$, heterocicloalquilo $C_3$-$C_6$, arilo, bencilo o heteroarilo opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con halógeno,

o

es el grupo $-NR^3R^4$, $-NR^3(CO)-L$, $-NR^3(CS)NR^3R^4$,

o

$R^2$ y $R^5$ forman juntos un anillo heterocicloalquilo $C_3$-$C_6$, que está interrumpido al menos una vez por nitrógeno y puede estar opcionalmente mono o polisustituido con oxígeno o azufre y/o puede estar opcionalmente interrumpido por uno o varios grupos $-(CO)-$ o $-SO_2-$ en el anillo y/u opcionalmente pueden estar contenidos uno o varios enlaces dobles en el anillo

y/o el anillo en sí puede estar opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con ciano, halógeno, hidroxi, alquilo $C_1$-$C_6$, cicloalquilo $C_3$-$C_6$, hidroxialquilo $C_1$-$C_6$, alcoxialquilo $C_1$-$C_6$ o con el grupo $-NR^3R^4$ o $-COR^6$

y/o con arilo o heteroarilo opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con halógeno,

alcoxi $C_1$-$C_6$ o con el grupo $-COR^6$,

$R^3$ y $R^4$ son, de modo independiente entre sí, hidrógeno o son alquilo $C_1$-$C_6$, alcoxi $C_1$-$C_6$, -CO-alquilo $C_1$-$C_6$ o arilo opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con halógeno, hidroxi, heterocicloalquilo $C_3$-$C_6$, hidroxialcoxi $C_1$-$C_6$ o con el grupo $-NR^3R^4$, en donde el heterocicloalquilo en sí puede estar opcionalmente interrumpido por uno o varios átomos de nitrógeno, oxígeno y/o azufre y/o puede estar opcionalmente interrumpido por uno o varios grupos -(CO)- o $-SO_2-$ en el anillo y/u opcionalmente pueden estar contenidos uno o varios enlaces dobles en el anillo y en donde el anillo heterocicloalquilo $C_3$-$C_6$ en sí puede estar opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con ciano, halógeno, alquilo $C_1$-$C_6$, hidroxialquilo $C_1$-$C_6$, alcoxi $C_1$-$C_6$, cicloalquilo $C_3$-$C_6$, o con el grupo $-NR^3R^4$ o $-CO-NR^3R^4$,

o

$R^3$ y $R^4$ forman juntos un anillo heterocicloalquilo $C_3$-$C_6$, que está interrumpido al menos una vez por nitrógeno y puede estar opcionalmente mono o polisustituido con oxígeno o azufre y/o puede estar opcionalmente interrumpido por uno o varios grupos -(CO)- o $-SO_2-$ en el anillo y/u opcionalmente pueden estar contenidos uno o varios enlaces dobles en el anillo

y/o el anillo heterocicloalquilo en sí puede estar

opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con alquilo $C_1$-$C_6$, cicloalquilo $C_3$-$C_6$, hidroxialquilo $C_1$-$C_6$, alcoxialquilo $C_1$-$C_6$, ciano, hidroxi o con el grupo $-NR^3R^4$,

$R^5$ es alquilo $C_1$-$C_6$, alquenilo $C_1$-$C_6$, alquinilo $C_1$-$C_6$ opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con halógeno, hidroxi, ciano, alcoxi $C_1$-$C_6$, cicloalquilo $C_3$-$C_6$, heterocicloalquilo $C_3$-$C_6$, o con el grupo $-NR^3R^4$, en donde el heterocicloalquilo en sí puede estar opcionalmente interrumpido por uno o varios átomos de nitrógeno, oxígeno y/o azufre y/o puede estar opcionalmente interrumpido por uno o varios grupos -(CO)- o $-SO_2-$ en el anillo y/u opcionalmente pueden estar contenidos uno o varios enlaces dobles en el anillo y
en donde el anillo heterocicloalquilo $C_3$-$C_6$ en sí puede estar opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con ciano, halógeno, alquilo $C_1$-$C_6$, hidroxialquilo $C_1$-$C_6$, alcoxi $C_1$-$C_6$, cicloalquilo $C_3$-$C_6$, o con el grupo $-NR^3R^4$ o $-CO-NR^3R^4$,

$R^6$ es hidroxi, alquilo $C_1$-$C_6$, alcoxi $C_1$-$C_6$ o el grupo $-NR^3R^4$,

$R^7$ es $-(CH_2)_n$-arilo o $-(CH_2)_n$-heteroarilo y

n es 1 - 6,

así como sus solvatos, hidratos, estereoisómeros, diastereoisómeros, enantiómeros y sales.

3. Compuestos de la fórmula general I, de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde

Q es fenilo, naftilo o indolilo,

A y B son, de modo independiente entre sí, hidrógeno, halógeno, hidroxi, amino o nitro

o

son alquilo $C_1$-$C_3$ o alcoxi $C_1$-$C_6$ opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con halógeno, hidroxi, heterocicloalquilo $C_3$-$C_6$ o con el grupo -$NR^3R^4$ o -$CO(NR^3)$-M, en donde el heterocicloalquilo en sí puede estar opcionalmente interrumpido por uno o varios átomos de nitrógeno, oxígeno y/o azufre y/o puede estar opcionalmente interrumpido por uno o varios grupos -(CO)- o -$SO_2$- en el anillo y/u opcionalmente pueden estar contenidos uno o varios enlaces dobles en el anillo y/o el anillo en sí puede estar opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con alquilo $C_1$-$C_6$, cicloalquilo $C_3$-$C_6$, hidroxialquilo $C_1$-$C_6$ o con el grupo -$NR^3R^4$,

o

son -$NR^3(CO)$-L, -$NR^3(CO)$-$NR^3$-L, -$COR^6$, -$CO(NR^3)$-M, -$NR^3(CS)NR^3R^4$, -$NR^3SO_2$-M, -$SO_2$-$NR^3R^4$ o - $SO_2(NR^3)$-M,

L es alquilo $C_1$-$C_6$ o heteroarilo opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con hidroxialcoxi $C_1$-$C_6$, alcoxialcoxi $C_1$-$C_6$, heterocicloalquilo $C_3$-$C_6$ o con el grupo -$NR^3R^4$, en donde el heterocicloalquilo en sí puede estar opcionalmente interrumpido por uno o varios átomos de nitrógeno, oxígeno y/o azufre y/o puede estar

opcionalmente interrumpido por uno o varios grupos -(CO)- o $-SO_2-$ en el anillo y/u opcionalmente pueden estar contenidos uno o varios enlaces dobles en el anillo y/o el anillo en sí puede estar opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con alquilo $C_1$-$C_6$, cicloalquilo $C_3$-$C_6$, hidroxialquilo $C_1$-$C_6$ o con el grupo $-NR^3R^4$,

M es alquilo $C_1$-$C_6$ opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con el grupo $-NR^3R^4$ o heterocicloalquilo $C_3$-$C_6$,

X es $-NH-$ o $-NR^5-$,

$R^1$ es alquilo $C_1$-$C_4$, cicloalquilo $C_3$, alilo o propargilo opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con halógeno,

$R^2$ es hidrógeno o es alquilo $C_1$-$C_6$, alcoxi $C_1$-$C_6$, alquenilo $C_1$-$C_6$, alquinilo $C_1$-$C_6$, cicloalquilo $C_3$-$C_6$, heterocicloalquilo $C_3$-$C_6$, arilo o heteroarilo opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con halógeno, hidroxi, ciano, alquilo $C_1$-$C_6$, alcoxi $C_1$-$C_6$, hidroxialquilo $C_1$-$C_6$, cicloalquilo $C_3$-$C_6$, heterocicloalquilo $C_3$-$C_6$, alquinilo $C_1$-$C_6$, arilo, ariloxi, heteroarilo o con el grupo -S-alquilo $C_1$-$C_6$, $-COR^6$, $-NR^3R^4$, $-NR^3(CO)-L$ o $-NR^3COOR^7$,

en donde el heterocicloalquilo en sí puede estar opcionalmente interrumpido por uno o varios átomos de nitrógeno, oxígeno y/o azufre y/o puede estar opcionalmente interrumpido por uno o varios grupos

-(CO)- o $-SO_2-$ en el anillo y/u opcionalmente pueden estar contenidos uno o varios enlaces dobles en el anillo

y en donde arilo, heteroarilo, anillo cicloalquilo $C_3$-$C_6$ y/o anillo heterocicloalquilo $C_3$-$C_6$ en sí pueden estar opcionalmente mono o polisustituidos, igual o diferente, con ciano, halógeno, hidroxi, alquilo $C_1$-$C_6$, hidroxialquilo $C_1$-$C_6$, alcoxi $C_1$-$C_6$, cicloalquilo $C_3$-$C_6$, heterocicloalquilo $C_3$-$C_6$, arilo, bencilo o heteroarilo opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con halógeno,

o

es el grupo $-NR^3R^4$, $-NR^3(CO)-L$, $-NR^3(CS)NR^3R^4$,

o

$R^2$ y $R^5$ forman juntos un anillo heterocicloalquilo $C_3$-$C_6$, que está interrumpido al menos una vez por nitrógeno y puede estar opcionalmente mono o polisustituido con oxígeno o azufre y/o puede estar opcionalmente interrumpido por uno o varios grupos -(CO)- o $-SO_2-$ en el anillo y/u opcionalmente pueden estar contenidos uno o varios enlaces dobles en el anillo

y/o el anillo en sí puede estar opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con ciano, halógeno, hidroxi, alquilo $C_1$-$C_6$, cicloalquilo $C_3$-$C_6$, hidroxialquilo $C_1$-$C_6$, alcoxialquilo $C_1$-$C_6$ o con el grupo $-NR^3R^4$ o $-COR^6$

y/o con arilo o heteroarilo opcionalmente mono o

polisustituido, igual o diferente, con halógeno, alcoxi $C_1$-$C_6$ o con el grupo $-COR^6$,

$R^3$ y $R^4$ son, de modo independiente entre sí, hidrógeno o son alquilo $C_1$-$C_6$, alcoxi $C_1$-$C_6$, -CO-alquilo $C_1$-$C_6$ o arilo opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con halógeno, hidroxi, heterocicloalquilo $C_3$-$C_6$, hidroxialcoxi $C_1$-$C_6$ o con el grupo $-NR^3R^4$, en donde el heterocicloalquilo en sí puede estar opcionalmente interrumpido por uno o varios átomos de nitrógeno, oxígeno y/o azufre y/o puede estar opcionalmente interrumpido por uno o varios grupos -(CO)- o $-SO_2-$ en el anillo y/u opcionalmente pueden estar contenidos uno o varios enlaces dobles en el anillo y en donde el anillo heterocicloalquilo $C_3$-$C_6$ en sí puede estar opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con ciano, halógeno, alquilo $C_1$-$C_6$, hidroxialquilo $C_1$-$C_6$, alcoxi $C_1$-$C_6$, cicloalquilo $C_3$-$C_6$, o con el grupo $-NR^3R^4$ o $-CO-NR^3R^4$,

o

$R^3$ y $R^4$ forman juntos un anillo heterocicloalquilo $C_3$-$C_6$, que está interrumpido al menos una vez por nitrógeno y puede estar opcionalmente mono o polisustituido con oxígeno o azufre y/o puede estar opcionalmente interrumpido por uno o varios grupos -(CO)- o $-SO_2-$ en el anillo y/u opcionalmente pueden estar contenidos uno o varios enlaces dobles en el anillo

y/o el anillo heterocicloalquilo en sí puede estar opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con alquilo $C_1$-$C_6$, cicloalquilo $C_3$-$C_6$, hidroxialquilo $C_1$-$C_6$, alcoxialquilo $C_1$-$C_6$, ciano, hidroxi o con el grupo $-NR^3R^4$,

$R^5$ es alquilo $C_1$-$C_6$, alquenilo $C_1$-$C_6$, alquinilo $C_1$-$C_6$ opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con halógeno, hidroxi, ciano, alcoxi $C_1$-$C_6$, cicloalquilo $C_3$-$C_6$, heterocicloalquilo $C_3$-$C_6$, o con el grupo $-NR^3R^4$, en donde el heterocicloalquilo en sí puede estar opcionalmente interrumpido por uno o varios átomos de nitrógeno, oxígeno y/o azufre y/o puede estar opcionalmente interrumpido por uno o varios grupos -(CO)- o $-SO_2-$ en el anillo y/u opcionalmente pueden estar contenidos uno o varios enlaces dobles en el anillo y
en donde el anillo heterocicloalquilo $C_3$-$C_6$ en sí puede estar opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con ciano, halógeno, alquilo $C_1$-$C_6$, hidroxialquilo $C_1$-$C_6$, alcoxi $C_1$-$C_6$, cicloalquilo $C_3$-$C_6$, o con el grupo $-NR^3R^4$ o $-CO-NR^3R^4$,

$R^6$ es hidroxi, alquilo $C_1$-$C_6$, alcoxi $C_1$-$C_6$ o el grupo $-NR^3R^4$,

$R^7$ es $-(CH_2)_n$-arilo o $-(CH_2)_n$-heteroarilo y

n es 1 - 6,

así como sus solvatos, hidratos, estereoisómeros, diastereoisómeros, enantiómeros y sales.

4. Compuestos de la fórmula general I, de acuerdo con

una de las reivindicaciones anteriores, en donde

Q es fenilo, naftilo o indolilo,

A y B son, de modo independiente entre sí, hidrógeno, halógeno, hidroxi, amino o nitro

o

son alquilo $C_1$-$C_3$ o alcoxi $C_1$-$C_6$ opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o con el grupo -N(alquilo $C_1$-$C_6$)$_2$ o -CO(NH)-M, en donde pirrolidinilo, piperidinilo o piperazinilo en sí puede estar opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con alquilo $C_1$-$C_6$ o hidroxialquilo $C_1$-$C_6$,

o

son -CO(NH)-M, -CO($NCH_3$)-M, -NH(CO)-L, -NH(CO)-NH-L, -$SO_2$(NH)-M o -$SO_2$($NCH_3$)-M,

L es alquilo $C_1$-$C_6$ o piridilo opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con hidroxialcoxi $C_1$-$C_6$, alcoxialcoxi $C_1$-$C_6$, pirrolidinilo, piperazinilo o con el grupo -N(alquilo $C_1$-$C_6$)$_2$, en donde el pirrolidinilo o piperazinilo en sí puede estar opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con alquilo $C_1$-$C_6$,

M es alquilo $C_1$-$C_6$ opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con el grupo -N(alquilo $C_1$-$C_6$)$_2$ o pirrolidinilo,

X es -NH- o -$NR^5$-,

$R^1$ es alquilo $C_1$-$C_4$ opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con halógeno,

$R^2$ es hidrógeno o es alquilo $C_1$-$C_6$, alquenilo $C_1$-$C_6$, alquinilo $C_1$-$C_6$, cicloalquilo $C_3$-$C_6$, pirrolidinilo, piperidinilo, fenilo, tetralinilo o indolilo opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con halógeno, hidroxi, ciano, alquilo $C_1$-$C_6$, alcoxi $C_1$-$C_6$, hidroxialquilo $C_1$-$C_6$, cicloalquilo $C_3$-$C_6$, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, fenoxi, bifenilo, naftilo, tienilo, furanilo, tetrazolilo, piridilo o con el grupo -S-alquilo $C_1$-$C_6$, $-CONH_2$, -COO-alquilo $C_1$-$C_6$, -N(alquilo $C_1$-$C_6$)$_2$, -N(alquil $C_1$-$C_6$)fenilo, -NH(CO)-L,

en donde fenilo, furanilo, cicloalquilo $C_3$-$C_6$, piperidinilo o piperazinilo en sí pueden estar opcionalmente mono o polisustituidos, igual o diferente, con alquilo $C_1$-$C_6$, alcoxi $C_1$-$C_6$, ciano, halógeno, hidroxi, fenilo, bencilo, morfolinilo y el alquilo $C_1$-$C_6$ o el alcoxi $C_1$-$C_6$ en sí puede estar opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con halógeno, o

es el grupo -N(alquilo $C_1$-$C_6$)$_2$, -NH(CO)-L, $-NCH_3(CS)NHCH_3$, o

$R^2$ y $R^5$ juntos forman aziridinilo, azetidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo o piperazinilo, en donde aziridinilo, azetidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo o

piperazinilo en sí puede estar opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con hidroxi, alquilo $C_1$-$C_6$, hidroxialquilo $C_1$-$C_6$, alcoxialquilo $C_1$-$C_6$ o con el grupo $-CONH_2$, -CO-alquilo $C_1$-$C_6$ o -COO-alquilo $C_1$-$C_6$

y/o con fenilo, bencilo o piridilo opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con halógeno o alcoxi $C_1$-$C_6$, y

$R^5$ es alquilo $C_1$-$C_6$ o alquenilo $C_1$-$C_6$ opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con alcoxi $C_1$-$C_6$,

así como sus solvatos, hidratos, estereoisómeros, diastereoisómeros, enantiómeros y sales.

5. Compuestos de la fórmula general (I), de acuerdo con las reivindicaciones anteriores, en donde

Q es fenilo, naftilo o indolilo,

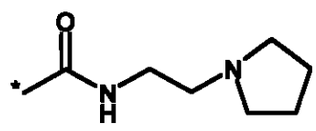
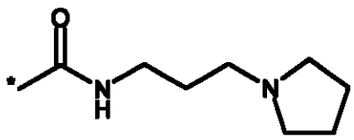
A y B son, de modo independiente entre sí, hidrógeno, halógeno, hidroxi, amino o nitro

o

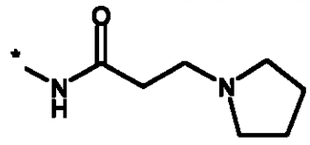
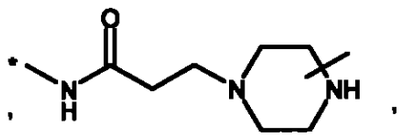
son alquilo $C_1$-$C_3$ o alcoxi $C_1$-$C_3$ opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o con el grupo $-N(CH_3)_2$ o $-CO(NH)-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$, en donde pirrolidinilo, piperidinilo o piperazinilo en sí puede estar opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con alquilo $C_1$-$C_3$ o hidroxialquilo $C_1$-$C_3$, o

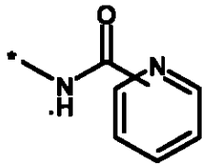
es el grupo $-CO-NH-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$, $-CO-NH-(CH_2)_2-$

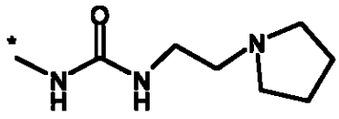
$N(C_2H_5)_2$, $-CO-N(CH_3)-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$,

$-NH(CO)-C(CH_3)_3$, $-NH(CO)-(CH_2)-O(CH_2)_2-OCH_3$, $-NH(CO)-(CH_2)_2-N(C_2H_5)_2$,





o son $-SO_2-NH-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$ o $-SO_2-N(CH_3)-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$,

X es $-NH-$ o $-NR^5-$,

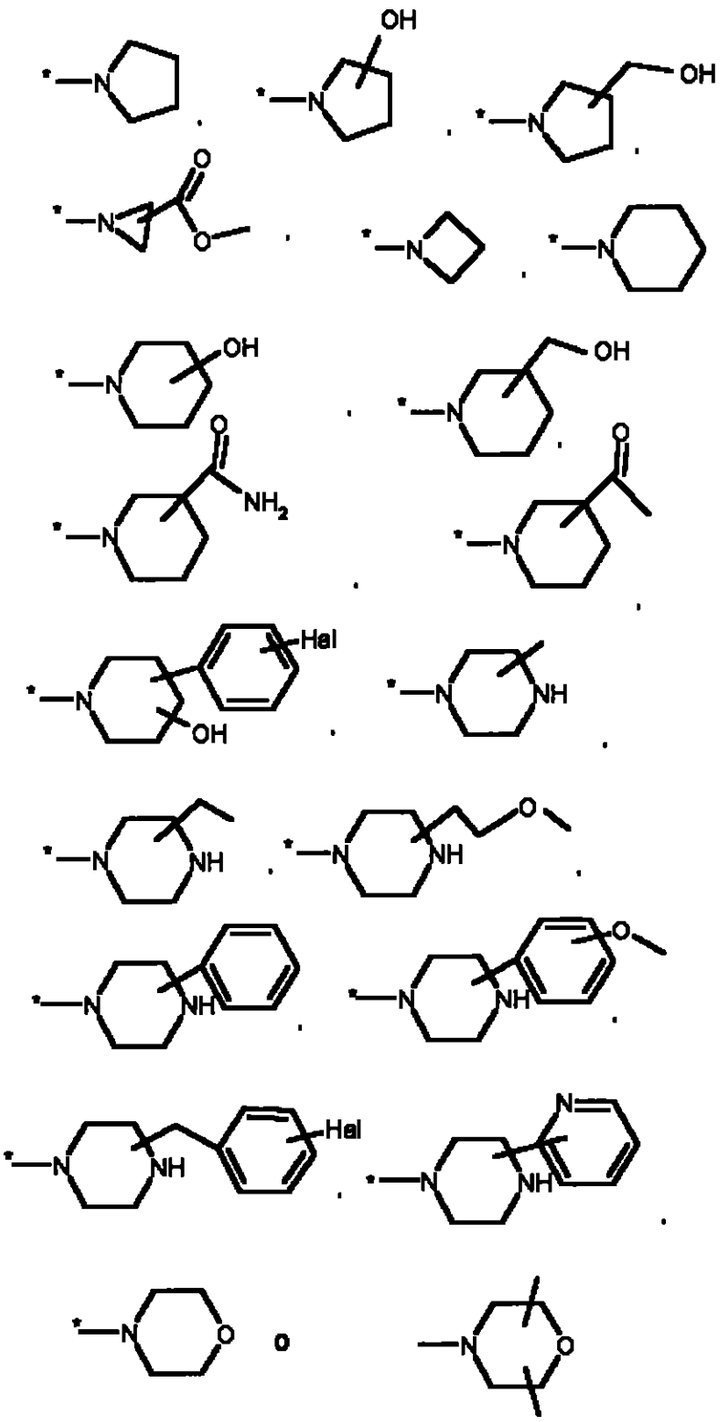
$R^1$ es alquilo $C_1-C_3$ opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con halógeno,

$R^2$ es hidrógeno o es alquilo $C_1-C_6$, alquenilo $C_1-C_4$, alquinilo $C_1-C_4$, cicloalquilo $C_3-C_6$, piperidinilo, fenilo, pirrolidinilo, indolilo o tetralinilo opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con halógeno, hidroxi, ciano, alquilo $C_1-C_6$, hidroxialquilo $C_1-C_6$, metoxi, cicloalquilo $C_3-C_6$, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, feniloxi, bifenilo, naftilo, tienilo, furanilo, tetrazolilo o piridilo o con el grupo $-S-CH_3$, $-COOCH_3$, $-COOC_2H_5$,

$-CO-NH_2$, $-OCF_3$, $-N(CH_3)$-fenilo, $-N$(alquilo $C_1$-$C_4)_2$, $-NH(CO)-CH_3$, en donde fenilo, furanilo, cicloalquilo $C_3$-$C_6$, piperidinilo o piperazinilo en sí pueden estar opcionalmente mono o polisustituidos, igual o diferente, con ciano, halógeno, hidroxi, alquilo $C_1$-$C_3$, hidroxialquilo $C_1$-$C_3$, metoxi, morfolinilo, fenilo o bencilo, o

es el grupo $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_3)(CS)NHCH_3$, $-NH(CO)-CH_3$, -NH(CO)-piridilo, -NH(CO)-piridinilo, o

$R^2$ y $R^5$ forman juntos uno de los siguientes anillos

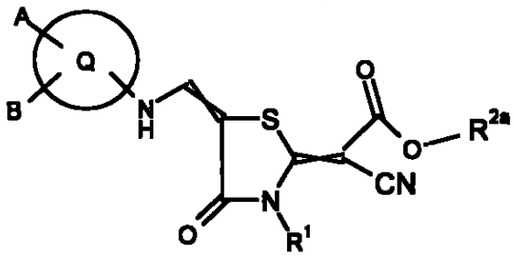


y

$R^5$ es alquilo $C_1$-$C_3$ o alquenilo $C_1$-$C_3$ opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con alcoxi $C_1$-$C_6$,

así como sus solvatos, hidratos, estereoisómeros, diastereoisómeros, enantiómeros y sales.

6. Compuestos de la fórmula general IA



(IA)

en donde

Q es arilo o heteroarilo,

A y B son, de modo independiente entre sí, hidrógeno, halógeno, hidroxi, amino o nitro

o

son alquilo $C_1$-$C_3$ o alcoxi $C_1$-$C_6$ opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con halógeno, hidroxi, heterocicloalquilo $C_3$-$C_6$ o con el grupo -$NR^3R^4$ o -$CO(NR^3)$-M, en donde el heterocicloalquilo en sí puede estar opcionalmente interrumpido por uno o varios átomos de nitrógeno, oxígeno y/o azufre y/o puede estar opcionalmente interrumpido por uno o varios grupos -(CO)- o -$SO_2$- en el anillo y/u opcionalmente pueden estar contenidos uno o varios enlaces dobles en el anillo y/o el anillo en sí puede estar opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con alquilo $C_1$-$C_6$, cicloalquilo $C_3$-$C_6$, hidroxialquilo $C_1$-$C_6$ o con el grupo -$NR^3R^4$,

o

son -$NR^3(CO)$-L, -$NR^3(CO)$-$NR^3$-L, -$COR^6$, -$CO(NR^3)$-M, -$NR^3(CS)NR^3R^4$, -$NR^3SO_2$-M, -$SO_2$-$NR^3R^4$ o - $SO_2(NR^3)$-M,

L es alquilo $C_1$-$C_6$ o heteroarilo opcionalmente mono o

polisustituido, igual o diferente, con hidroxialcoxi $C_1$-$C_6$, alcoxialcoxi $C_1$-$C_6$, heterocicloalquilo $C_3$-$C_6$ o con el grupo $-NR^3R^4$, en donde el heterocicloalquilo en sí puede estar opcionalmente interrumpido por uno o varios átomos de nitrógeno, oxígeno y/o azufre y/o puede estar opcionalmente interrumpido por uno o varios grupos -(CO)- o $-SO_2-$ en el anillo y/u opcionalmente pueden estar contenidos uno o varios enlaces dobles en el anillo y/o el anillo en sí puede estar opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con alquilo $C_1$-$C_6$, cicloalquilo $C_3$-$C_6$, hidroxialquilo $C_1$-$C_6$ o con el grupo $-NR^3R^4$,

M es alquilo $C_1$-$C_6$ opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con el grupo $-NR^3R^4$ o heterocicloalquilo $C_3$-$C_6$,

$R^1$ es alquilo $C_1$-$C_4$, cicloalquilo $C_3$, alilo o propargilo opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con halógeno,

$R^{2a}$ es alilo o propargilo,

$R^3$ y $R^4$ son, de modo independiente entre sí, hidrógeno o son alquilo $C_1$-$C_6$, alcoxi $C_1$-$C_6$, -CO-alquilo $C_1$-$C_6$ o arilo opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con halógeno, hidroxi, heterocicloalquilo $C_3$-$C_6$, hidroxialcoxi $C_1$-$C_6$ o con el grupo $-NR^3R^4$, en donde el heterocicloalquilo en sí puede estar opcionalmente interrumpido por uno o varios átomos de nitrógeno, oxígeno y/o azufre

y/o puede estar opcionalmente interrumpido por uno o varios grupos -(CO)- o $-SO_2-$ en el anillo y/u opcionalmente pueden estar contenidos uno o varios enlaces dobles en el anillo y en donde el anillo heterocicloalquilo $C_3$-$C_6$ en sí puede estar opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con ciano, halógeno, alquilo $C_1$-$C_6$, hidroxialquilo $C_1$-$C_6$, alcoxi $C_1$-$C_6$, cicloalquilo $C_3$-$C_6$, o con el grupo $-NR^3R^4$ o $-CO-NR^3R^4$,

o

$R^3$ y $R^4$ forman juntos un anillo heterocicloalquilo $C_3$-$C_6$, que está interrumpido al menos una vez por nitrógeno y puede estar opcionalmente mono o polisustituido con oxígeno o azufre y/o puede estar opcionalmente interrumpido por uno o varios grupos -(CO)- o $-SO_2-$ en el anillo y/u opcionalmente pueden estar contenidos uno o varios enlaces dobles en el anillo

y/o el anillo heterocicloalquilo en sí puede estar opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con alquilo $C_1$-$C_6$, cicloalquilo $C_3$-$C_6$, hidroxialquilo $C_1$-$C_6$, alcoxialquilo $C_1$-$C_6$, ciano, hidroxi o con el grupo $-NR^3R^4$, y

$R^6$ es hidroxi, alquilo $C_1$-$C_6$, alcoxi $C_1$-$C_6$ o el grupo $-NR^3R^4$,

así como sus solvatos, hidratos, estereoisómeros, diastereoisómeros, enantiómeros y sales.

7. Compuestos de la fórmula general IA, de acuerdo

con la reivindicación 6, en donde

Q es fenilo, quinolinilo, indolilo o naftilo,

A y B son, de modo independiente entre sí, hidrógeno o halógeno

o

son alquilo $C_1$-$C_3$ o alcoxi $C_1$-$C_6$ opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con halógeno, hidroxi o con el grupo -N(alquilo $C_1$-$C_6$)$_2$ o -CO(NH)-M

o

son -NH(CO)-L, -NH(CO)-NH-L, -COR$^6$, -CO(NH)-M, -CO($NCH_3$)-M, -$SO_2$(NH)-M o -$SO_2$($NCH_3$)-M,

L es alquilo $C_1$-$C_6$ opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con pirrolidinilo,

M es alquilo $C_1$-$C_6$ opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con el grupo -N(alquilo $C_1$-$C_6$)$_2$ o pirrolidinilo,

$R^1$ es alquilo $C_1$-$C_3$,

$R^{2a}$ es alilo o propargilo,

$R^6$ es hidroxi, alquilo $C_1$-$C_6$ o alcoxi $C_1$-$C_6$,

así como sus solvatos, hidratos, estereoisómeros, diastereoisómeros, enantiómeros y sales.

8. Compuestos de las siguientes fórmulas, así como sus solvatos, hidratos, estereoisómeros, diastereoisómeros, enantiómeros y sales:

éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-(3-etil-5-(E/Z)-{[4-(2-morfolin-4-il-etansulfonilamino)-fenilamino]-metilen}-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-acético,

éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-[3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-({4-[(pirrolidin-1-carbonil)-amino]-fenilamino}-metilen)-tiazolidin-2-iliden]-acético,

éster alílico del ácido (E o Z)-ciano-(3-etil-5-(E/Z-({4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propionilamino]-fenilamino}-metilen}-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-acético,

éster bencílico del ácido (E o Z)-ciano-(3-etil-5-(E/Z-({4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propionilamino]-fenilamino}-metilen}-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-acético,

éster alílico del ácido (E o Z)-ciano-(3-etil-5-(E/Z) -{[4-(2-pirrolidin-1-il-etilcarbamoil)-fenilamino]-metilen}-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-acético,

éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-[3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-(p-tolilamino-metilen)-tiazolidin-2-iliden]-acético,

éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-[3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-(m-tolilamino-metilen)-tiazolidin-2-iliden]-acético,

éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-{3-etil-5-(E/Z)-[(3-nitro-fenilamino)-metilen]-4-oxo-tiazolidin-2-iliden}-acético,

éster etílico del ácido (E o Z)-{5-(E/Z)-[(3-cloro-fenilamino)-metilen]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-2-iliden}-ciano-acético,

éster etílico del ácido 5-{[2-((E o Z)-ciano-etoxicarbonil-metilen)-3-etil-4-oxo-tiazolidin-5-(E/Z)-ilidenmetil]-amino}-1H-indol-2-carboxílico,

éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-{3-etil-5-(E/Z)-[(2-metil-1H-indol-5-ilamino)-metilen]-4-oxo-tiazolidin-2-iliden}-acético,

éster etílico del ácido (E o Z)-{5-(E/Z)-[(3-carbamoil-1H-indol-5-ilamino)-metilen]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-2-iliden}-ciano-acético,

éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-(3-etil-5-(E/Z)-{[3-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-fenilamino]-metilen}-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-acético,

éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-[3-etil-5-(E/Z)-({3-[2-(2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-etansulfonilamino]-fenilamino}-metilen)-4-oxo-tiazolidin-2-iliden]-acético,

éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-(3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-{[3-(2-piperidin-1-il-etansulfonilamino)-fenilamino]-metilen}-tiazolidin-2-iliden)-acético,

éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-(3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-{[3-(2-pirrolidin-1-il-etansulfonilamino)-fenilamino]-metilen}-tiazolidin-2-iliden)-acético,

éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-(3-etil-5-(E/Z)-{[4-(3-metoxi-propionilamino)-fenilamino]-metilen}-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-acético,

éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-[3-etil-5-(E/Z)-({4-[2-(2-metoxi-etoxi)-acetilamino]-fenilamino}-metilen)-4-oxo-tiazolidin-2-iliden]-acético,

éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-(3-etil-5-(E/Z)-{[4-(2-metoxi-acetilamino)-fenilamino]-metilen}-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-acético,

éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-(3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-{[4-(2-piperidin-1-il-etansulfonilamino)-fenilamino]-metilen}-tiazolidin-2-iliden)-acético,

éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-[3-etil-5-(E/Z)-({4-

[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etansulfonilamino]-fenilamino}-metilen)-4-oxo-tiazolidin-2-iliden]-acético,

éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-{3-etil-5-(E/Z)-[(4-metansulfonilamino-fenilamino)-metilen]-4-oxo-tiazolidin-2-iliden}-acético,

éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-[3-etil-5-(E/Z)-({4-[2-(2-hidroximetil-piperidin-1-il)-etansulfonilamino]-fenilamino}-metilen)-4-oxo-tiazolidin-2-iliden]-acético,

éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-[3-etil-5-(E/Z)-({4-[2-(2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-etansulfonilamino]-fenilamino}-metilen)-4-oxo-tiazolidin-2-iliden]-acético,

éster propílico del ácido (E o Z)-ciano-{3-etil-5-(E/Z)-[(4-hidroxi-fenilamino)-metilen]-4-oxo-tiazolidin-2-iliden}-acético,

éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-{3-etil-5-(E/Z)-[(2-fluoro-4-hidroxi-fenilamino)-metilen]-4-oxo-tiazolidin-2-iliden}-acético,

éster etílico del ácido (E o Z)-{5-(E/Z)-[(3-cloro-4-hidroxi-fenilamino)-metilen]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-2-iliden}-ciano-acético,

éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-{3-etil-5-(E/Z)-[(4-hidroxi-3-nitro-fenilamino)-metilen]-4-oxo-tiazolidin-2-iliden}-acético,

éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-{5-(E/Z)-[(3,5-dicloro-4-hidroxi-fenilamino)-metilen]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-2-iliden}-acético,

éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-{3-etil-5-(E/Z)-[(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenilamino)-metilen]-4-oxo-tiazolidin-2-

588

iliden}-acético,

éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-{5-(E/Z)-[(3-dietil-aminometil-4-hidroxi-fenilamino)-metilen]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-2-iliden}-acético,

éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-{3-etil-5-(E/Z)-[(4-hidroxi-3-metil-fenilamino)-metilen]-4-oxo-tiazolidin-2-iliden}-acético,

éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-{5-(E/Z)-[(3,5-dibromo-4-hidroxi-fenilamino)-metilen]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-2-iliden}-acético,

éster metílico del ácido 5-{[2-((E o Z)-ciano-etoxicarbonil-metilen)-3-etil-4-oxo-tiazolidin-5-(E/Z)-ilidenmetil]-amino}-2-hidroxi-benzoico,

éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-{3-etil-5-(E/Z)-[(2-hidroxi-fenilamino)-metilen]-4-oxo-tiazolidin-2-iliden}-acético,

éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-{3-etil-5-(E/Z)-[(2-fluoro-fenilamino)-metilen]-4-oxo-tiazolidin-2-iliden}-acético,

éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-[3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-(o-tolilamino-metilen)-tiazolidin-2-iliden]-acético,

éster etílico del ácido (E o Z)-{5-(E/Z)-[(2-cloro-fenilamino)-metilen]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-2-iliden}-ciano-acético,

éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-[3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-(quinolin-8-ilaminometilen)-tiazolidin-2-iliden]-acético,

éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-{3-etil-5-(E/Z)-[(2-isopropil-fenilamino)-metilen]-4-oxo-tiazolidin-2-iliden}-

acético,

éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-[3-etil-5-(E/Z)-(naftalen-1-ilaminometilen)-4-oxo-tiazolidin-2-iliden]-acético,

éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-[3-etil-5-(E/Z)-(naftalen-1-ilaminometilen)-4-oxo-tiazolidin-2-iliden]-acético,

éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-{3-etil-5-(E/Z)-[(2-etil-fenilamino)-metilen]-4-oxo-tiazolidin-2-iliden}-acético,

éster etílico del ácido (E o Z)-{5-(E/Z)-[(1H-benzoimidazol-2-ilamino)-metilen]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-2-iliden}-ciano-acético,

éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-{3-etil-5-(E/Z)-[(1-metil-1H-benzoimidazol-2-ilamino)-metilen]-4-oxo-tiazolidin-2-iliden}-acético,

éster alílico del ácido ciano-[3-etil-4-oxo-5-[1-[4-(3-pirrolidin-1-il-propionilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético,

éster alílico del ácido ciano-[3-etil-4-oxo-5-[1-{4-[3-(2-pirrolidin-1-il-etil)-ureido]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético,

ácido 4-(4-{[2-[1-aliloxicarbonil-1-ciano-met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-5-(E/Z)-ilidenmetil]-amino}-fenil)-butírico,

éster alílico del ácido ciano-[3-etil-4-oxo-5-[1-[3-(3-pirrolidin-1-il-propionilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético,

ácido 4-{[2-[1-aliloxicarbonil-1-ciano-met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-5-(E/Z)-ilidenmetil]-amino}-benzoico,

ácido 6-{[2-[1-aliloxicarbonil-1-ciano-met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-5-(E/Z)-ilidenmetil]-amino}-naftalen-2-carboxílico,

éster alílico del ácido ciano-[5-[1-{4-[3-(2-dietilamino-etilcarbamoil)-propil]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético,

éster alílico del ácido ciano-[3-etil-4-oxo-5-[1-[6-(2-pirrolidin-1-il-etilcarbamoil)-naftalen-2-ilamino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético,

éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-[3-etil-5-(E/Z)-({4-[3-(2-hidroxi-etil)-ureido]-fenilamino}-metilen)-4-oxo-tiazolidin-2-iliden]-acético,

éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-[3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-({4-[(pirrolidin-1-carbonil)-amino]-fenilamino}-metilen)-tiazolidin-2-iliden]-acético,

éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-[3-etil-5-(E/Z)-({4-metoxi-3-[(morfolin-4-carbotioil)-amino]-fenilamino}-metilen)-4-oxo-tiazolidin-2-iliden]-acético,

éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-{3-etil-5-(E/Z)-[(4-{3-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-ureido}-fenilamino)-metilen]-4-oxo-tiazolidin-2-iliden}-acético,

éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-[3-etil-5-(E/Z)-({4-[(4-metil-piperazin-1-carbotioil)-amino]-fenilamino}-metilen)-4-oxo-tiazolidin-2-iliden]-acético,

éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-[3-etil-5-(E/Z)-({4-

[3-(2-hidroxi-etil)-tioureido]-fenilamino}-metilen)-4-oxo-tiazolidin-2-iliden]-acético,

éster etílico del ácido (E o Z)-{5-(E/Z)-[(4-acetilsulfamoil-fenilamino)-metilen]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-2-iliden}-ciano-acético,

éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-{3-etil-5-(E/Z)-[(4-{3-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-tioureido}-fenilamino)-metilen]-4-oxo-tiazolidin-2-iliden}-acético,

éster etílico del ácido (E o Z) -ciano-(3-etil-5-(E/Z)-{[2-(2-hidroxi-etil)-fenilamino]-metilen}-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-acético,

éster etílico del ácido ciano-{3-etil-5-(E/Z)-[(2-etil-fenilamino)-metilen]-4-oxo-tiazolidin-2-iliden}-acético,

éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-[3-etil-5-(E/Z)-({4-fluoro-3-[3-(2-morfolin-4-il-etil)-ureido]-fenilamino}-metilen)-4-oxo-tiazolidin-2-iliden]-acético,

éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-[3-etil-5-(E/Z)-({4-[3-(1-etil-pirrolidin-2-ilmetil)-ureido]-fenilamino}-metilen)-4-oxo-tiazolidin-2-iliden]-acético,

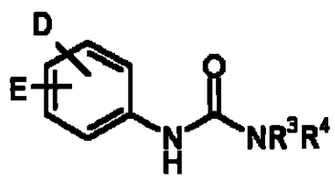
éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-{3-etil-5-(E/Z)-[(4-{[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-carbonil]-amino}-fenilamino)-metilen]-4-oxo-tiazolidin-2-iliden}-acético,

éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-[3-etil-5-(E/Z)-({3-[3-(2-morfolin-4-il-etil)-ureido]-fenilamino}-metilen)-4-oxo-tiazolidin-2-iliden]-acético,

éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-[5-(E/Z)-({3-[3-(3-dimetilamino-propil)-ureido]-fenilamino}-metilen)-3-etil-4-oxo-tiazolidin-2-iliden]-acético,

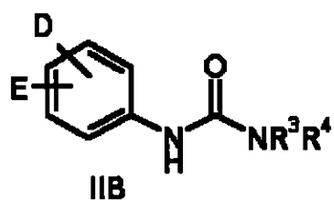
éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-{3-etil-5-(E/Z)-[(4-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-fenilamino)-metilen]-4-oxo-tiazolidin-2-iliden}-acético,
éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-[5-(E/Z)-({4-[3-(3-dimetilamino-propil)-ureido]-fenilamino}-metilen)-3-etil-4-oxo-tiazolidin-2-iliden]-acético,
éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-[5-(E/Z)-({3-[3-(3-dimetilamino-propil)-ureido]-4-fluoro-fenilamino}-metilen)-3-etil-4-oxo-tiazolidin-2-iliden]-acético,
éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-{3-etil-5-(E/Z)-[(4-fluoro-3-{3-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-ureido}-fenilamino)-metilen]-4-oxo-tiazolidin-2-iliden}-acético,
éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-{3-etil-5-(E/Z)-[(4-fluoro-3-{[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-carbonil]-amino}-fenilamino)-metilen]-4-oxo-tiazolidin-2-iliden}-acético,
éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-[3-etil-4-oxo-5-(E/Z)-({4-[3-(2-pirrolidin-1-il-etil)-ureido]-fenilamino}-metilen)-tiazolidin-2-iliden]-acético,
éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-[3-etil-5-(E/Z)-({4-[(4-metil-piperazin-1-carbonil)-amino]-fenilamino}-metilen)-4-oxo-tiazolidin-2-iliden]-acético.

9. Usos de compuestos de las fórmulas generales IIA o IIB




IIA

o



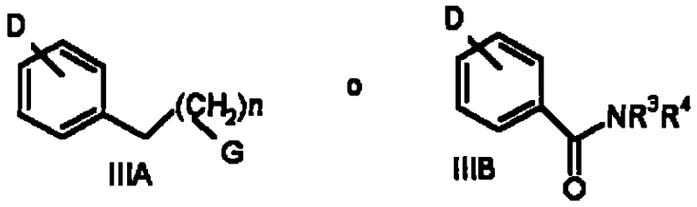

IIB

en las cuales D es el grupo $-NO_2$, $-NH_2$ o $-NH(CO)OC(CH_3)_3$

513

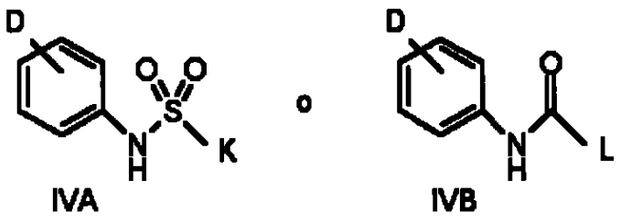
y E es alcoxi $C_1$-$C_6$ o halógeno y $R^3$ y $R^4$ poseen el significado descrito en la fórmula general I, como productos intermediarios para preparar las sustancias de la fórmula general I según la invención.

10. Usos de los compuestos de las fórmulas generales IIIA o IIIB




en las cuales D es el grupo $-NO_2$, $-NH_2$ o $-NH(CO)OC(CH_3)_3$ y G es el grupo $-NR^3R^4$ y $R^3$, $R^4$ y n poseen el significado descrito en la fórmula general I, como productos intermediarios para preparar las sustancias de la fórmula general I según la invención.

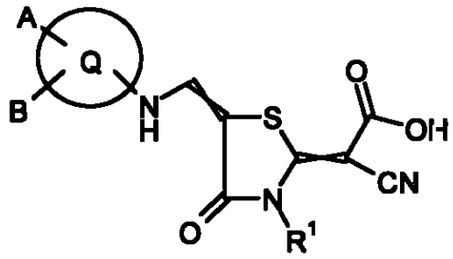
11. Usos de los compuestos de las fórmulas generales IVA o IVB




en las cuales D es el grupo $-NO_2$, $-NH_2$ o $-NH(CO)OC(CH_3)_3$ y K es alquilo $C_1$-$C_6$ o alquenilo $C_1$-$C_6$ opcionalmente sustituido con el grupo $-NR^3R^4$ y L es alquilo $C_1$-$C_6$ o alquenilo $C_1$-$C_6$ opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con alcoxi $C_1$-$C_6$, alcoxi $C_1$-$C_6$-alcoxi $C_1$-$C_6$ o el grupo $-NR^3R^4$, y $R^3$ y $R^4$ poseen el significado descrito en la fórmula general I, como productos intermediarios para preparar las sustancias

de la fórmula general I según la invención.

12. Compuestos de la fórmula general V




V

en donde Q, A, B y $R^1$ poseen el significado descrito en la fórmula general I, como productos intermediarios para preparar las sustancias de la fórmula general I según la invención, con la condición de que el ácido ciano-[3-etil-4-oxo-5-[1-fenilamino-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético no entre dentro de la fórmula general V.

13. Uso de los compuestos de la fórmula general I, de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5, para preparar un medicamento para el tratamiento de cáncer, enfermedades autoinmunes, alopecia inducida por quimioterapéuticos y mucositis, enfermedades cardiovasculares, enfermedades infecciosas, enfermedades nefrológicas, enfermedades neurodegenerativas crónicas y agudas e infecciones virales.

14. Uso de acuerdo con la reivindicación 13, caracterizado porque por cáncer se entienden tumores sólidos y leucemia, por enfermedades autoinmunes se entienden psoriasis, alopecia y esclerosis múltiple, por enfermedades cardiovasculares se entienden estenosis, arterioesclerosis y restenosis, por enfermedades infecciosas se entienden enfermedades causadas por parásitos unicelulares, por enfermedades nefrológicas se entiende glomerulonefritis, por

515

enfermedades neurodegenerativas crónicas se entienden enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, mal de Parkinson, demencia por SIDA y mal de Alzheimer, por enfermedades neurodegenerativas agudas se entienden isquemias cerebrales y neurotraumatismos, y por infecciones virales se entienden infecciones por citomegalus, herpes, hepatitis B y C y enfermedades por VIH.

15. Medicamentos que al menos contienen un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5.

16. Medicamentos de acuerdo con la reivindicación 15, para el tratamiento de cáncer, enfermedades autoinmunes, enfermedades cardiovasculares, enfermedades infecciosas, enfermedades nefrológicas, enfermedades neurodegenerativas e infecciones virales.

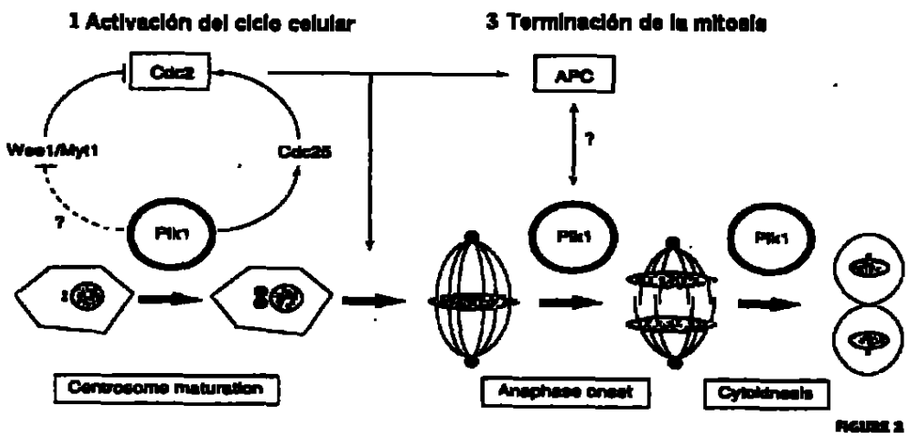
17. Compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5 o medicamentos de acuerdo con las reivindicaciones 15 o 16 con agentes de formulación y de soporte apropiados.

18. Uso de los compuestos de la fórmula general I, de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5, y de los medicamentos de acuerdo con las reivindicaciones 15 o 16 como inhibidores de las quinasas tipo Polo.

19. Uso de acuerdo con la reivindicación 18, caracterizado porque la quinasa es Plk1, Plk2, Plk3 o Plk4.

20. Uso de los compuestos de la fórmula general I, de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5, en forma de un preparado farmacéutico para la aplicación enteral, parenteral y oral.

Fig. 1:


1 Activación del ciclo celular
3 Terminación de la mitosis
Cdc2
APC
Wee1/Myt1
Cdc25
?
?
Plk1
Plk1
Plk1
Centrosome maturation
Anaphase onset
Cytokinesis
FIGURE 2
2 Mecanismo de división celular

# TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

De la OFICINA INTERNACIONAL

## PCT

### Notificación de registro de una modificación

(regla PCT 92bis.1 e Instrucciones Administrativas , sección 422)

A:

*SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT*
*Müllerstrasse 178*
*13353 Berlin*
*Alemania*

Fecha de envío *(día/mes/año)*:

*21 de diciembre de 2004 (21.12.2004)*

Referencia del solicitante o del agente:

*53139AWOM1XX*

**NOTIFICACIÓN IMPORTANTE**

Solicitud Internacional Nº:

*PCT/EP 2004/012242*

Fecha de presentación *(día/mes/año)*:

*22 de octubre de 2004 (22.10.2004)*

1. Las siguientes indicaciones aparecen en los registros concernientes a:

☒ el solicitante ☐ el inventor ☐ el agente ☐ el representante común

Nombre y dirección:

*SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT*
*Müllerstrasse 178*
*13353 Berlin*
*Alemania*

País de Nacionalidad: *DE*

País de Residencia: DE

Teléfono Nº: *+49 03 468 192459*

Facsímil Nº: *+49 03 468 12058*

Telex Nº:

2. La Oficina Internacional notifica por este medio al solicitante que se registró la siguiente modificación, concerniente a:

☐ la persona ☒ el nombre ☐ la dirección ☐ la nacionalidad ☐ la residencia

Nombre y dirección:

*SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT*
*Müllerstrasse 178*
*13353 Berlin*
*Alemania*

País de Nacionalidad: DE

País de Residencia: DE

Teléfono Nº: *+49 03 468 192459*

Facsímil Nº:

Telex Nº: *+49 03 468 12058*

3. Otras observaciones, si son necesarias:

4. Se envía una copia de esta notificación a:

☒ la Oficina receptora ☐ las Oficinas concernientes designadas

☒ el Organismo de Búsqueda Internacional ☐ las Oficinas concernientes seleccionadas

☐ el Organismo del Examen Preliminar Internacional ☐ otros:

La Oficina Internacional de WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Suiza

Facsímil Nº: (41-22) 338.69.70

Funcionario autorizado:

*Sylvaine DESCLOUX (Fax 338-87-20)*

Teléfono Nº: *(41-22) 338 8437*

44

# PATENT COOPERATION TREATY

S16

## PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
Müllerstrasse 178
13353 Berlin
Germany

Patente
04. Jan. 2005
Frist:

UF
ON-SH
(TH)

## NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and Administrative Instructions, Section 422)

| Date of mailing (day/month/year) | IMPORTANT NOTIFICATION |
|---|---|
| 21 December 2004 (21.12.2004) | |
| **Applicant's or agent's file reference** | |
| 53139AWOM1XX | |
| **International application No.** | **International filing date (day/month/year)** |
| PCT/EP2004/012242 ✓ | 26 October 2004 (26.10.2004) |

1. The following indications appeared on record concerning:

[X] the applicant [ ] the inventor [ ] the agent [ ] the common representative

| Name and Address | State of Nationality | State of Residence |
|---|---|---|
| SCHERING AKTEINGESELLSCHAFT<br>Müllerstrasse 178<br>13353 Berlin<br>Germany | DE | DE |
| | Telephone No.: +49 03 468 192459 | |
| | Facsimile No.: +49 03 468 12058 | |
| | Teleprinter No.: | |

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

[ ] the person [X] the name [ ] the address [ ] the nationality [ ] the residence

| Name and Address | State of Nationality | State of Residence |
|---|---|---|
| SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT<br>Müllerstrasse 178<br>13353 Berlin<br>Germany ✓ | DE | DE |
| | Telephone No.: +49 03 468 192459 | |
| | Facsimile No.: +49 03 468 12058 | |
| | Teleprinter No.: | |

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

[X] the receiving Office
[X] the International Searching Authority
[ ] the International Preliminary Examining Authority
[ ] the designated Offices concerned
[ ] the elected Offices concerned
[ ] other:

| The International Bureau of WIPO<br>34, chemin des Colombettes<br>1211 Geneva 20, Switzerland | Authorized officer<br>Sylvaine DESCLOUX (Fax 338-87-20) |
|---|---|
| Facsimile No. (41-22) 338.89.70 | Telephone No. (41-22) 338 8437 |

# 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 | PROCEDER | Ver notificación del envío del informe de búsqueda internacional (formulario PCT/ISA/220), así como, en tanto corresponda, el siguiente punto 5. |
|---|---|---|
| *53139AWOM1XX* | | |
| **Referencia internacional** | **Fecha de presentación internacional** | **Fecha de prioridad (la más antigua) (día/mes/año)** |
| *PCT/EP 2004/012242* | *26.10.2004* | *31.10.2003* |
| ***Solicitante** | | |
| *SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT* | | |

**Este informe de Búsqueda Internacional fue elaborado por el Organismo de Búsqueda Internacional 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, 4 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. Con respecto al 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.** ☐ **Con respecto a los nucleótidos y/o aminoácidos revelados en la solicitud internacional, ver campo Nº 1**

**2.** ☐ **Determinadas reivindicaciones no eran investigables (ver campo II).**

**3.** ☐ **Escasa uniformidad de la invención (ver campo III).**

**4. Con respecto al título de la invención,**

☒ **se aprueba el texto presentado por el solicitante.**

☐ **el texto fue establecido por el organismo como sigue:**

**5. Con respecto al 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.**

**6. Con respecto a las ilustraciones**

**a. Con el resumen se debe publicar la siguiente figura de Las ilustraciones: figura Nº .**

☐ **sugerida el solicitante.**

☐ **seleccionada por el organismo, dado que el mismo solicitante no sugiere ninguna figura.**

☐ **seleccionada por el organismo, dado que esta figura caracteriza mejor la invención.**

**b.** ☒ **con el resumen no se publica ninguna de las ilustraciones**

# INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional
*PCT/EP 2004/012242*

520

**Campo II: Observaciones porque determinadas reivindicaciones no eran investigables (continuación del ítem 2 de la hoja 1)**

Este informe de Búsqueda Internacional no fue realizado con respecto a algunas reivindicaciones, según el artículo 17(2)(a), por las siguientes razones:

1. ☒ Reivindicaciones Nº:
*a pesar de que las reivindicaciones 18 – 20 se refieren a un procedimiento para el tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda fue llevada a cabo y se basó sobre los efectos indicados del compuesto/composición.*

2. ☐ Reivindicaciones Nº:
porque se refieren a partes de la Solicitud Internacional que no cumplen con los requisitos prescriptos en una extensión que no permite llevar a cabo una búsqueda internacional, específicamente:

3. ☐ Reivindicaciones Nº:
porque son reivindicaciones dependientes y no están desarrolladas en acordanza con la segunda y la tercera frase de la regla 6.4(a).

**Campo III: Observaciones por falta de uniformidad de la invención (continuación del ítem 3 de la hoja 1)**

Este Organismo de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, a saber:

1. ☐ Como todas las tasas adicionales fueron abonadas en término por el solicitante, este informe de Búsqueda Internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.

2. ☐ Como todas las reivindicaciones investigables pueden ser investigadas sin un esfuerzo que justifique una tasa adicional, este Organismo no solicita ningún pago o tasa adicional.

3. ☐ Como solo algunas de las tasas adicionales fueron abonadas en término por el solicitante, este informe de Búsqueda Internacional cubre solo aquellas reivindicaciones para los cuales fueron abonadas las tasas, específicamente, las reivindicaciones Nº:

4. ☐ Ninguna de las tasas adicionales requeridas fue abonada en término por el solicitante. En consecuencia, este informe de Búsqueda Internacional está restringido a la invención mencionada inicialmente en las reivindicaciones; la misma está cubierta por las reivindicaciones Nº:

**Observaciones sobre protestas**

☐ Las tasas adicionales fueron acompañadas por la protesta del solicitante

☐ Las tasas adicionales no fueron acompañadas por ninguna protesta.

**Campo IV: Texto del resumen (continuación del punto 5 de la hoja 1)**

Se revela una selección de antranilamidopiridonas inhibidoras de VEGFR-2 y VEGFR-3 y su empleo como medicamento para el tratamiento de enfermedades provocadas por angiogénesis persistente.

# INF RME DE BÚSQUEDA INTERNACI NAL

Referencia Internacional
*PCT/EP 2004/012242*

S21

**A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD**

*IPK7* *C07D277/34* *C07D417/12* *C07D417/14* *C07D17/06*
*A61K31/426* *A61K31/427* *A61P35/00*

Según la clasificación internacional de patentes (IPK) o la clasificación internacional la IPK

Material mínimo investigado (Sistema de clasificación y símbolos de clasificación)
*IPK 7* *C07D* *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)

*EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data*

**C. ANTECEDENTES CONSIDERADOS RELEVANTES**

| Categoría* | Denominación de la publicación, así como, de ser requerido, indicación de las piezas consideradas | Con referencia a reivindicación Nº |
|---|---|---|
| *P, X* | *WO 03/093249 A /SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT; SCHWEDE, WOLFGANG; SCHULZE, VOLKER; EIS)*<br>*13 de noviembre de 2003 (2003.11.03)*<br>*mencionado en la solicitud*<br>*Reivindicaciones*<br>*Ejemplos* | *1 – 20* |
| *A* | *WO 02/072009 A (MAXIA PHARMACEUTICALS, INC)*<br>*19 de septiembre de 2002 (2002.09.19)*<br>*reivindicaciones 20, 21, 25* | *1 – 20* |

☐ 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 |
|---|---|
| *14 de febrero de 2005* | *22.02.2005* |
| **Nombre y Código Postal de ISA** | **Funcionario Apoderado** |
| European Patent Office – P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL – 2280 HV Rijswijk<br>Tel.: (+31-70) 340-2040; Tx: 31 651 epo nl<br>Fax: (+31-70) 340-3016 | *Kollmannsberger, M* |

Formulario PCT/ISA/210 (hoja 2) (enero 2004)

## INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACI NAL

Detalle de publicaciones que pertenecen a la misma familia de patentes

Referencia Internacional

*PCT/EP 2004/012242*

| Documentos de Patente citados en el Informe de Búsqueda | Fecha de la publicación | Miembros de la familia de patentes | Fecha de la publicación |
|---|---|---|---|
| *WO 03093249 A* | *13.11.2003* | *CA 2484597 A1* | *13.11.2003* |
| | | *WO 03093249 A1* | *13.11.2003* |
| | | *EP 1501794 A1* | *02.02.2005* |
| *WO 02072009 A* | *19.09.2002* | *CA 2440184 A1* | *19.09.2002* |
| | | *EP 1385465 A2* | *04.02.2004* |
| | | *NO 20033883 A* | *05.11.2003* |
| | | *WO 02072009 A2* | *19.09.2002* |
| | | *US 2002143182 A1* | *03.10.2002* |

# TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

Del ORGANISMO DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

A
*ver formulario PCT/ISA/220*

## PCT

**INFORME ESCRITO DEL ORGANISMO DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL**

**(regla PCT Nº 43*bis*.1)**

| | |
|---|---|
| | **Fecha de envío (*día/mes/año*)**<br>*ver formulario PCT/ISA/210 (hoja 2)* |
| **Referencia del Solicitante o Agente**<br>*ver formulario PCT/ISA/220* | **PROCEDER**<br>*Ver abajo, punto 2* |

| | | |
|---|---|---|
| **Referencia Internacional**<br>*PCT/EP 2004/012242* | **Fecha de Presentación Internacional (*día/mes/año*)**<br>*28.10.2004* | **Fecha de Prioridad (*día/mes/año*)**<br>*31.10.2003* |

**Clasificación Internacional de Patentes (IPK) o clasificación nacional e IPK**
*C07D277/34, C07D417/12, C07D417/14, C07D417/06, A61K31/426, A61K31/427, A61P35/00*

**Solicitante**
*SCHERING AKTIENGESELLSCHAF T*

1. Este informe contiene indicaciones acerca de los siguientes puntos:

   - ☒ Campo Nº I — Fundamento del informe
   - ☒ Campo Nº II — Prioridad
   - ☒ Campo Nº III — No realización de dictamen alguno sobre novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial
   - ☐ Campo Nº IV — Falta de uniformidad de la invención
   - ☒ Campo Nº V — Declaración fundada según regla PCT 43*bis*.1(a)(i) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial; documentos y aclaraciones destinadas a apoyar esta resolución.
   - ☒ Campo Nº VI — Documentos específicos expuestos
   - ☐ Campo Nº VII — Falencias específicas de la solicitud internacional
   - ☒ Campo Nº VIII — Observaciones específicas a la solicitud internacional

2. **PROCEDER**

   Cuando se solicita un Examen Preliminar Internacional, este informe es válido como informe escrito del organismo encargado de la búsqueda internacional ("IPEA"); esto no es así cuando, según la regla 66.1*bis*(b), el solicitante elige otro organismo distinto a este como IPEA y el IPEA elegido informó a la Oficina Internacional que los informes escritos de este organismo de búsqueda internacional no serán reconocidos.

   Cuando este informe es válido como informe escrito de IPEA, tal como está previsto arriba, el solicitante es intimado a presentar ante IPEA una posición por escrito, y cuando corresponda, modificaciones, en el plazo de 3 meses a partir de la fecha en la que fue remitido el formulario PCT/ISA/220 o en el plazo de 22 meses a partir de la fecha de prioridad, según el plazo que venza más tarde.

   Para otras opciones, ver formulario PCT/ISA/220.

3. Para otros detalles, ver las instrucciones del formulario PCT/ISA/220.

| | |
|---|---|
| **Nombre y Dirección Postal del ISA**<br>Oficina de Patentes Europea<br>D – 80298 Munich<br>Tel.: +49 89 2399 – 0; Tx: 523656 epmu d<br>Fax: +49 89 2399 – 4465 | **Funcionario Apoderado**<br>*Kollmannsberger, M*<br>**Tel:** *+49 89 2399-7364* |

Formulario PCT/ISA/237 (carátula) (enero 2004)

S24

**Campo Nº I Fundamento del informe**

1. Con respecto al idioma, el informe fue confeccionado, basado sobre la solicitud internacional, en el idioma en que fue presentada, en tanto en este punto no se indique otra cosa.

   ☐ El informe está basado sobre una traducción del idioma original al siguiente idioma, el que se trata del idioma de la traducción presentada a los efectos de la búsqueda internacional (según las reglas 12.3 y 23.1 b)).

2. Con respecto a la secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos revelada en la solicitud internacional y requerida para la invención reivindicada, el informe fue confeccionado sobre la siguiente base:

   a. Tipo de material

      ☐ protocolo de secuencias

      ☐ tablas del listado de secuencias

   b. Forma del material

      ☐ en forma escrita

      ☐ en forma legible por computadora

   c. Momento de la presentación

      ☐ comprendido en la presentación internacional tal como fue presentada

      ☐ presentado, junto con la solicitud internacional, en forma legible por computadora

      ☐ suministrado posteriormente ante el organismo a los efectos de la búsqueda

3. ☐ Habiendo presentado más de una versión o copia de un protocolo de secuencias y/o la tabla correspondiente se deben presentar adicionalmente las declaraciones requeridas de que la información de las copias presentadas posteriormente o adicionales coincide con la versión original de la solicitud o que no la supera.

4. Observaciones adicionales

**INFORME ESCRITO DEL RGANISM DE BÚSQUEDA INTERNACI NAL**

**Referencia Internacional PCT/EP 2004/012242**

**Campo Nº II Prioridad**

1. ☒ El siguiente documento aún no fue presentado:

   ☒ Copia de la solicitud anterior cuya prioridad fue reivindicada (reglas 43*bis*.1 y 66.7(a)).

   ☐ Traducción de la solicitud anterior cuya prioridad fue reivindicada (reglas 43*bis*.1 y 66.7(b)).

   En consecuencia, no fue posible examinar la validez de la reivindicación de prioridad. No obstante, el informe se confeccionó con la suposición de que la fecha de prioridad reivindicada era la correcta.

2. ☐ Este informe se confeccionó sin tomar en consideración la prioridad reivindicada, dado que se comprobó que la reivindicación de prioridad era inválida (reglas 43*bis*.1 y 64.1). En consecuencia, a los efectos de este informe es válida la fecha de presentación internacional mencionada anteriormente como fecha oficial.

3. ☐ Este Organismo de Búsqueda Internacional no está en condiciones de considerar la validez de la reivindicación de prioridad porque no le fue suministrada una copia de la solicitud anterior cuya prioridad fue reivindicada en el momento de llevarse a cabo la búsqueda (regla 17.1). No obstante, este informe fue establecido asumiendo que el dato relevante es la fecha de prioridad reivindicada.

4. Observaciones adicionales, si corresponden

**INF RME ESCRITO DEL ORGANISM DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL**

Referencia Internacional PCT/EP 2004/012242

S26

**Campo Nº III** **No establecimiento de un informe con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial**

La cuestión acerca de si la invención reivindicada parece ser novedosa, involucra actividad inventiva (no obvia) o es aplicable industrialmente no fue examinada con respecto a:

☐ toda la solicitud internacional

☒ reivindicaciones Nº *18 – 20*

porque

☒ las mencionadas solicitud internacional o reivindicaciones Nº *18 - 20* se refieren al siguiente objeto, el que no requiere un examen preliminar internacional (*especificar*):

ver hoja adjunta

☐ la descripción, reivindicaciones o ilustraciones (*indicar elementos particulares abajo*) o las mencionadas reivindicaciones Nº son tan poco claras que no se puede confeccionar un informe coherente (*especificar*):

☐ las reivindicaciones o las mencionadas reivindicaciones Nº está apoyadas tan inadecuadamente por la descripción que no se puede confeccionar un informe coherente.

☐ no se confeccionó ningún informe de búsqueda para toda la solicitud o para las mencionadas reivindicaciones Nº .

☐ el protocolo de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos no cumple con el estándar provisto para ello en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas, porque:

| | | |
|---|---|---|
| la forma escrita | ☐ | no fue presentada |
| | ☐ | no cumple con el estándar |
| la forma legible por computadora | ☐ | no fue presentada |
| | ☐ | no cumple con el estándar |

☐ las tablas relacionadas con el protocolo de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos, si está forma legible por computadora, no cumple con los requerimientos técnicos provistos por el Anexo C-*bis* de las Instrucciones Administrativas.

☐ para otros detalles, ver hoja adjunta

52

**Campo Nº V** **Resolución fundada según regla PCT 43*bis*.1(a)(i) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial; documentos y aclaraciones destinadas a apoyar esta resolución**

1. Resolución

| | | | |
|---|---|---|---|
| Novedad | Sí | Reivindicaciones: | 1 – 20 |
| | No | Reivindicaciones: | |
| Actividad inventiva | Sí | Reivindicaciones: | 1 – 20 |
| | No | Reivindicaciones: | |
| Aplicabilidad industrial | Sí | Reivindicaciones: | 1 – 17 |
| | No | Reivindicaciones: | |

2. Documentos y aclaraciones:

ver hoja adjunta

**Campo Nº VI** **Documentos definidos mencionados**

1. Documentos definidos mencionados (regla 43*bis*.1 y 70.10)

.y/o

Revelaciones no escritas (regla 43*bis*.1 y 70.09)

ver Formulario 210

**Campo Nº VIII** **Observaciones definidas sobre la solicitud internacional**

Se formulan las siguientes observaciones acerca de la claridad de las reivindicaciones, descripción e ilustraciones o de la cuestión de si las reivindicaciones están completamente apoyadas por la descripción:

ver hoja adjunta

528

**Con respecto al ítem III**

**No confección de informe con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial**

Las reivindicacines 18 - 20 se refieren a un objeto que, según el criterio de este organismo, cae dentro de la regla PCT 67.1(iv). En consecuencia, no se confeccionó ningún informe acerca de la aplicabilidad industrial del objeto de estas reivindicaciones (artículo PCT 34(4)a)(i)).

**Con respecto al ítem V**

**Resolución fundada con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial; documentos y declaraciones para apoyar esta resolución**

V-1. Estado de la técnica

Se citan los siguientes documentos:

D1: WO 03/093249 A (SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT; SCHWEDE, WOLFGANG; SCHULZE, VOLKER; EIS) 13 de noviembre de 2003 (2003.11.13)

D2: WO 02/072009 A (MAXIA PHARMACEUTICALS, INC) 19 de septiembre de 2002 (2002.09.19)

D2 fue publicado posteriormente al día de prioridad y, por ello, no fue tomado en consideración en la fase PCT.

V-2. Novedad (artículo PCT 33(2)):

Las presentes reivindicaciones se diferencian de D2, entre otras cosas, en la presencia del sustituyente ciano.

V-3. Actividad inventiva (artículo PCT 33(3)):

Como estado de la técnica más cercano se puede tomar D2, dado que D2 trata asimismo de inhibidores PLK. El objetivo a solucionar con la presente invención consistía, por ello, en el descubrimiento de otros inhibidores PLK que, entre otras cosas, pueden ser empleados en el tratamiento del cáncer. Dado que las presentes reivindicaciones se diferencian, entre otras cosas, en la introducción de un grupo ciano y otros atributos (por ejemplo, el sustituyente aminometileno en el anillo), el experto en la materia no podía acceder a las presentes reivindicaciones de manera conocida.

Dado que los productos intermediarios de la reivindicación 12 ofrecen un aporte estructural esencial, también se cumple, en este sentido, el artículo PCT 33(3).

**Con respecto al ítem VI**

**Documentos definidos mencionados**

Documentos definidos mencionados

| Nº de Solicitud<br>Nº dePatente | Fecha de publicación<br>*(día/mes/año)* | Fecha de presentación<br>*(día/mes/año)* | Fecha de prioridad<br>*(reivindicada o derecho)*<br>*(día/mes/año)* |
|---|---|---|---|
| WO 03093249 | 13 11.2003 | 29.04.2003 | 03.05.2002l |

529

**Con respecto al ítem VIII**

**Observaciones definidas sobre la solicitud internacional**

La solicitud comprende dos reivindicaciones independientes de productos (1 y 6), los que definen dos fórmulas genéricas distintas (para lo que se excluyó después una larga lista de compuestos individuales de las fórmulas genéricas) y asimismo una reivindicación de compuestos ejemplificadores (reivindicación 8) que, en su mayor parte, no caen bajo ninguna de las fórmulas genéricas. Esto hace poco claro el texto de la reivindicación, lo que no es admisible según el artículo PCT 6.

# VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Absender: INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE

An:

siehe Formular PCT/ISA/220

# PCT

## SCHRIFTLICHER BESCHEID DER INTERNATIONALEN RECHERCHENBEHÖRDE

(Regel 43*bis*.1 PCT)

| | |
|---|---|
| Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts<br>siehe Formular PCT/ISA/220 | WEITERES VORGEHEN<br>siehe Punkt 2 unten |
| Internationales Aktenzeichen<br>PCT/EP2004/012242 | Internationales Anmeldedatum *(TagMonatJahr)*<br>26.10.2004 |
| Absendedatum<br>*(TagMonatJahr)* siehe Formular PCT/ISA/210 (Blatt 2) | Prioritätsdatum *(TagMonatJahr)*<br>31.10.2003 |
| Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK<br>C07D277/34, C07D417/12, C07D417/14, C07D417/06, A61K31/426, A61K31/427, A61P35/00 | |
| Anmelder<br>SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT | |

1. Dieser Bescheid enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- ☒ Feld Nr. I Grundlage des Bescheids
- ☒ Feld Nr. II Priorität
- ☒ Feld Nr. III Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- ☐ Feld Nr. IV Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- ☒ Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Regel 43*bis*.1(a)(i) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- ☒ Feld Nr. VI Bestimmte angeführte Unterlagen
- ☐ Feld Nr. VII Bestimmte Mängel der Internationalen Anmeldung
- ☒ Feld Nr. VIII Bestimmte Bemerkungen zur Internationalen Anmeldung

2. WEITERES VORGEHEN

Wird ein Antrag auf internationale vorläufige Prüfung gestellt, so gilt dieser Bescheid als schriftlicher Bescheid der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde ("IPEA"); dies trifft nicht zu, wenn der Anmelder eine andere Behörde als diese als IPEA wählt und die gewählte IPEA dem Internationale Büro nach Regel 66.1bis b) mitgeteilt hat, daß schriftliche Bescheide dieser Internationalen Recherchenbehörde nicht anerkannt werden.

Wenn dieser Bescheid wie oben vorgesehen als schriftlicher Bescheid der IPEA gilt, so wird der Anmelder aufgefordert, bei der IPEA vor Ablauf von 3 Monaten ab dem Tag, an dem das Formblatt PCT/ISA/220 abgesandt wurde oder vor Ablauf von 22 Monaten ab dem Prioritätsdatum, je nachdem, welche Frist später abläuft, eine schriftliche Stellungnahme und, wo dies angebracht ist, Änderungen einzureichen.

Weitere Optionen siehe Formblatt PCT/ISA/220.

3. Nähere Einzelheiten siehe die Anmerkungen zu Formblatt PCT/ISA/220.

| | |
|---|---|
| Name und Postanschrift der mit der Internationalen Recherchenbehörde<br>Europäisches Patentamt<br>D-80298 München<br>Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d<br>Fax: +49 89 2399 - 4465 | Bevollmächtigter Bediensteter<br>Kollmannsberger, M<br>Tel. +49 89 2399-7364 |

Formblatt (PCT/ISA/237) (Deckblatt) (Januar 2004)

**SCHRIFTLICHER BESCHEID DER INTERNATIONALEN RECHERCHEBEHÖRDE**

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/012242

**Feld Nr. I Grundlage des Bescheids**

1. Hinsichtlich der **Sprache** ist der Bescheid auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache erstellt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

   ☐ Der Bescheid ist auf der Grundlage einer Übersetzung aus der Originalsprache in die folgende Sprache erstellt worden, bei der es sich um die Sprache der Übersetzung handelt, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (gemäß Regeln 12.3 und 23.1 b)).

2. Hinsichtlich der **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz**, die in der internationalen Anmeldung offenbart wurde und für die beanspruchte Erfindung erforderlich ist, ist der Bescheid auf folgender Grundlage erstellt worden:

   a. Art des Materials

   ☐ Sequenzprotokoll

   ☐ Tabelle(n) zum Sequenzprotokoll

   b. Form des Materials

   ☐ in schriftlicher Form

   ☐ in computerlesbarer Form

   c. Zeitpunkt der Einreichung

   ☐ in der eingereichten internationalen Anmeldung enthalten

   ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht

   ☐ bei der Behörde nachträglich für die Zwecke der Recherche eingereicht

3. ☐ Wurden mehr als eine Version oder Kopie eines Sequenzprotokolls und/oder einer dazugehörigen Tabelle eingereicht, so sind zusätzlich die erforderlichen Erklärungen, daß die Information in den nachgereichten oder zusätzlichen Kopien mit der Information in der Anmeldung in der eingereichten Fassung übereinstimmt bzw. nicht über sie hinausgeht, vorgelegt worden.

4. Zusätzliche Bemerkungen:

**SCHRIFTLICHER BESCHEID DER INTERNATIONALEN RECHERCHEBEHÖRDE**

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/012242

**Feld Nr. II Priorität**

1. ☒ Das folgende Dokument ist noch nicht eingereicht worden:

   ☒ Abschrift der früheren Anmeldung, deren Priorität beansprucht worden ist (Regel 43*bis*.1 und 66.7(a)).

   ☐ Übersetzung der früheren Anmeldung, deren Priorität beansprucht worden ist (Regel 43*bis*.1 und 66.7(b)).

   Daher war es nicht möglich, die Gültigkeit des Prioritätsanspruchs zu prüfen. Der Bescheid wurde trotzdem in der Annahme erstellt, daß das beanspruchte Prioritätsdatum das maßgebliche Datum ist.

2. ☐ Dieser Bescheid ist ohne Berücksichtigung der beanspruchten Priorität erstellt worden, da sich der Prioritätsanspruch als ungültig erwiesen hat (Regeln 43*bis*.1 und 64.1). Für die Zwecke dieses Bescheids gilt daher das vorstehend genannte internationale Anmeldedatum als das maßgebliche Datum.

3. ☐ Es war nicht möglich, die Gültigkeit des Prioritätsanspruchs zu überprüfen, da der Internationalen Recherchenbehörde zum Zeitpunkt der Recherche keine Kopie des Prioritätsdokuments zur Verfügung stand (Regel 17.1). Dieser Bescheid wurde daher unter der Annahme, dass das für die Prüfung relevante Datum der beanspruchte Prioritätstag ist, erstellt.

4. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

**SCHRIFTLICHER BESCHEID DER INTERNATIONALEN RECHERCHEBEHÖRDE**

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/012242

**Feld Nr. III Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit**

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. 18-20

Begründung:

☒ Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. 18-20 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 gesamte Anmeldung oder für die obengenannten Ansprüche Nr. wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.

☐ Das Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenzprotokoll entspricht nicht dem in Anhang C zu den Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard, weil

| | | |
|---|---|---|
| die schriftliche Form | ☐ | nicht eingereicht wurde. |
| | ☐ | nicht dem Standard entspricht. |
| die computerlesbare Form | ☐ | nicht eingereicht wurde. |
| | ☐ | nicht dem Standard entspricht. |

☐ Die Tabellen zum Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenzprotokoll, sofern sie nur in computerlesbarer Form vorliegen, entsprechen nicht den in Anhang C-*bis* zu den Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen technischen Anforderungen.

☐ Siehe Beiblatt für weitere Angaben.

**Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Regel 43*bis*.1(a)(i) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung**

1. Feststellung

| | | |
|---|---|---|
| Neuheit | Ja: | Ansprüche 1-20 |
| | Nein: | Ansprüche |
| Erfinderische Tätigkeit | Ja: | Ansprüche 1-20 |
| | Nein: | Ansprüche |
| Gewerbliche Anwendbarkeit | Ja: | Ansprüche: 1-17 |
| | Nein: | Ansprüche: |

2. Unterlagen und Erklärungen:

**siehe Beiblatt**

**Feld Nr. VI Bestimmte angeführte Unterlagen**

1. Bestimmte veröffentlichte Unterlagen (Regeln 43*bis*.1 und 70.10)

und / oder

2. Nicht-schriftliche Offenbarungen (Regeln 43*bis*.1 und 70.9)

**siehe Formular 210**

**Feld Nr. VIII Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung**

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:

**siehe Beiblatt**

## Zu Punkt III

**Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit**

Die Ansprüche 18-20 beziehen sich auf einen Gegenstand, der nach Auffassung dieser Behörde unter die Regel 67.1 (iv) PCT fällt. Daher wird über die gewerbliche Anwendbarkeit des Gegenstands dieser Ansprüche kein Gutachten erstellt (Artikel 34(4) a) (i) PCT).

## Zu Punkt V

**Begründete Feststellung hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung**

V-1. Stand der Technik

Folgende Dokumente wurden zitiert:

D1: WO 03/093249 A (SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT; SCHWEDE, WOLFGANG; SCHULZE, VOLKER; EIS,) 13. November 2003 (2003-11-13)
D2: WO 02/072009 A (MAXIA PHARMACEUTICALS, INC) 19. September 2002 (2002-09-19)

D1 wurde nach dem Prioritätstag veröffentlicht und bleibt in der PCT-Phase unberücksichtigt.

V-2. Neuheit (Art. 33(2) PCT):

Die vorliegenden Ansprüche unterscheiden sich von D2 u. a. in der Anwesenheit des Cyanosubstituenten.

V-3. Erfinderische Tätigkeit (Art. 33(3) PCT):

Als nächster Stand der Technik kann D2 angesehen werden, da D2 sich ebenfalls mit PLK-inhibitoren befasst. Die mit der vorliegenden Anmeldung zu lösende Aufgabe bestand daher in der Auffindung weiterer PLK-inhibitoren, die u. a. zur Behandlung von Krebs eingesetzt werden können. Da die vorliegenden Ansprüche sich u. a. in der Einführung einer Cyanogruppe und anderen Merkmalen (z. B. dem Aminomethenylensubstituenten am Ring) unterscheiden, konnte der Fachmann ausgehend von D2 nicht auf naheliegende Weise zu den vorliegenden Ansprüchen gelangen.

Da die Zwischenprodukte des Anspruchs 12 einen wesentlichen Strukturbeitrag leisten, ist Art. 33(3) PCT auch in dieser Beziehung erfüllt.

## Zu Punkt VI
**Bestimmte angeführte Unterlagen**

Bestimmte veröffentlichte Unterlagen

| Anmelde Nr. Patent Nr. | Veröffentlichungsdatum *(Tag/Monat/Jahr)* | Anmeldedatum *(Tag/Monat/Jahr)* | Prioritätsdatum *(zu Recht beansprucht)* *(Tag/Monat/Jahr)* |
|---|---|---|---|
| WO03093249 | 13.11.2003 | 29.04.2003 | 03.05.2002 |

## Zu Punkt VIII
**Bestimmte Bemerkungen zur Internationalen Anmeldung**

Die Anmeldung enthält zwei verschiedene unabhängige Produktansprüche (1 und 6), die zwei verschiedene generische Formeln definieren (wobei eine lange Liste von Einzelverbindungen aus den generischen Formeln durch Proviso ausgenommen wurde) und dazu einen Anspruch auf Beispielverbindungen (Anspruch 8), die grösstenteils unter keine der generischen Formeln

fallen. Dies macht den Anspruchssatz unklar und ist unter Artikel 6 PCT nicht statthaft.

538

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-047838- -00000-0000
Fec: 2006-05-19 10:59:43 Dep: 2020 NUECREACIONES
Tra: 11 PATENTEIYR
Eve: 379 FASENACIONALII
Act 411 PRESENTACION Folios: 537

# Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

## Delegatura de Propiedad Industrial
## División de Nuevas Creaciones

## REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

| | USUARIO | RADICADOR |
|---|---|---|
| PATENTE DE INVENCIÓN (✓) MODELO DE UTILIDAD ( ) | ( ) | ( ) |
| -Indicación de que se solicita la concesión de una patente ✓ | ( ) | ( ) |
| -Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud. ✓ | ( ) | ( ) |
| -Descripción de la invención. ✓ | ( ) | ( ) |
| -Dibujos de ser estos pertinentes NP | ( ) | ( ) |
| -Comprobante de Pago de las tasas establecidas. ✓ | ( ) | ( ) |
| COMPLETA ( ) INCOMPLETA ( ) | ( ) | ( ) |
| DISEÑO INDUSTRIAL ( ) | | |
| -Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial. | ( ) | ( ) |
| -Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud. | ( ) | ( ) |
| -Representación gráfica y fotográfica 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 se solicita el registro de Diseño Industrial. | ( ) | ( ) |
| -Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud. | ( ) | ( ) |
| -Representación gráfica del Esquema Trazado. | ( ) | ( ) |
| -Comprobante de Pago de las tasas establecidas. | ( ) | ( ) |
| COMPLETA ( ) INCOMPLETA ( ) | ( ) | ( ) |

Firma Responsable: _____

Fecha: Mayo 19 de 2006.

589

# OLARTERAISBECK

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-047838- -00000-0000
Fec: 2006-05-19 10:59:43 Dep: 2020 NUECREACIONES
Tra: 11 PATENTEIYII
Eve: 379 FASENACIONALII
Act 411 PRESENTACION Folios 537

## FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

**SOLICITUD DE:**

(1) [X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[ ] Capítulo I. [X] Capítulo II.

**(2) SOLICITANTE (71)**

Nombre: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
Dirección: Müllerstrasse 178, 13353, Berlin Alemania
Nacionalidad o Domicilio: ALEMANA
Lugar de Constitución: ALEMANIA
Teléfono: _____ Fax: _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN
C.C. [ ] NIT [ ]
C.E. [ ] Otro [ ]
Cual _____
Número _____

**(3) REPRESENTANTE O APODERADO**

Nombre: J. IAN RAISBECK
Dirección: World Trade Center Torre A, Calle 100 No. 8A-37 Piso 10
Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799
E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN
C.C. [x] NIT [ ]
C.E. [ ] Otro [ ]
Cual _____
Número 79.376.996 Bté
TP 135.799

**(4) INVENTOR (ES) (72)**

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA
Dirección: VER PAGINA ADJUNTA
Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

**(5) PCT (86)**
Solicitud Internacional No. PCT/EP2004/012242 Fecha Octubre 26, 2004
Publicación Internacional No. WO 2005/042505 Fecha Mayo 12, 2005

**(6) Título (54): TIAZOLIDINONAS, SU PREPARACIÓN Y SU USO COMO MEDICAMENTOS.**

**(7) Clasificación Internacional (51)** C07D 277/34, 417/12, 417/14, 417/06, A61K 31/426, 31/427, A61P 35/00

**(8) Prioridad**
SI [X] N [ ]

| (33) País | (32) Fecha | (31) Número de Solicitud |
|---|---|---|
| [illegible]en | Octubre 31, 2003 | 103 51 744.8 |

**(9) Comprobante de pago No.** 06-37,528 **Fecha** Mayo 18, 2006

340
49

LISTA DE INVENTORES PCT/EP2004/012242

**VOLKER SCHULZE**
Ernststrasse 97,
13509 Berlín,
Alemania
Nacionalidad: Alemana

**KNUT EIS**
Walldürner Weg 13
13587 Berlín,
Alemania
Nacionalidad: Alemana

**LARS WORTMANN**
Rockenhausener Strasse 11,
13593 Berlín,
Alemania
Nacionalidad: Alemana

**W LFGANG SCHWEDE**
Magdeburger Strasse 41a,
16548 Glienicke,
Alemania
Nacionalidad: Alemana

**GERHARD SIEMEISTER**
Reimerswalder Steig 26,
13503 Berlín,
Alemania
Nacionalidad: Alemana

**HANS BRIEM**
Baumhauser Weg 41a,
28279 Bremen,
Alemania
Nacionalidad: Alemana

**HERBERT SCHNEIDER**
Salzachstrasse 26,
14129 Berlín,
Alemania
Nacionalidad. Alemana

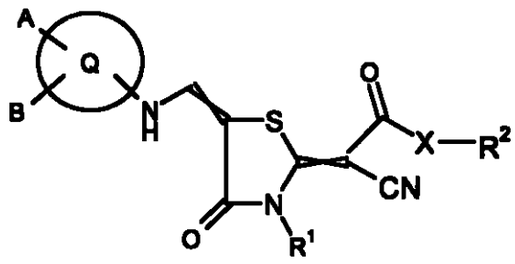
**UWE EBERSPÄCHER**
Zerndorfer Weg 59,
13465 Berlín,
Nacionalidad. Alemana

**HOLGER HESS-STUMPP**
Wildgangssteig 97
13503 Berlín,
Alemania
Nacionalidad. Alemana

## REIVINDICACIONES

541

1. Compuestos de la fórmula general I



(I),

donde

Q es arilo o heteroarilo,

A y B son, de modo independiente entre sí, hidrógeno, halógeno, hidroxi, amino o nitro

o

son alquilo $C_1$-$C_3$ o alcoxi $C_1$-$C_6$ opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con halógeno, hidroxi, heterocicloalquilo $C_3$-$C_6$ o con el grupo $-NR^3R^4$ o $-CO(NR^3)-M$, en donde el heterocicloalquilo en sí puede estar opcionalmente interrumpido por uno o varios átomos de nitrógeno, oxígeno y/o azufre y/o puede estar opcionalmente interrumpido por uno o varios grupos -(CO)- o $-SO_2-$ en el anillo y/u opcionalmente pueden estar contenidos uno o varios enlaces dobles en el anillo y/o el anillo en sí puede estar opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con alquilo $C_1$-$C_6$, cicloalquilo $C_3$-$C_6$, hidroxialquilo $C_1$-$C_6$ o con el grupo $-NR^3R^4$,

o

son $-NR^3(CO)-L$, $-NR^3(CO)-NR^3-L$, $-COR^6$, $-CO(NR^3)-M$, $-NR^3(CS)NR^3R^4$, $-NR^3SO_2-M$, $-SO_2-NR^3R^4$ o $-SO_2(NR^3)-M$,

L es alquilo $C_1-C_6$ o heteroarilo opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con hidroxialcoxi $C_1-C_6$, alcoxialcoxi $C_1-C_6$, heterocicloalquilo $C_3-C_6$ o con el grupo $-NR^3R^4$, en donde el heterocicloalquilo en sí puede estar opcionalmente interrumpido por uno o varios átomos de nitrógeno, oxígeno y/o azufre y/o puede estar opcionalmente interrumpido por uno o varios grupos $-(CO)-$ o $-SO_2-$ en el anillo y/u opcionalmente pueden estar contenidos uno o varios enlaces dobles en el anillo y/o el anillo en sí puede estar opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con alquilo $C_1-C_6$, cicloalquilo $C_3-C_6$, hidroxialquilo $C_1-C_6$ o con el grupo $-NR^3R^4$,

M es alquilo $C_1-C_6$ opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con el grupo $-NR^3R^4$ o heterocicloalquilo $C_3-C_6$,

X es $-NH-$ o $-NR^5-$,

$R^1$ es alquilo $C_1-C_4$, cicloalquilo $C_3$, alilo o propargilo opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con halógeno,

$R^2$ es hidrógeno o es alquilo $C_1-C_6$, alcoxi $C_1-C_6$, alquenilo $C_1-C_6$, alquinilo $C_1-C_6$, cicloalquilo $C_3-C_6$, heterocicloalquilo $C_3-C_6$, arilo o heteroarilo opcionalmente mono o polisustituido, igual o diferente, con halógeno, hidroxi, ciano, alquilo

539
543

**REPUBLICA DE COLOMBIA**
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Bogotá,
2020

Doctor(a)
RAISBECK J. IAN
Apoderado(a) y/o Representante de
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

| | | |
|---|---|---|
| REFERENCIA | Radicación No. | 6 47838 |
| | Solicitud internacional | EP2004/012242 |
| | Fecha inicio fase nacional | 31/05/2006 |
| | Trámite | 11 |
| | Evento | 379 |
| | Actuación | 430 |
| | Oficio No. | 8790 |

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. Si fuere el caso, el solicitante debe adjuntar la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT.

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 11 AGO. 2006
adpa11