Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

Jea 12-12-2011

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** 07-71226

54. **TÍTULO** _____

_____

_____

_____

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** _____

71. **SOLICITANTE** _____

DOMICILIO _____

74. **APODERADO** _____

22. **BOGOTÁ, D. C.,** _____

(FORMA P-10)

115198-Imprenta Nacional de Colombia-2011

OLARTERA

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 07-071226- -00000-0000
Fecha: 2007-07-12 16:49:37 Dep: 2020 NUECREACIONE
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act: 411 PRESENTACION Folios: 1127

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL **P2007/000100**

(1) **SOLICITUD DE:**

[X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[ ] Capítulo I. [X] Capítulo II.

(2) **SOLICITANTE (71)**

Nombre: BAYER SCHERING PHARMA 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/EP2005/013418 Fecha Diciembre 12, 2005
Publicación Internacional No. WO 2006/063806 Fecha Junio 22, 2006

(6) **Título (54):** TIAZOLIDINONAS METASUSTITUIDAS, SU PREPARACIÓN Y SU USO COMO MEDICAMENTO

(7) **Clasificación Internacional (51)** C07D 277/20, C07D 417/12, A61K 31/427, A61K 31/426

(8) **Prioridad**
SI [X] **NO** [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
DE	Diciembre 15, 2004	10 2004 061 503.9
US	Diciembre 22, 2004	60/637.777

(9) **Comprobante de pago No. 07-56.194** **Fecha 11 de julio de 2007**

(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. Adjunto copia simple ver expediente No. 07-039.649
	Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
	Declaraciones.
x	Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
x	Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
x	Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
x	Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
	De ser el caso, copia del contrato de acceso.
	De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
	De ser el caso, certificado de 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

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: J. IAN RAISBECK FIRMA:

C.C. 79.376.996 Btá T.P. 135.799

LISTA DE INVENTORES PCT/EP2005/013418

SCHULZE, Volker, Klaus
Emil-Czekowski-Strasse 5
16562 Bergfelde,
Alemania
Nacionalidad: Alemana

EIS, Knut
Walldürner Weg 13
13587 Berlin,
Alemania
Nacionalidad: Alemana

WORTMANN, Lars
Rockenhauser Strasse 11
13593 Berlin,
Alemania
Nacionalidad: Alemana

KOSEMUND, Dirk
Ulan-Bator-Strasse 51
99091 Erfurt,
Alemania
Nacionalidad: Alemana

PRIEN, Olaf
Lützenstrasse 12
10711 Berlin,
Alemania
Nacionalidad: Alemana

SIEMEISTER, Gerhard
Reimerswalder Steig 26
13503 Berlin,
Alemania
Nacionalidad: Alemana

HESS-STUMPP, Holger
Wildganssteig 97
13503 Berlin,
Alemania
Nacionalidad: Alemana

EBERSPÄCHER, Uwe
Zerndorfer Weg 59
13465 Berlin,
Alemania
Nacionalidad: Alemana

BRITTAIN, Dominic E.A.
Schwedter Strasse 45-46
10435 Berlin,
Alemania
Nacionalidad: Alemana

ISLAM, Imadul
165 Caprice Circle
Hercules, CA 94547
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 07-071226- -00000-0000

Fecha: 2007-07-12 16:49:37 Dep: 2020 NUECREACIONE
Tipo: 11 PATENTES Eve: 379 PASENACIONALII
Act: 411 PRESENTACION Folios: 1127

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 56,194
FECHA : JULIO 11 DE 2007

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBECK	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	56562734	10/07/2007	7,666,000.00

***** 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	482,000.00
		TOTAL : $	482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

N 007422051

FOLIO 85.- PRIMERA COPIA.- ESCRITURA NÚMERO: VEINTICUATRO.- SUSTITUCIÓN PARCIAL DE PODER: MESSERER, Dagmar a favor de OLARTE, Carlos Reinaldo y otro del Poder otorgado por BAYER SCHERING PHARMA AG.- En la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Capital de la República Argentina, el día **NUEVE** de **MARZO** del año **DOS MIL SIETE**, ante mí María Silvina Lasarte, Escribana Autorizante, titular del Registro Notarial número 1788, **COMPARECE: Dagmar MESSERER**, argentina, nacida el 28 de mayo de 1.968, hija de Walter Messerer y Elsa Onelia Romanelli, soltera, titular del Documento Nacional de Identidad Número 20.383.892, Clave Única de Identificación Tributaria 27-20383892-7, con domicilio especial en la Avenida Leandro N. Alem 1.134, Piso 10°, de esta Ciudad de Buenos Aires.- La compareciente es mayor de edad.- **INTERVIENE**: por su propio derecho.- Y la compareciente **EXPRESA**: **PRIMERO**: Que la Sociedad **"BAYER SCHERING PHARMA AG"**, con domicilio en Müllerstrasse 178, 13353, Berlín, Alemania, le confirió con fecha 22 de enero de 2007 en dicho país, un Poder, el cual mediante escritura número 14 de fecha 16 de febrero de 2007, otorgada ante la Escribana Mariela Vanina Scardaccione, al folio 44, protocolo corriente de este Registro Notarial interinamente a su cargo, fue incorporado y transcripto 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 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 **"BAYER SCHERING PHARMA AG"**, y actuando en forma individual, indistinta y/o alterna-

CECBA - LEY404 GCBA LEGALIZACION 07031211734 6 $20.00 12/03/2007 13:51:46

CECBA - LEY404 GCBA APOSTILLE 07031205471 3 $39.00 12/03/2007 13:51:54

N 007422051

damente, se presente 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 44.- PRIMERA COPIA.- ESCRITURA NÚMERO: CATORCE.- ....- En la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Capital de la República Argentina, el día DIECISÉIS de FEBRERO del año DOS MIL SIETE, ante mí ..., Escribana Autorizante, ..., COMPARECE: Dagmar MESSERER, argentina, nacida el 28 de mayo de 1.968, hija de Walter Messerer y Elsa Onelia Romanelli, soltera, titular del Documento Nacional de Identidad Número 20.383.892, Clave Única de Identificación Tributaria 27-20383892-7, domiciliada legalmente en la Avenida Leandro N. Alem 1.134, Piso 10º, de esta Ciudad de Buenos Aires.- La compareciente es mayor de edad.- INTERVIENE: por su propio derecho.- Y la compareciente 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 en Berlín, Alemania, el 22 de enero de 2007, por la Sociedad "BAYER SCHERING PHARMA AG", con domicilio en Müllerstrasse 178, 13353, Berlín, Alemania, sobre cuya plena vigencia responde la requirente bajo juramento.- Yo, la Autorizante, hago constar: a) Que el instrumento de poder cuya incorporación y transcripción a este protocolo solicita la compareciente, se encuentra extendido en idioma castellano, certificadas las firmas por notario en idioma alemán, debidamente 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 la compareciente en virtud de lo manifestado tiene interés legítimo en su requerimiento.- 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: "MOE-

N 007422052

LLER & CO. (Sigue aclaración en idioma inglés) - PODER Los abajo firmante/s BAYER SCHERING PHARMA AG domiciliados en Müllerstrasse 178 13353 Berlín - Alemania declaran por el presente otorgar a Dagmar 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 los faculta/n 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, les confieren 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 Sudamérica, 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, podrán 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

N 007422052

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. Podrán asimismo substituir el presente poder en todo o en parte.- Dado y firmado en Berlín (Sigue fecha en idioma inglés). Bayer Schering Pharma AG (Sigue texto en idioma inglés). ppa. Sigue una firma ilegible. (Aclarado:) Dr. Noeske-Jungblut. ppa. Sigue otra firma ilegible. (Aclarado:) Dr. Klose". ES COPIA FIEL, doy fe.- En hoja adjunta consta la certificación notarial de las firmas obrantes en el poder en idioma alemán, efectuada el 22 de enero de 2007 por el Escribano Dimitri Rempen, de Berlín, Alemania, y a continuación consta la respectiva legalización de la firma y sello del nombrado Notario (Sello de Apostilla de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961), en idioma alemán, efectuada por el Presidente del Tribunal Regional de Berlín, Alemania.- En hojas adjuntas sigue la referida traducción al idioma nacional la que transcripta textualmente, dice: "TRADUCCIÓN PUBLICA – (Sobre papel con membrete de "MOELLER y CO" - América Latina - Agentes de la Propiedad Intelectual - figura un Poder otorgado por la Sociedad "BAYER SCHERING PHARMA AG", con sede en Berlín, Alemania, redactado en idioma nacional, luego del que aparecen los siguientes textos, que traducidos dicen:) "BAYER SCHERING PHARMA AG" – Patentes y licencias – (Firmado y Aclarado:) pp Dr. Noeske-Jungblut – pp (Firmado y Aclarado:) Dr. Klose.- La versión en inglés es para su información únicamente.- Registro de Actas N° R 17/2007.- Me he referido a la prohibición de intervención según el artículo 3, párrafo 1, N° 7, de la Ley de Certificaciones. Mi pregunta de si ha existi-

N 007422053

do una intervención previa en el sentido de la norma me fue contestada por la negativa.- Las firmas trazadas ante mi por el Dr. Walter Klose, que nació el 26 de diciembre de 1952, y de la Dra. Chistiane Noeske-Jungblut de soltera Noeske, que nació el 26 de junio de 1957 – Ambos de mi personal conocimiento – Ambos con domicilio comercial en 13353 Berlín, Müllerstrasse 178 son auténticas, de lo que doy fe.- Al mismo tiempo certifico 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 Registro HR B 83, que la Sociedad "Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft", con sede en Berlín, está inscripta con el número mencionado arriba en el Registro de Comercio y que la arriba mencionada Dra. Noeske-Jungblut y el arriba mencionado Dr. Walter Klose están facultados en su carácter de mandatarios a representar en forma conjunta a la Sociedad "Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft" de Berlín. Berlín, 22 de enero de 2007.- El escribano (firma ilegible) y liquidación de derechos. (Hay un sello en oblea sobre precinto:) Dimitri Rempen, Escribano de Berlín.- 9101ª E-F.- 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 su carácter de escribano de Berlín, estando provisto del sello del escribano.- Certificado en Berlín, el 24 de enero de 2007, por el Presidente del Tribunal Regional de Berlín, con el N° 9101 a E-F 536/07 - Sello (hay un sello:) el Presidente del Tribunal Regional de Berlín – Firma el Funcionario autorizado (firmado y aclarado:) Holldorf – Juez Principal del Tribunal Regional.- ES TRADUCCIÓN FIEL de las partes pertinentes en los idiomas alemán e inglés del documento que se acompaña, que he vertido al idioma nacional, en Buenos Aires, a 6 de febrero de 2007.- Hay una firma ilegible. Hay un sello que dice: "LAURA THIEBERGER – MATRÍCULA DE TRADUCTORES ALEMÁN – FRANCÉS – Tomo II Folio 254 (Cap.) Tomo III – 98 – (La Plata) –

N 007422053

INGLÉS – Tomo III: Folio 14 (Cap.) – Tomo III Folio 329 (La Plata) – COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS Nº 173".- ES COPIA FIEL, doy fe.- A continuación hay un sello que dice: "COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES Corresponde a la Legalización Nº T4-3278/07. Sigue una firma ilegible: Esteban Santiago Allegretti".- ES COPIA FIEL, doy fe.- Al dorso en el margen superior hay un sello timbrador ...".- A continuación sigue la legalización de la firma de la nombrada traductora, ...".- ES COPIA FIEL, doy fe.- En este estado la compareciente DICE: 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 la nombrada apoderada Dagmar MESSERER.- Constancias Notariales: Identidad de la compareciente (Artículo 1.002 del Código Civil): Se justifica la misma por conocimiento de la Autorizante.- ...- LEO esta escritura a la compareciente, quien así la otorga y en prueba de conformidad, la firma ante mí, doy fe.- Dagmar MESSERER. Ante mí: MARIELA VANINA SCARDACCIONE. Escribana. Está mi sello. CONCUERDA con su escritura matriz que pasó ante mí, al folio 44 del Registro Notarial número 1788, interinamente a mi cargo.- PARA LA APODERADA expido la presente PRIMERA COPIA en tres (3) sellos de actuación notarial numerados correlativamente desde el número N 007376153 al presente inclusive, que sello y firmo en la fecha y lugar de su otorgamiento, doy fe.- Sigue una firma ilegible y un sello que dice: Mariela V. Scardaccione – Escribana – Mat. 4527.".- **ES COPIA FIEL**, de las partes pertinentes de la escritura de referencia, doy fe.- **CUARTO**: Finalmente la 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.- **Constancias Notariales: Identidad de la Compare-**

N 007422054

ciente (Artículo 1.002 del Código Civil): Se justifica la misma por conocimiento de la Autorizante.-Yo, la Escribana Autorizante impongo y advierto a la compareciente, a tenor de lo dispuesto en el artículo 77 inciso h) de la Ley Orgánica Notarial Número 404, respecto de los alcances y consecuencias de las cláusulas contenidas en la presente escritura y del derecho de leer por sí este instrumento.- **LEO** esta escritura a la compareciente, quien así la otorga y en prueba de conformidad la firma ante mí, doy fe.- Dagmar MESSERER. Ante mí: MARIA SILVINA LASARTE. Escribana. Está . sello. **CONCUERDA** con su escritura matriz que pasó ante mí, al folio 85 del Registro Notarial número 1788, a mi cargo. PARA LA PODERDANTE expido la presente **PRIMERA COPIA** en cuatro (4) sellos de actuación notarial numerados correlativamente desde el número N 007422051 al presente inclusive, que sello y firmo en la fecha y lugar de su otorgamiento, doy fe.-

ESCRIBANA
MARIA SILVINA
LASARTE





N 007422054

26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50

LEGALIZACION

10

L 007495419

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 Nº 070312117346/0 La presente legalización no juzga sobre el contenido y forma del documento.

Buenos Aires, Lunes 12 de Marzo de 2007

ESC. EDDA ENRIQUETA SINELLI
COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERA

CONSEJERO

APOSTILLE

REPUBLICA ARGENTINA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

A 00115229

1. PAÍS: REPUBLICA ARGENTINA

El presente documento público

2. Ha sido firmado por EDDA ENRIQUETA SINELLI

3. Quien actúa en calidad de CONSEJERA

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 12/03/2007

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

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, COMERCIO INTERNACIONAL Y CULTO

(Convenio 02/09/2003)

el número: 070312054713

9. Sello / Timbre

COLEGIO DE ESCRIBANOS APOSTILLA

10. Firma

[illegible]
COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERO

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

12

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro

PCT

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
22. Juni 2006 (22.06.2006)

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2006/063806 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:
C07D 277/20 (2006.01) *A61K 31/427* (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01) *A61K 31/426* (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/013418

(22) Internationales Anmeldedatum:
12. Dezember 2005 (12.12.2005)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2004 061 503.9
15. Dezember 2004 (15.12.2004) DE
60/637,777 22. Dezember 2004 (22.12.2004) US

(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, Klaus** [DE/DE]; Emil-czekowski-strasse 5, 16562 Bergfelde (DE). **EIS, Knut** [DE/DE]; Walldürner Weg 13, 13587 Berlin (DE). **WORTMANN, Lars** [DE/DE]; Rockenhauser Strasse 11, 13593 Berlin (DE). **KOSEMUND, Dirk** [DE/DE]; Ulan-bator-strasse 51, 99091 Erfurt (DE). **PRIEN, Olaf** [DE/DE]; Lützenstrasse 12, 10711 Berlin (DE). **SIEMEISTER, Gerhard** [DE/DE]; Reimerswalder Steig 26, 13503 Berlin (DE). **HESS-STUMPP, Holger** [DE/DE]; Wildgansstеig 97, 13503 Berlin (DE). **EBER-SPÄCHER, Uwe** [DE/DE]; Zerndorfer Weg 59, 13465 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, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

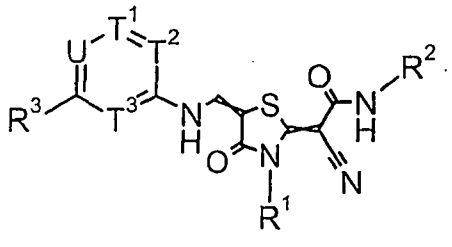
(84) Bestimmungsstaaten *(soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, 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: META-SUBSTITUTED THIAZOLIDINONES, THE PRODUCTION THEREOF AND THEIR USE AS MEDICAMENTS

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



(I)

(57) Abstract: The invention relates to thiazolidinones of general formula (I), to the production thereof and to their use as inhibitors of the polo-like kinase (Plk) for treating different diseases.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Thiazolidinone der allgemeinen Formel (I) sowie deren Herstellung und Verwendung als Inhibitoren der Polo Like Kinase (Plk) zur Behandlung verschiedener Erkrankungen.

WO 2006/063806 A1

Metasubstituierte Thiazolidinone, deren Herstellung und Verwendung als Arzneimittel

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Die Inhibition von Plk-1 und der anderen Kinasen der Polo-Familie, wie Plk-2, Plk-3 und Plk-4 stellt somit einen vielversprechenden Ansatz zur Behandlung verschiedener Erkrankungen dar.

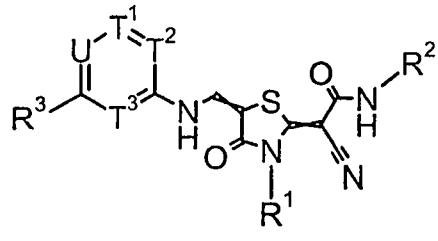
Die Sequenzidentität innerhalb der Plk-Domänen der Polo-Familie liegt zwischen 40 und 60 %, sodaß zum Teil Wechselwirkung von Inhibitoren einer Kinase mit einer oder mehrerer anderen Kinasen dieser Familie auftreten. Je nach der Struktur des Inhibitors kann die Wirkung aber auch selektiv oder bevorzugt 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, gegenüber dem Stand der Technik, verbesserte Verbindungen, insbesondere verbessert in der Inhibition der Polo-like Kinasen, bereitzustellen und/oder alternative Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die Kinasen, insbesondere Polo-like Kinasen inhibieren und/oder die bessere physikochemische Eigenschaften gegenüber den im Stand der Technik offenbarten Verbindungen haben.

Erste Ausführungsform der vorliegenden Erfindung

In einer ersten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wurde nun in Anspruch 1 gefunden, dass Verbindungen der allgemeinen Formel I,



in der

T^1, T^2 und T^3 unabhängig voneinander für –CH= oder –N= stehen und T^2 zusätzlich auch für (–CF)= stehen kann,

U für $-CR^4=$ oder –N= steht,

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

R^2 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Cyclopropyl, Ethinyl oder Halogen substituiertes C_1-C_3-Alkyl, C_3-C_4-Alkenyl, C_3-C_4-Alkinyl oder Cyclopropyl oder für mindestens einfach mit Methyl substituiertes Hydroxyethyl steht,

R^3 für K, L oder M oder für R^{15} steht,

K für mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit X substituiertes C_1-C_3-Alkyl oder C_2-C_4-Alkenyl steht,

X für Halogen, Hydroxy oder für die Gruppe $-OR^6$, $-NR^{10}R^{11}$ oder für C_2-C_{10}-Heterocycloalkyl steht, wobei das Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)-, –(C=S)- oder $-SO_2$- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und der Ring selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Halogen, Hydroxy, Aryl oder mit der Gruppe $-(CO)-R^5$, $-NR^{12}R^{13}$ oder mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy oder C_1-C_3-Alkylthio substituiertem C_1-C_3-Alkyl substituiert sein kann, wobei das Aryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Halogen oder C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann,

L für die Gruppe $-O-R^7$, $-O-(CH_2)_n-(CO)-NH-R^8$, $-O-(CH_2)_n-(CO)-R^{15}$ oder $-O-(CH_2)_n-(CO)-O-R^8$ steht,

M für die Gruppe $-NH-R^9$, $-NH-(CO)-OH$, $-NH-(CO)-O-R^9$ oder $-NR^{12}-(CO)-R^{16}$ steht,

R^4 für Wasserstoff, Cyano oder Halogen oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen substituiertes Methyl steht,

R^5 für C_1-C_4-Alkyl, Phenyl oder $-NR^{12}R^{13}$ steht,

R^6 für $-SO_2-R^{14}$ steht,

R^7 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit $-NR^{12}R^{13}$ oder C_2-C_{10}-Heterocycloalkyl substituiertes C_1-C_3-Alkyl steht, wobei das Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder

verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder –SO_2- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und der Ring selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Aryl oder mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen substituiertem C_1-C_3-Alkyl substituiert sein kann,

R^8 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Cyclopropyl oder Halogen substituiertes C_1-C_3-Alkyl, C_3-C_4-Alkenyl oder C_3-C_4-Alkinyl steht,

R^9 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1-C_4-Alkoxy, C_1-C_4-Alkoxy-C_1-C_4-Alkoxy, C_2-C_{10}-Heterocycloalkyl, Cyano, Cyclopropyl, Halogen, Hydroxy oder mit der Gruppe -$NR^{10}R^{11}$, –O-(CO)-R^5, –(SO_2)-R^{14} oder –O-(SO_2)-R^{14} substituiertes C_1-C_5-Alkyl, C_2-C_4-Alkenyl, Cyclopropyl oder C_2-C_{10}-Heterocycloalkyl steht, wobei das Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder –SO_2- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und der Ring selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano, Hydroxy, Aryl oder mit der Gruppe –(CO)-R^5, –(CO)-O-R^{12}, –(SO_2)-R^{14}, -$NR^{12}R^{13}$ oder mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C_1-C_3-Alkylthio oder Phenyl substituiertem C_1-C_3-Alkyl substituiert sein kann, steht, wobei das Aryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen oder C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann,

R^{10} und R^{11} unabhängig voneinander für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Alkoxy, substituiertes C_1-C_5-Alkyl, C_2-C_{10}-Heterocycloalkyl, Aryl, -$(CH_2)_n$-Aryl oder Heteroaryl steht, wobei das Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder

Schwefel enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder –SO_2- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können, stehen,

R^{12} und R^{13} unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C_1-C_4-Alkyl stehen,

R^{14} für C_1-C_3-Alkyl oder für Aryl steht

R^{15} für ein gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1-C_3-Alkyl oder -$(CH_2)_n$-Aryl substituiertes C_2-C_{10}-Heterocycloalkyl steht, wobei das Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder –SO_2- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können,

R^{16} für Wasserstoff oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1-C_4-Alkoxy, C_1-C_4-Alkoxy-C_1-C_4-Alkoxy, C_2-C_{10}-Heterocycloalkyl, Cyano, Cyclopropyl, Halogen, Hydroxy oder mit der Gruppe -$NR^{10}R^{11}$, –O-(CO)-R^5, –(SO_2)-R^{14} oder –O-(SO_2)-R^{14} substituiertes C_2-C_4-Alkenyl, Cyclopropyl oder C_2-C_{10}-Heterocycloalkyl steht oder für ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1-C_4-Alkoxy, Cyano, Cyclopropyl, Halogen, Hydroxy oder mit der Gruppe -$NR^{10}R^{11}$, –O-(CO)-R^5, –(SO_2)-R^{14} oder –O-(SO_2)-R^{14} substituiertes C_1-C_4-Alkyl oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_2-C_{10}-Heterocycloalkyl oder Heteroaryl substituiertes Methyl steht, wobei das Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)-, –(C=S)- oder –SO_2- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und der Ring selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano, Hydroxy, Aryl oder mit der Gruppe –(CO)-R^5, –(CO)-O-R^{12}, –(SO_2)-R^{14}, -$NR^{12}R^{13}$ oder mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit

Halogen, Hydroxy, C_1-C_3-Alkylthio oder Phenyl substituiertem C_1-C_3-Alkyl substituiert sein kann, steht, wobei das Aryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen , C_1-C_3-Alkyl oder C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann,

oder für ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_2-C_{10}-Heterocycloalkyl substituiertes C_1-C_4-Alkyl steht, oder für ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1-C_4-Alkoxy-C_1-C_4-Alkoxy substituiertes C_2-C_4-Alkyl steht, wobei das Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)-, –(C=S)- oder –SO_2- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und der Ring selbst ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano, Hydroxy, Aryl oder mit der Gruppe –(CO)-R^5, –(CO)-O-R^{12}, –(SO_2)-R^{14}, -$NR^{12}R^{13}$ oder mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C_1-C_3-Alkylthio oder Phenyl substituiertem C_1-C_3-Alkyl substituiert ist, steht, wobei das Aryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen , C_1-C_3-Alkyl oder C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann, und

n für 1- 4 steht,

bedeuten, sowie deren Solvate, Hydrate, Diastereomere, Enantiomere und Salze, verbesserte Verbindungen in Bezug auf die Inhibition von Polo-like Kinasen darstellen.

Eine weitere Variante der ersten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I in Anspruch 2, gemäß Anspruch 1, in der

R^3 für K, L oder M steht,

X für Halogen, Hydroxy oder für die Gruppe –OR^6, -$NR^{10}R^{11}$ oder für C_2-C_{10}-Heterocycloalkyl steht, wobei das Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder –SO_2- Gruppen im Ring unterbrochen

sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und der Ring selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Halogen, Hydroxy, Aryl oder mit der Gruppe –(CO)-R^5, -$NR^{12}R^{13}$ oder mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy oder C_1-C_3-Alkylthio substituiertem C_1-C_3-Alkyl substituiert sein kann, wobei das Aryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Halogen oder C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann,

L für die Gruppe –O-R^7, –O-$(CH_2)_n$-(CO)-NH-R^8 oder –O-$(CH_2)_n$-(CO)-O-R^8 steht,

R^9 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1-C_4-Alkoxy, C_1-C_4-Alkoxy-C_1-C_4-Alkoxy, C_2-C_{10}-Heterocycloalkyl, Cyano, Cyclopropyl, Halogen, Hydroxy oder mit der Gruppe -$NR^{10}R^{11}$, –O-(CO)-R^5, –(SO_2)-R^{14} oder –O-(SO_2)-R^{14} substituiertes C_1-C_4-Alkyl, C_2-C_4-Alkenyl, Cyclopropyl oder C_2-C_{10}-Heterocycloalkyl steht, wobei das Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder –SO_2-Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und der Ring selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano, Hydroxy, Aryl oder mit der Gruppe –(CO)-R^5, –(CO)-O-R^{12}, –(SO_2)-R^{14}, -$NR^{12}R^{13}$ oder mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C_1-C_3-Alkylthio oder Phenyl substituiertem C_1-C_3-Alkyl substituiert sein kann, steht, wobei das Aryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen oder C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann,

R^{16} für Wasserstoff oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1-C_4-Alkoxy, C_1-C_4-Alkoxy-C_1-C_4-Alkoxy, C_2-C_{10}-Heterocycloalkyl, Cyano, Cyclopropyl, Halogen, Hydroxy oder mit der Gruppe -$NR^{10}R^{11}$, –O-(CO)-R^5, –(SO_2)-R^{14} oder –O-(SO_2)-R^{14} substituiertes C_2-C_4-Alkenyl, Cyclopropyl oder C_2-C_{10}-Heterocycloalkyl

steht oder für ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1-C_4-Alkoxy, Cyano, Cyclopropyl, Halogen, Hydroxy oder mit der Gruppe -$NR^{10}R^{11}$, –O-(CO)-R^5, –(SO_2)-R^{14} oder –O-(SO_2)-R^{14} substituiertes C_1-C_4-Alkyl oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_2-C_{10}-Heterocycloalkyl substituiertes Methyl steht, wobei das Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder –SO_2-Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und der Ring selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano, Hydroxy, Aryl oder mit der Gruppe –(CO)-R^5, –(CO)-O-R^{12}, –(SO_2)-R^{14}, -$NR^{12}R^{13}$ oder mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C_1-C_3-Alkylthio oder Phenyl substituiertem C_1-C_3-Alkyl substituiert sein kann, steht, wobei das Aryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen oder C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann, oder für ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_2-C_{10}-Heterocycloalkyl substituiertes C_1-C_4-Alkyl steht, oder für ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1-C_4-Alkoxy-C_1-C_4-Alkoxy substituiertes C_2-C_4-Alkyl steht, wobei das Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder –SO_2- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und der Ring selbst ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano, Hydroxy, Aryl oder mit der Gruppe –(CO)-R^5, –(CO)-O-R^{12}, –(SO_2)-R^{14}, -$NR^{12}R^{13}$ oder mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C_1-C_3-Alkylthio oder Phenyl substituiertem C_1-C_3-Alkyl substituiert ist, steht, wobei das Aryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen oder C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann, und

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

Ein weiterer Gegenstand gemäß dieser ersten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind auch Verbindungen der allgemeinen Formel I in Anspruch 3, gemäß Anspruch 1 oder 2, in der

R^7 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit -$NR^{12}R^{13}$ oder C_2-C_{10}-Heterocycloalkyl substituiertes C_1-C_3-Alkyl steht, wobei das Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder –SO_2-Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können,

R^9 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1-C_4-Alkoxy, C_1-C_4-Alkoxy-C_1-C_4-Alkoxy, C_2-C_{10}-Heterocycloalkyl, Cyano, Cyclopropyl, Halogen, Hydroxy oder mit der Gruppe -$NR^{10}R^{11}$, –O-(CO)-R^5, –(SO_2)-R^{14} oder –O-(SO_2)-R^{12} substituiertes C_1-C_5-Alkyl, C_2-C_4-Alkenyl, Cyclopropyl oder C_2-C_{10}-Heterocycloalkyl steht, wobei das Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder –SO_2-Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und der Ring selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano, Hydroxy, Phenyl, das selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen oder C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann, oder mit der Gruppe –(CO)-R^5, –(CO)-O-R^{12}, –(SO_2)-R^{14}, -$NR^{12}R^{13}$ oder mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C_1-C_3-Alkylthio oder Phenyl substituiertem C_1-C_3-Alkyl substituiert sein kann, steht,

R^{10} und R^{11} unabhängig voneinander für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Alkoxy, substituiertes C_1-C_5-Alkyl, C_2-C_{10}-Heterocycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl steht, wobei das Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel

enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder –SO_2- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können, stehen,

R^{14} für C_1-C_3-Alkyl oder für Phenyl steht und

n für 1-4 steht,

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

Eine weitere Variante der ersten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I in Anspruch 4, gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, in der

R^1 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen substituiertes Methyl, Ethyl, Isopropyl oder Cyclopropyl steht,

R^2 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Cyclopropyl, Ethinyl oder Halogen substituiertes Methyl, Ethyl, Allyl, Propargyl oder
für mindestens einfach mit Methyl substituiertes Hydroxyethyl steht,

X für Halogen, Hydroxy oder für die Gruppe $-OR^6$, $-NR^{10}R^{11}$ oder für Azetidinyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Piperidinyl, Octahydroisochinolinyl, Benzopyrrolidinyl, Piperazinyl, Tetrahydrooxazolyl, Piperazinonyl, Tetrahydrothiazolyl, Tetrahydroimidazolonyl, Benzomorpholinyl, Triazinthionyl, Tetrahydroisochinolinyl oder Tetrahydrochinolinyl steht, wobei Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Piperidinyl, Octahydroisochinolinyl, Benzopyrrolidinyl, Piperazinyl, Tetrahydrooxazolyl, Piperazinonyl, Tetrahydrothiazolyl, Tetrahydroimidazolonyl, Benzomorpholinyl, Triazinthionyl, Tetrahydroisochinolinyl, Tetrahydrochinolinyl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, Phenyl, das selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen oder C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann, oder mit der Gruppe $-(CO)-R^5$, $-NR^{12}R^{13}$ oder mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Halogen, Hydroxy oder C_1-C_3-Alkylthio substituiertem C_1-C_3-Alkyl substituiert sein kann,

R^4 für Wasserstoff oder Halogen oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen substituiertes Methyl steht,

R^5 für Methyl, Ethyl, tert.-Butyl, Phenyl oder $-NH_2$ steht,

R^6 für $-SO_2$-Methyl steht,

R^7 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit $-N(C_1\text{-}C_3\text{-Alkyl})_2$, Pyrrolidinyl, Morpholinyl oder Piperidinyl substituiertes $C_1\text{-}C_3$-Alkyl steht,

R^8 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Cyclopropyl oder Halogen substituiertes Methyl, Ethyl, Allyl oder Propargyl steht,

R^9 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit $C_1\text{-}C_4$-Alkoxy, $C_1\text{-}C_4$-Alkoxy-$C_1\text{-}C_4$-Alkoxy, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Thiomorpholinyl, Benzopyrrolidinyl, Tetrahydrochinolinyl, Tetrahydrooxazolyl, Piperazinonyl, Tetrahydrothiazolyl, Tetrahydroimidazolonyl, Benzomorpholinyl, Tetrahydrotriazolthionyl, Morpholinyl, Tetrahydroisochinolinyl, Octahydroisochinolinyl, Cyano, Cyclopropyl, Halogen, Hydroxy oder mit der Gruppe $-NR^{10}R^{11}$, $-O\text{-}(CO)\text{-}R^5$, $-(SO_2)\text{-}R^{14}$ oder $-O\text{-}(SO_2)\text{-}C_1\text{-}C_3$-Alkyl substituiertes Methyl, Ethyl, Isopropyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Ethenyl, Cyclopropyl, Tetrahydropyranyl oder Tetrahydrofuranyl steht, wobei Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Thiomorpholinyl, Benzopyrrolidinyl, Tetrahydrochinolinyl, Tetrahydrooxazolyl, Piperazinonyl, Tetrahydrothiazolyl, Tetrahydroimidazolonyl, Benzomorpholinyl, Tetrahydrotriazolthionyl, Morpholinyl, Tetrahydroisochinolinyl, Octahydroisochinolinyl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, Phenyl oder $C_1\text{-}C_3$-Alkoxy substituiert sein kann, oder mit der Gruppe $-(CO)\text{-}R^5$, $-(CO)\text{-}O\text{-}R^5$, $-(SO_2)\text{-}R^{14}$, $-N(CH_3)_2$ oder mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, Methylthio oder Phenyl substituiertem Methyl oder Ehtyl substituiert sein kann, steht,

R^{10} und R^{11} unabhängig voneinander für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, C_1-C_3-Alkyl oder C_1-C_3-Alkoxy substituiertes C_1-C_5-Alkyl, Pyrrolidinyl, Phenyl oder Pyridinyl stehen,

R^{12} und R^{13} unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Methyl, Ethyl, Isopropyl stehen,

R^{14} für C_1-C_4-Alkyl oder für Phenyl steht und

n für 1 oder 2 steht,

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

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung gemäß dieser Ausführungsform sind auch Verbindungen der allgemeinen Formel I in Anspruch 5, gemäß einem der Ansprüch 1 bis 4, in der

U für –CH=, -CF=, -$C(CH_3)$= oder –N= steht,

R^1 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Fluor substituiertes Methyl, Ethyl, Isopropyl, oder Cyclopropyl steht,

R^2 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Cyclopropyl, Ethinyl oder Fluor substituiertes Methyl, Ethyl, Allyl, Propargyl oder
für mindestens einfach mit Methyl substituiertes Hydroxyethyl steht,

K für mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit X substituiertes Methyl, Ethyl oder Ethenyl steht,

X für Halogen, Hydroxy oder für die Gruppe –O–SO_2-Methyl oder für Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Piperidinyl oder Octahydroisochinolinyl steht, wobei Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Piperidinyl oder Octahydroisochinolinyl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, Phenyl oder mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen substituiertem Methyl substituiert sein kann,

L für die Gruppe –O-R^7, –O-(CH_2)-(CO)-NH-R^8 oder –O-(CH_2)-(CO)-O-R^8 steht,

M für die Gruppe -NH-R^9, -NH-(CO)-R^{16}, -NH-(CO)-O-R^9 oder –N(CH_3)-(CO)-R^{16} steht,

26

R^7 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit –$N(C_1$-C_3-Alkyl)$_2$, Pyrrolidinyl, Morpholinyl oder Piperidinyl substituiertes Ethyl steht,

R^8 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Cyclopropyl oder Fluor substituiertes Methyl, Ethyl, Allyl oder Propargyl steht und

R^9 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1-C_4-Alkoxy, C_1-C_4-Alkoxy-C_1-C_4-Alkoxy, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Cyano, Cyclopropyl, Halogen, Hydroxy oder mit der Gruppe –$N(C_1$-C_3-Alkyl)$_2$, –O-(CO)-(C_1-C_3-Alkyl) oder –O-(SO_2)-C_1-C_3-Alkyl substituiertes Methyl, Ethyl, Isopropyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Ethenyl, Cyclopropyl, Tetrahydropyranyl oder Tetrahydrofuranyl steht, wobei Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen oder mit der Gruppe –(CO)-C_1-C_4-Alkyl, –(CO)-O- C_1-C_4-Alkyl, –(SO_2)-C_1-C_3-Alkyl, –(SO_2)-Phenyl, -$N(C_1$-C_3-Alkyl)$_2$ oder mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy oder C_1-C_3-Alkylthio substituiertem Methyl oder Ehtyl substituiert sein kann, steht,

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

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung gemäß dieser Ausführungsform sind auch Verbindungen der allgemeinen Formel I in Anspruch 6, gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, in der

R^1 für Ethyl steht,

X für Iod, Hydroxy oder für die Gruppe –O–SO_2-Methyl oder für Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Piperidinyl oder Octahydroisochinolinyl steht, wobei Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Piperidinyl oder Octahydroisochinolinyl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, Phenyl oder mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen substituiertem Methyl substituiert sein kann,

R^7 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit –$N(CH_3)_2$, Pyrrolidinyl, Morpholinyl oder Piperidinyl substituiertes Ethyl steht,

R^9 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Methoxy, Ethoxy, Butoxy-Ethoxy, Methoxy-Ethoxy, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Cyano, Cyclopropyl, Chlor, Fluor, Hydroxy oder mit der Gruppe –$N(CH_3)_2$, –$N(CH_3)(C_2H_5)$, –O-(CO)-(CH_3) oder –O-(SO_2)-Methyl substituiertes Methyl, Ethyl, Isopropyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Ethenyl, Cyclopropyl, Tetrahydropyranyl oder Tetrahydrofuranyl steht, wobei Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Fluor substituiert sein kann, oder mit der Gruppe –(CO)-CH_3, –(CO)-C_2H_5, –(CO)-$C(CH_3)_3$, –(CO)-O-$C(CH_3)_3$, –(SO_2)-CH_3, –(SO_2)-Phenyl, -$N(CH_3)_2$ oder mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Fluor, Hydroxy oder Methylthio substituiertem Methyl oder Ethyl substituiert sein kann, steht,

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

Ein weiterer Gegenstand der ersten Ausführungsform dieser Erfindung sind auch Verbindungen der allgemeinen Formel I in Anspruch 7, gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, in der

R^{16} für ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1-C_4-Alkoxy, Cyano, Cyclopropyl, Halogen, Hydroxy oder mit der Gruppe -$NR^{10}R^{11}$, –O-(CO)-R^5, –(SO_2)-R^{14} oder –O-(SO_2)-R^{14} substituiertes C_1-C_4-Alkyl oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_2-C_{10}-Heterocycloalkyl substituiertes Methyl steht, wobei das Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder –SO_2-Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und der Ring selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano, Hydroxy, Aryl oder mit der Gruppe –(CO)-R^5, –(CO)-

O-R^{12}, –(SO_2)-R^{14}, -$NR^{12}R^{13}$ oder mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C_1-C_3-Alkylthio oder Phenyl substituiertem C_1-C_3-Alkyl substituiert sein kann, steht, wobei das Aryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen oder C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann,

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

Ein weiterer Gegenstand der ersten Ausführungsform dieser Erfindung sind auch Verbindungen der allgemeinen Formel I in Anspruch 8, gemäß Anspruch 7, in der

R^{16} für ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit der Gruppe -$NR^{10}R^{11}$substituiertes C_1-C_4-Alkyl oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_2-C_{10}-Heterocycloalkyl substituiertes Methyl steht, wobei das Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder –SO_2- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und der Ring selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano, Hydroxy, Aryl oder mit der Gruppe –(CO)-R^5, –(CO)-O-R^{12}, –(SO_2)-R^{14}, -$NR^{12}R^{13}$ oder mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C_1-C_3-Alkylthio oder Phenyl substituiertem C_1-C_3-Alkyl substituiert sein kann, steht, wobei das Aryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen oder C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann,

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

Ein weiterer Gegenstand der ersten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, in der K für mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit X substituiertes C_1-C_3-Alkyl oder C_2-C_4-Alkenyl steht.

Ein weiterer Gegenstand der ersten Ausführungsform der vorliegenden

Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, in der K für mit ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit X substituiertes C_1-C_3-Alkyl oder C_2-C_4-Alkenyl steht.

Ein weiterer bevorzugter Gegenstand der ersten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, in der K für mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit X substituiertes Methyl, Ethyl oder Ethenyl steht.

Ein weiterer Gegenstand der ersten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, in der L für die Gruppe –O-R^7, –O-$(CH_2)_n$-(CO)-NH-R^8, –O-$(CH_2)_n$-(CO)-R^{15} oder –O-$(CH_2)_n$-(CO)-O-R^8 steht.

Ein weiterer Gegenstand der ersten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, in der L für die Gruppe –O-R^7, –O-$(CH_2)_n$-(CO)-NH-R^8 oder –O-$(CH_2)_n$-(CO)-O-R^8 steht.

Ein weiterer bevorzugter Gegenstand der ersten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, in der L für die Gruppe –O-R^7, –O-(CH_2)-(CO)-NH-R^8 oder –O-(CH_2)-(CO)-O-R^8 steht.

Ein weiterer Gegenstand dieser ersten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, in der R^5 für C_1-C_4-Alkyl, Phenyl oder -$NR^{12}R^{13}$ steht.

Ein weiterer bevorzugter Gegenstand dieser ersten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, in der R^5 für Methyl, Ethyl, tert.-Butyl, Phenyl oder –NH_2 steht.

Ein weiterer Gegenstand der ersten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, in der R^{16} für Wasserstoff oder gegenenfalls für ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1-C_4-Alkoxy, C_1-C_4-Alkoxy-C_1-C_4-Alkoxy, C_2-C_{10}-Heterocycloalkyl, Cyano, Cyclopropyl, Halogen, Hydroxy oder mit der Gruppe -

$NR^{10}R^{11}$, –O-(CO)-R^5, –(SO_2)-R^{14} oder –O-(SO_2)-R^{14} substituiertes C_2-C_4-Alkenyl, Cyclopropyl oder C_2-C_{10}-Heterocycloalkyl steht oder für ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1-C_4-Alkoxy, Cyano, Cyclopropyl, Halogen, Hydroxy oder mit der Gruppe -$NR^{10}R^{11}$, –O-(CO)-R^5, –(SO_2)-R^{14} oder –O-(SO_2)-R^{14} substituiertes C_1-C_4-Alkyl oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_2-C_{10}-Heterocycloalkyl oder Heteroaryl, bevorzugt jedoch ohne Heteroaryl, substituiertes Methyl steht, wobei das Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)-, –(C=S)- bevorzugt jedoch ohne –(C=S)-, oder –SO_2- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und der Ring selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano, Hydroxy, Aryl oder mit der Gruppe –(CO)-R^5, –(CO)-O-R^{12}, –(SO_2)-R^{14}, -$NR^{12}R^{13}$ oder mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C_1-C_3-Alkylthio oder Phenyl substituiertem C_1-C_3-Alkyl substituiert sein kann, steht, wobei das Aryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen , mit C_1-C_3-Alkyl bevorzugt jedoch ohne C_1-C_3-Alkyl oder mit C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann,

oder für ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_2-C_{10}-Heterocycloalkyl substituiertes C_1-C_4-Alkyl steht, oder für ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1-C_4-Alkoxy-C_1-C_4-Alkoxy substituiertes C_2-C_4-Alkyl steht, wobei das Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)-, –(C=S)- bevorzugt jedoch ohne –(C=S)- oder –SO_2- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und der Ring selbst ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano, Hydroxy, Aryl oder mit der Gruppe –(CO)-R^5, –(CO)-O-R^{12}, –(SO_2)-R^{14}, -$NR^{12}R^{13}$ oder mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C_1-C_3-Alkylthio oder Phenyl substituiertem C_1-C_3-Alkyl substituiert ist, steht, wobei das Aryl selbst gegebenenfalls ein- oder

mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen , mit C_1-C_3-Alkyl bevorzugt jedoch ohne C_1-C_3-Alkyl oder mit C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann.

Ein weiterer bevorzugter Gegenstand der ersten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, in der R^{16} für ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1-C_4-Alkoxy, Cyano, Cyclopropyl, Halogen, Hydroxy oder mit der Gruppe -$NR^{10}R^{11}$, –O-(CO)-R^5, –(SO_2)-R^{14} oder –O-(SO_2)-R^{14} substituiertes C_1-C_4-Alkyl oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_2-C_{10}-Heterocycloalkyl oder Heteroaryl, bevorzugt jedoch ohne Heteroaryl, substituiertes Methyl steht, wobei das Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)-, –(C=S)- bevorzugt jedoch ohne –(C=S)- oder –SO_2- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und der Ring selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano, Hydroxy, Aryl oder mit der Gruppe –(CO)-R^5, –(CO)-O-R^{12}, –(SO_2)-R^{14}, -$NR^{12}R^{13}$ oder mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C_1-C_3-Alkylthio oder Phenyl substituiertem C_1-C_3-Alkyl substituiert sein kann, steht, wobei das Aryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C_1-C_3-Alkyl bevorzugt jedoch ohne C_1-C_3-Alkyl oder mit C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann.

Ein weiterer bevorzugter Gegenstand der ersten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, in der R^{16} für ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit der Gruppe -$NR^{10}R^{11}$substituiertes C_1-C_4-Alkyl oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_2-C_{10}-Heterocycloalkyl oder Heteroaryl, bevorzugt jedoch ohne Heteroaryl, substituiertes Methyl steht, wobei das Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)-, –(C=S)- bevorzugt jedoch ohne –(C=S)- oder –SO_2- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein

können und der Ring selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano, Hydroxy, Aryl oder mit der Gruppe –(CO)-R^5, –(CO)-O-R^{12}, –(SO_2)-R^{14}, -$NR^{12}R^{13}$ oder mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C_1-C_3-Alkylthio oder Phenyl substituiertem C_1-C_3-Alkyl substituiert sein kann, steht, wobei das Aryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C_1-C_3-Alkyl bevorzugt jedoch ohne C_1-C_3-Alkyl oder C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann.

Ein weiterer bevorzugter Gegenstand der ersten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, in der R^{16} für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit der Gruppe -$NR^{10}R^{11}$, C_2-C_{10}-Heterocycloalkyl, Imidazolyl oder Benzimidazolyl , bevorzugt jedoch ohne Imidazolyl oder Benzimidazolyl, substituiertes Methyl steht, wobei das Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)-, –(C=S)- bevorzugt jedoch ohne –(C=S)- oder –SO_2- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und der Ring selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano, Hydroxy, Phenyl oder mit der Gruppe –(CO)-R^5, –(CO)-O-R^{12}, –(SO_2)-R^{14}, -$NR^{12}R^{13}$ oder mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C_1-C_3-Alkylthio oder Phenyl substituiertem C_1-C_3-Alkyl substituiert sein kann, steht, wobei das Phenyl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C_1-C_3-Alkyl bevorzugt jedoch ohne C_1-C_3-Alkyl oder mit C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann.

Ein weiterer bevorzugter Gegenstand der ersten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, in der R^{16} für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Thiomorpholinyl, Benzopyrrolidinyl, Tetrahydrochinolinyl, Tetrahydrooxazolyl, Piperazinonyl, Tetrahydrothiazolyl, Tetrahydroimidazolonyl, Benzomorpholinyl, Tetrahydrotriazolthionyl, Morpholinyl, Tetrahydroisochinolinyl,

Octahydroisochinolinyl, Imidazolyl oder Benzimidazolyl , bevorzugt jedoch ohne Imidazolyl oder Benzimidazolyl, oder mit der Gruppe -$NR^{10}R^{11}$ substituiertes Methyl steht, wobei Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Thiomorpholinyl, Benzopyrrolidinyl, Tetrahydrochinolinyl, Tetrahydrooxazolyl, Piperazinonyl, Tetrahydrothiazolyl, Tetrahydroimidazolonyl, Benzomorpholinyl, Tetrahydrotriazolthionyl, Morpholinyl, Tetrahydroisochinolinyl, Octahydroisochinolinyl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, Phenyl substituiert sein kann, oder mit der Gruppe –(CO)-R^5, –(CO)-O-R^5, –(SO_2)-R^{14}, -$N(CH_3)_2$ oder mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, Methylthio oder Phenyl substituiertem Methyl oder Ehtyl substituiert sein kann, wobei das Phenyl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C_1-C_3-Alkyl bevorzugt jedoch ohne C_1-C_3-Alkyl oder mit C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann, steht.

Zweite Ausführungsform der vorliegenden Erfindung

In einer zweiten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wurde nun gefunden, dass Verbindungen der allgemeinen Formel I in Anspruch 9, gemäß Anspruch 1, in der

K für mit ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit P substituiertes C_1-C_3-Alkyl oder für mit ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit mit X substituiertes C_2-C_4-Alkenyl steht,

P für die Gruppe –OR^6, -$NR^{18}R^{19}$, C_2-C_5-Heterocycloalkyl oder für C_6-C_{10} Heterocycloalkyl steht, wobei das C_2-C_5-Heterocycloalkyl und das C_6-C_{10} Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)-, –(C=S)- oder –SO_2- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und der Ring des C_2-C_5-Heterocycloalkyl selbst ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Halogen, Hydroxy, Aryl oder mit der Gruppe –(CO)-R^5 oder mit ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen oder C_1-C_3-Alkylthio substituiertem C_1-C_3-

Alkyl substituiert ist, wobei das Aryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Halogen oder C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann und der Ring des C_6-C_{10}-Heterocycloalkyl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Halogen, Hydroxy, Aryl oder mit der Gruppe –(CO)-R^5, -$NR^{12}R^{13}$ oder gegebenenfalls mit ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy oder C_1-C_3-Alkylthio substituiertem C_1-C_3-Alkyl substituiert sein kann, wobei das Aryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Halogen oder C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann,

L für die Gruppe –O-R^7, –O-$(CH_2)_n$-(CO)-NH-R^{17}, –O-$(CH_2)_n$-(CO)-R^{15} oder –O-$(CH_2)_n$-(CO)-O-R^8 steht,

R^7 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_6-C_{10}-Heterocycloalkyl substituiertes C_1-C_3-Alkyl steht, wobei das C_6-C_{10}-Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder –SO_2-Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und der Ring selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Aryl oder mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen substituiertem C_1-C_3-Alkyl substituiert sein kann, oder für

ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_2-C_5-Heterocycloalkyl substituiertes C_1-C_3-Alkyl steht, wobei das C_2-C_5-Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder –SO_2- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und der Ring selbst ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Aryl oder mit ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen substituiertem C_1-C_3-Alkyl substituiert ist, steht,

R^{16} für Wasserstoff, C_2-C_4-Alkenyl, Cyclopropyl, C_2-C_5-Heterocycloalkyl, C_6-C_{10}-Heterocycloalkyl oder ein mit Heteroaryl substituiertes Methyl oder für ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1-C_4-Alkoxy, C_2-C_5-Heterocycloalkyl, C_6-C_{10}-Heterocycloalkyl, Cyano, Cyclopropyl oder mit der Gruppe $-NR^{18}R^{19}$, $-O-(CO)-R^5$, $-(SO_2)-R^{14}$ oder $-O-(SO_2)-R^{14}$ substituiertes C_1-C_4-Alkyl, C_2-C_4-Alkenyl, Cyclopropyl, C_2-C_5-Heterocycloalkyl oder C_6-C_{10}-Heterocycloalkyl steht, wobei das C_2-C_5-Heterocycloalkyl und das C_6-C_{10}-Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)-,–(C=S)- oder $-SO_2$- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und der Ring des C_2-C_5-Heterocycloalkyl selbst ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano, Hydroxy, Aryl oder mit der Gruppe $-(CO)-R^5$, $-(CO)-O-R^{12}$, $-(SO_2)-R^{14}$, oder mit ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, C_1-C_3-Alkylthio oder Phenyl substituiertem C_1-C_3-Alkyl substituiert ist, steht, wobei das Aryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, C_1-C_3-Alkyl oder C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann und der Ring des C_6-C_{10}-Heterocycloalkyl gegebenenfalls selbst ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano, Hydroxy, Aryl oder mit der Gruppe $-(CO)-R^5$, $-(CO)-O-R^{12}$, $-(SO_2)-R^{14}$, $-NR^{12}R^{13}$ oder mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C_1-C_3-Alkylthio oder Phenyl substituiertem C_1-C_3-Alkyl substituiert sein kann, steht, wobei das Aryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen oder C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann,

R^{17} für ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen oder Cyano substituiertes C_1-C_3-Alkyl oder für gebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyclopropyl oder Cyano substituiertes C_3-C_4-Alkenyl oder C_3-C_4-Alkinyl steht,

R^{18} und R^{19} unabhängig voneinander für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Alkoxy, substituiertes

C_1-C_5-Alkyl, C_2-C_{10}-Heterocycloalkyl, Aryl, -$(CH_2)_n$-Aryl oder Heteroaryl steht, wobei das Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder –SO_2- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können, stehen, wobei
entweder R^{18} oder R^{19} für ein C_2-C_{10}-Heterocycloalkyl, -$(CH_2)_n$-Aryl, oder ein Heteroaryl steht, oder für ein ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Alkoxy, substituiertes C_2-C_{10}-Heterocycloalkyl, -$(CH_2)_n$-Aryl oder Heteroaryl steht, oder für ein ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1-C_3-Alkoxy substituiertes C_1-C_5-Alkyl steht, oder für ein ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Alkoxy substituiertes Aryl steht wobei das Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder –SO_2- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können,

bedeuten, sowie deren Solvate, Hydrate, Diastereomere, Enantiomere und Salze die Aufgabe der vorliegenden Erfindung lösen.

Eine weitere Variante der zweiten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I in Anspruch 10, gemäß Anspruch 9, in der

in der

T^1, T^2 und T^3 unabhängig voneinander für –CH= oder –N= stehen

R^3 für K, L oder M steht,

P für die Gruppe $-OR^6$, $-NR^{18}R^{19}$, C_2-C_5-Heterocycloalkyl oder für C_6-C_{10} Heterocycloalkyl steht, wobei das C_2-C_5-Heterocycloalkyl und das C_6-C_{10} Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO) oder –SO_2-

Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und der Ring des C_2-C_5-Heterocycloalkyl selbst ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Halogen, Hydroxy, Aryl oder mit der Gruppe –(CO)-R^5 oder mit ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen oder C_1-C_3-Alkylthio substituiertem C_1-C_3-Alkyl substituiert ist, wobei das Aryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Halogen oder C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann und der Ring des C_6-C_{10}-Heterocycloalkyl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Halogen, Hydroxy, Aryl oder mit der Gruppe –(CO)-R^5, -$NR^{12}R^{13}$ oder gegebenenfalls mit ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy oder C_1-C_3-Alkylthio substituiertem C_1-C_3-Alkyl substituiert sein kann, wobei das Aryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Halogen oder C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann,

L für die Gruppe –O-R^7, –O-$(CH_2)_n$-(CO)-NH-R^{17} oder –O-$(CH_2)_n$-(CO)-O-R^8 steht,

R^9 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1-C_4-Alkoxy, C_1-C_4-Alkoxy-C_1-C_4-Alkoxy, C_2-C_{10}-Heterocycloalkyl, Cyano, Cyclopropyl, Halogen, Hydroxy oder mit der Gruppe -$NR^{10}R^{11}$, –O-(CO)-R^5, –(SO_2)-R^{14} oder –O-(SO_2)-R^{14} substituiertes C_1-C_4-Alkyl, C_2-C_4-Alkenyl, Cyclopropyl oder C_2-C_{10}-Heterocycloalkyl steht, wobei das Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder –SO_2-Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und der Ring selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano, Hydroxy, Aryl oder mit der Gruppe –(CO)-R^5, –(CO)-O-R^{12}, –(SO_2)-R^{14}, -$NR^{12}R^{13}$ oder mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C_1-C_3-Alkylthio oder Phenyl substituiertem C_1-C_3-Alkyl substituiert sein kann,

steht, wobei das Aryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen oder C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann,

R^{16} für Wasserstoff, C_2-C_4-Alkenyl, Cyclopropyl, C_2-C_5-Heterocycloalkyl, C_6-C_{10}-Heterocycloalkyl oder ein mit Heteroaryl substituiertes Methyl oder für ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1-C_4-Alkoxy, C_2-C_5-Heterocycloalkyl, C_6-C_{10}-Heterocycloalkyl, Cyano, Cyclopropyl oder mit der Gruppe $-NR^{18}R^{19}$, $-O-(CO)-R^5$, $-(SO_2)-R^{14}$ oder $-O-(SO_2)-R^{14}$ substituiertes C_1-C_4-Alkyl, C_2-C_4-Alkenyl, Cyclopropyl, C_2-C_5-Heterocycloalkyl oder C_6-C_{10}-Heterocycloalkyl steht, wobei das C_2-C_5-Heterocycloalkyl und das C_6-C_{10}-Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder $-SO_2$- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und der Ring des C_2-C_5-Heterocycloalkyl selbst ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano, Hydroxy, Aryl oder mit der Gruppe $-(CO)-R^5$, $-(CO)-O-R^{12}$, $-(SO_2)-R^{14}$, oder mit ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, C_1-C_3-Alkylthio oder Phenyl substituiertem C_1-C_3-Alkyl substituiert ist, steht, wobei das Aryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen oder C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann und der Ring des C_6-C_{10}-Heterocycloalkyl gegebenenfalls selbst ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano, Hydroxy, Aryl oder mit der Gruppe $-(CO)-R^5$, $-(CO)-O-R^{12}$, $-(SO_2)-R^{14}$, $-NR^{12}R^{13}$ oder mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C_1-C_3-Alkylthio oder Phenyl substituiertem C_1-C_3-Alkyl substituiert sein kann, steht, wobei das Aryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen oder C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann,

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

Eine weitere Variante der zweiten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I in Anspruch 22, gemäß Anspruch 9, in der

P für die Gruppe $-OR^6$, $-NR^{18}R^{19}$, C_2-C_5-Heterocycloalkyl oder für C_6-C_{10} Heterocycloalkyl steht, wobei das C_2-C_5-Heterocycloalkyl und das C_6-C_{10} Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)-, –(C=S)- oder $-SO_2$- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und der Ring des C_2-C_5-Heterocycloalkyl selbst mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Halogen, Hydroxy, Aryl oder mit der Gruppe $-(CO)-R^5$ oder mit ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen oder C_1-C_3-Alkylthio substituiertem C_1-C_3-Alkyl substituiert ist oder der Ring des C_2-C_5-Heterocycloalkyl selbst einfach mit der Gruppe $-(CO)-R^5$ substituiert ist, wobei das Aryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Halogen oder C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann und der Ring des C_6-C_{10}-Heterocycloalkyl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Halogen, Hydroxy, Aryl oder mit der Gruppe $-(CO)-R^5$, $-NR^{12}R^{13}$ oder gegebenenfalls mit ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy oder C_1-C_3-Alkylthio substituiertem C_1-C_3-Alkyl substituiert sein kann, wobei das Aryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Halogen oder C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann,

R^5 für C_1-C_4-Alkyl oder Phenyl steht,

R^7 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_6-C_{10}-Heterocycloalkyl substituiertes C_1-C_3-Alkyl steht, wobei das C_6-C_{10}-Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder $-SO_2$-Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und der Ring selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Aryl oder mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder

verschieden mit Halogen substituiertem C_1-C_3-Alkyl substituiert sein kann, oder für

ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_2-C_5-Heterocycloalkyl substituiertes C_1-C_3-Alkyl steht, wobei das C_2-C_5-Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder –SO_2- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und der C_2-C_5-Heterocycloalkylring selbst mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen oder Aryl substituiert ist oder mit ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen substituiertem C_1-C_3-Alkyl substituiert ist, steht,

R^{16} für Wasserstoff, C_2-C_4-Alkenyl, Cyclopropyl, C_2-C_5-Heterocycloalkyl, C_6-C_{10}-Heterocycloalkyl oder ein mit Heteroaryl substituiertes Methyl oder für ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1-C_4-Alkoxy, C_2-C_5-Heterocycloalkyl, C_6-C_{10}-Heterocycloalkyl, Cyano, Cyclopropyl oder mit der Gruppe $-NR^{18}R^{19}$, $-O-(CO)-R^5$, $-(SO_2)-R^{14}$ oder $-O-(SO_2)-R^{14}$ substituiertes C_1-C_4-Alkyl, C_2-C_4-Alkenyl, Cyclopropyl, C_2-C_5-Heterocycloalkyl oder C_6-C_{10}-Heterocycloalkyl steht, wobei das C_2-C_5-Heterocycloalkyl und das C_6-C_{10}-Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)-,–(C=S)- oder –SO_2- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und der Ring des C_2-C_5-Heterocycloalkyl selbst mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano, Hydroxy, Aryl oder mit der Gruppe $-(CO)-R^5$, $-(CO)-O-R^{12}$, $-(SO_2)-R^{14}$ substituiert ist, wobei das Aryl in diesem Fall selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, C_1-C_3-Alkyl oder C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann oder der Ring des C_2-C_5-Heterocycloalkyl einfach mit $-(CO)-O-R^{12}$, $-(CO)-R^5$ oder Aryl substituiert ist, wobei in diesem Fall das Aryl selbst ein- oder mehrfach,

41

gleich oder verschieden mit Halogen, C_1-C_3-Alkyl oder C_1-C_3-Alkoxy substituiert ist oder der Ring des C_2-C_5-Heterocycloalkyls mit ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, C_1-C_3-Alkylthio oder Phenyl substituiertem C_1-C_3-Alkyl substituiert ist, steht, und der Ring des C_6-C_{10}-Heterocycloalkyl gegebenenfalls selbst ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano, Hydroxy, Aryl oder mit der Gruppe $-(CO)-R^5$, $-(CO)-O-R^{12}$, $-(SO_2)-R^{14}$, $-NR^{12}R^{13}$ oder mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C_1-C_3-Alkylthio oder Phenyl substituiertem C_1-C_3-Alkyl substituiert sein kann, steht, wobei das Aryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen oder C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann,

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

Eine weitere Variante der zweiten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I in Anspruch 23, gemäß Anspruch 10, in der

P für die Gruppe $-OR^6$, $-NR^{18}R^{19}$, C_2-C_5-Heterocycloalkyl oder für C_6-C_{10} Heterocycloalkyl steht, wobei das C_2-C_5-Heterocycloalkyl und das C_6-C_{10} Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere $-(CO)-$ oder $-SO_2-$ Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und der Ring des C_2-C_5-Heterocycloalkyl selbst mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Halogen, Hydroxy, Aryl oder mit der Gruppe $-(CO)-R^5$ oder mit ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen oder C_1-C_3-Alkylthio substituiertem C_1-C_3-Alkyl substituiert ist oder der Ring des C_2-C_5-Heterocycloalkyl selbst einfach mit der Gruppe $-(CO)-R^5$ substituiert ist, wobei das Aryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Halogen oder C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann und der Ring des C_6-C_{10}-Heterocycloalkyl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Halogen, Hydroxy, Aryl oder mit der Gruppe $-(CO)-R^5$, $-NR^{12}R^{13}$

oder gegebenenfalls mit ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy oder C_1-C_3-Alkylthio substituiertem C_1-C_3-Alkyl substituiert sein kann, wobei das Aryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Halogen oder C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann,

R^5 für C_1-C_4-Alkyl oder Phenyl steht,

R^7 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_6-C_{10}-Heterocycloalkyl substituiertes C_1-C_3-Alkyl steht, wobei das C_6-C_{10}-Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder –SO_2-Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und der Ring selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Aryl oder mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen substituiertem C_1-C_3-Alkyl substituiert sein kann, oder für

ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_2-C_5-Heterocycloalkyl substituiertes C_1-C_3-Alkyl steht, wobei das C_2-C_5-Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder –SO_2- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und der C_2-C_5-Heterocycloalkylring selbst mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Aryl substituiert ist oder mit ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen substituiertem C_1-C_3-Alkyl substituiert ist, steht,

R^{16} für Wasserstoff, C_2-C_4-Alkenyl, Cyclopropyl, C_2-C_5-Heterocycloalkyl oder C_6-C_{10}-Heterocycloalkyl oder für ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1-C_4-Alkoxy, C_2-C_5-Heterocycloalkyl, C_6-C_{10}-Heterocycloalkyl, Cyano, Cyclopropyl oder mit der Gruppe –$NR^{18}R^{19}$, –O-(CO)-R^5, –(SO_2)-R^{14} oder –O-(SO_2)-R^{14} substituiertes C_1-C_4-Alkyl, C_2-

C_4-Alkenyl, Cyclopropyl, C_2-C_5-Heterocycloalkyl oder C_6-C_{10}-Heterocycloalkyl steht, wobei das C_2-C_5-Heterocycloalkyl und das C_6-C_{10}-Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder –SO_2-Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und der Ring des C_2-C_5-Heterocycloalkyl selbst mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano, Hydroxy, Aryl oder mit der Gruppe –(CO)-R^5, –(CO)-O-R^{12}, –(SO_2)-R^{14} substituiert ist, wobei das Aryl in diesem Fall selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen oder C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann oder der Ring des C_2-C_5-Heterocycloalkyl einfach mit –(CO)-O-R^{12}, –(CO)-R^5 oder Aryl substituiert ist, wobei in diesem Fall das Aryl selbst ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen oder C_1-C_3-Alkoxy substituiert ist oder der Ring des C_2-C_5-Heterocycloalkyls mit ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, C_1-C_3-Alkylthio oder Phenyl substituiertem C_1-C_3-Alkyl substituiert ist, steht, und der Ring des C_6-C_{10}-Heterocycloalkyl gegebenenfalls selbst ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano, Hydroxy, Aryl oder mit der Gruppe –(CO)-R^5, –(CO)-O-R^{12}, –(SO_2)-R^{14}, -$NR^{12}R^{13}$ oder mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C_1-C_3-Alkylthio oder Phenyl substituiertem C_1-C_3-Alkyl substituiert sein kann, steht, wobei das Aryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen oder C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann,

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

Eine weitere Variante der zweiten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I in Anspruch 24, gemäß einem der Ansprüche 9,10, 22 oder 23, in der P für die Gruppe –OR^6, -$NR^{18}R^{19}$ oder für Azetidinyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Piperidinyl, Octahydroisochinolinyl, Benzopyrrolidinyl, Piperazinyl, Tetrahydrooxazolyl,

Piperazinonyl, Tetrahydrothiazolyl, Tetrahydroimidazolonyl, Benzomorpholinyl, Triazinthionyl, Tetrahydroisochinolinyl oder Tetrahydrochinolinyl steht, wobei Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Piperidinyl, Octahydroisochinolinyl, Benzopyrrolidinyl, Piperazinyl, Tetrahydrooxazolyl, Piperazinonyl, Tetrahydrothiazolyl, Tetrahydroimidazolonyl, Benzomorpholinyl, Triazinthionyl, Tetrahydroisochinolinyl, Tetrahydrochinolinyl selbst ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, Phenyl, das selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen oder C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann, oder mit der Gruppe –(CO)-R^5 oder mit ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Halogen oder C_1-C_3-Alkylthio substituiertem C_1-C_3-Alkyl substituiert ist,

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

Eine weitere Variante der zweiten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I in Anspruch 25, gemäß einem der Ansprüche 9,10, 22, 23 oder 24, in der R^{18} und R^{19} unabhängig voneinander für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, C_1-C_3-Alkyl oder C_1-C_3-Alkoxy substituiertes C_1-C_5-Alkyl, Pyrrolidinyl, Phenyl oder Pyridinyl stehen, wobei,

entweder R^{18} und R^{19}, für Pyrrolidinyl oder Pyridinyl steht oder für ein ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, C_1-C_3-Alkyl oder C_1-C_3-Alkoxy substituiertes Pyrrolidinyl oder Pyridiny steht.

Ein weiterer Gegenstand der zweiten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 9,10, 22 , 23, 24 oder 25, in der K für mit ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit P substituiertes C_1-C_3-Alkyl oder für mit ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit X substituiertes C_2-C_4-Alkenyl steht,

Ein weiterer bevorzugter Gegenstand der zweiten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 9,10, 22 , 23, 24 oder 25, in der K für mit ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit P substituiertes C_1-C_3-Alkyl steht,

Ein weiterer Gegenstand der zweiten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 9,10, 22, 23, 24 oder 25, in der P für die Gruppe $-OR^6$, $-NR^{18}R^{19}$, C_2-C_5-Heterocycloalkyl oder für C_6-C_{10} Heterocycloalkyl steht, wobei das C_2-C_5-Heterocycloalkyl und das C_6-C_{10} Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)-, –(C=S)- bevorzugt jedoch ohne –(C=S)- oder mit $-SO_2$- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und der Ring des C_2-C_5-Heterocycloalkyl selbst ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Halogen, Hydroxy, Aryl oder mit der Gruppe $-(CO)-R^5$ oder mit ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen oder C_1-C_3-Alkylthio substituiertem C_1-C_3-Alkyl substituiert ist, wobei das Aryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Halogen oder C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann und der Ring des C_6-C_{10}-Heterocycloalkyl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Halogen, Hydroxy, Aryl oder mit der Gruppe $-(CO)-R^5$, $-NR^{12}R^{13}$ oder gegebenenfalls mit ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy oder C_1-C_3-Alkylthio substituiertem C_1-C_3-Alkyl substituiert sein kann, wobei das Aryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Halogen oder C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann,

Ein weiterer Gegenstand der zweiten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 9,10, 22 , 23, 24 oder 25, in der P für die Gruppe $-OR^6$, $-NR^{18}R^{19}$, C_2-C_5-Heterocycloalkyl oder für C_6-C_{10} Heterocycloalkyl steht, wobei das C_2-C_5-Heterocycloalkyl und das C_6-C_{10} Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)-, –(C=S)- bevorzugt jedoch ohne –(C=S)- oder mit $-SO_2$- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und der Ring des C_2-C_5-Heterocycloalkyl selbst mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Halogen, Hydroxy, Aryl oder mit der Gruppe $-(CO)-R^5$ oder mit ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen oder C_1-C_3-

Alkylthio substituiertem C_1-C_3-Alkyl substituiert ist oder der Ring des C_2-C_5-Heterocycloalkyl selbst einfach mit der Gruppe –(CO)-R^5 substituiert ist, wobei das Aryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Halogen oder C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann und der Ring des C_6-C_{10}-Heterocycloalkyl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Halogen, Hydroxy, Aryl oder mit der Gruppe –(CO)-R^5, -$NR^{12}R^{13}$ oder gegebenenfalls mit ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy oder C_1-C_3-Alkylthio substituiertem C_1-C_3-Alkyl substituiert sein kann, wobei das Aryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Halogen oder C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann.

Ein weiterer Gegenstand der zweiten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 9,10, 22 , 23, 24 oder 25, in der P für die Gruppe –OR^6, -$NR^{18}R^{19}$ oder für Azetidinyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Piperidinyl, Octahydroisochinolinyl, Benzopyrrolidinyl, Piperazinyl, Tetrahydrooxazolyl, Piperazinonyl, Tetrahydrothiazolyl, Tetrahydroimidazolonyl, Benzomorpholinyl, Triazinthionyl, Tetrahydroisochinolinyl oder Tetrahydrochinolinyl steht, wobei Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Piperidinyl, Octahydroisochinolinyl, Benzopyrrolidinyl, Piperazinyl, Tetrahydrooxazolyl, Piperazinonyl, Tetrahydrothiazolyl, Tetrahydroimidazolonyl, Benzomorpholinyl, Triazinthionyl, Tetrahydroisochinolinyl, Tetrahydrochinolinyl selbst ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, Phenyl, das selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen oder C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann, oder mit der Gruppe –(CO)-R^5 oder mit ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Halogen oder C_1-C_3-Alkylthio substituiertem C_1-C_3-Alkyl substituiert ist.

In einer bevorzugter Variante ist das Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Piperidinyl, Octahydroisochinolinyl, Benzopyrrolidinyl, Piperazinyl, Tetrahydrooxazolyl, Piperazinonyl, Tetrahydrothiazolyl, Tetrahydroimidazolonyl, Benzomorpholinyl, Triazinthionyl, Tetrahydroisochinolinyl, Tetrahydrochinolinyl selbst mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Halogen, Hydroxy, Aryl oder mit der Gruppe –(CO)-R^5 oder mit ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen oder C_1-C_3-Alkylthio substituiertem C_1-C_3-Alkyl oder

einfach mit der Gruppe –(CO)-R^5 substituiert, wobei das Aryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Halogen oder C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann.

Ein weiterer Gegenstand der zweiten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 9,10, 22 , 23, 24 oder 25, in der L für die Gruppe –O-R^7, –O-$(CH_2)_n$-(CO)-NH-R^{17}, –O-$(CH_2)_n$-(CO)-R^{15} oder –O-$(CH_2)_n$-(CO)-O-R^8 steht. Bevorzugt steht L für die Gruppe –O-R^7, –O-$(CH_2)_n$-(CO)-NH-R^{17} oder –O-$(CH_2)_n$-(CO)-O-R^8.

Ein weiterer Gegenstand der zweiten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 9,10, 22 , 23, 24 oder 25, in der R^5 für C_1-C_4-Alkyl, Phenyl oder -$NR^{12}R^{13}$ steht.

Ein weiterer Gegenstand dieser zweitenAusführungsform der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 9,10, 22 , 23, 24 oder 25, in der R^5 für C_1-C_4-Alkyl oder Phenyl steht.

Ein weiterer bevorzugter Gegenstand dieser zweiten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 9,10, 22 , 23, 24 oder 25, in der R^5 für Methyl, Ethyl, tert.-Butyl, oder Phenyl steht.

Ein weiterer Gegenstand der zweiten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 9,10, 22, 23, 24 oder 25, in der R^7 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_6-C_{10}-Heterocycloalkyl substituiertes C_1-C_3-Alkyl steht, wobei das C_6-C_{10}- Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder –SO_2- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und der Ring selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Aryl oder mit gegebenenfalls

ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen substituiertem C_1-C_3-Alkyl substituiert sein kann, oder für

ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_2-C_5-Heterocycloalkyl substituiertes C_1-C_3-Alkyl steht, wobei das C_2-C_5-Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder $-SO_2$- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und der Ring selbst ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Aryl oder mit ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen substituiertem C_1-C_3-Alkyl substituiert ist, steht.

Ein weiterer Gegenstand der zweiten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 9,10, 22, 23, 24 oder 25, in der R^7 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_6-C_{10}-Heterocycloalkyl substituiertes C_1-C_3-Alkyl steht, wobei das C_6-C_{10}- Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder $-SO_2$- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und der Ring selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Aryl oder mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen substituiertem C_1-C_3-Alkyl substituiert sein kann, oder für

ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_2-C_5-Heterocycloalkyl substituiertes C_1-C_3-Alkyl steht, wobei das C_2-C_5-Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder $-SO_2$- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und der C_2-C_5-Heterocycloalkylring selbst mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen oder Aryl substituiert ist oder mit ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen substituiertem C_1-C_3-Alkyl substituiert ist, steht.

Ein weiterer Gegenstand der zweiten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 9,10, 22, 23, 24 oder 25, in der R^{16} für Wasserstoff, C_2-C_4-Alkenyl, Cyclopropyl, C_2-C_5-Heterocycloalkyl, C_6-C_{10}-Heterocycloalkyl oder für ein mit Heteroaryl substituiertes Methyl, bevorzugt jedoch für ein ohne mit Heteroaryl substituiertes Methyl oder für ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1-C_4-Alkoxy, C_2-C_5-Heterocycloalkyl, C_6-C_{10}-Heterocycloalkyl, Cyano, Cyclopropyl oder mit der Gruppe $-NR^{18}R^{19}$, $-O-(CO)-R^5$, $-(SO_2)-R^{14}$ oder $-O-(SO_2)-R^{14}$ substituiertes C_1-C_4-Alkyl, C_2-C_4-Alkenyl, Cyclopropyl, C_2-C_5-Heterocycloalkyl oder C_6-C_{10}-Heterocycloalkyl steht, wobei das C_2-C_5-Heterocycloalkyl und das C_6-C_{10}-Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)-,–(C=S)- bevorzugt jedoch ohne –(C=S)- oder mit–SO_2- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und der Ring des C_2-C_5-Heterocycloalkyl selbst ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano, Hydroxy, Aryl oder mit der Gruppe $-(CO)-R^5$, $-(CO)-O-R^{12}$, $-(SO_2)-R^{14}$, oder mit ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, C_1-C_3-Alkylthio oder Phenyl substituiertem C_1-C_3-Alkyl substituiert ist, steht, wobei das Aryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, C_1-C_3-Alkyl bevorzugt jedoch ohne C_1-C_3-Alkyl oder mit C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann, und der Ring des C_6-C_{10}-Heterocycloalkyl gegebenenfalls selbst ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano, Hydroxy, Aryl oder mit der Gruppe $-(CO)-R^5$, $-(CO)-O-R^{12}$, $-(SO_2)-R^{14}$, $-NR^{12}R^{13}$ oder mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C_1-C_3-Alkylthio oder Phenyl substituiertem C_1-C_3-Alkyl substituiert sein kann, steht, wobei das Aryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen oder C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann,

Ein weiterer bevorzugter Gegenstand der zweiten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 9,10, 22 , 23, 24 oder 25, in der R^{16} für Wasserstoff, bevorzugt jedoch nicht für Wasserstoff, C_2-C_4-Alkenyl, Cyclopropyl, C_2-C_5-Heterocycloalkyl,

C_6-C_{10}-Heterocycloalkyl oder für ein mit Heteroaryl substituiertes Methyl, bevorzugt jedoch für ein ohne mit Heteroaryl substituiertes Methyl oder für ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1-C_4-Alkoxy, C_2-C_5-Heterocycloalkyl, C_6-C_{10}-Heterocycloalkyl, Cyano, Cyclopropyl oder mit der Gruppe $-NR^{18}R^{19}$, $-O-(CO)-R^5$, $-(SO_2)-R^{14}$ oder $-O-(SO_2)-R^{14}$ substituiertes C_1-C_4-Alkyl, C_2-C_4-Alkenyl, Cyclopropyl, C_2-C_5-Heterocycloalkyl oder C_6-C_{10}-Heterocycloalkyl steht, wobei das C_2-C_5-Heterocycloalkyl und das C_6-C_{10}-Heterocycloalkyl,im Ring mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)-,–(C=S)- bevorzugt jedoch ohne –(C=S)- oder mit $-SO_2$- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und der Ring des C_2-C_5-Heterocycloalkyl selbst mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano, Hydroxy, Aryl oder mit der Gruppe $-(CO)-R^5$, $-(CO)-O-R^{12}$, $-(SO_2)-R^{14}$ substituiert ist, wobei das Aryl in diesem Fall selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, C_1-C_3-Alkyl bevorzugt jedoch ohne C_1-C_3-Alkyl oder mit C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann oder der Ring des C_2-C_5-Heterocycloalkyl einfach mit $-(CO)-O-R^{12}$, $-(CO)-R^5$ oder Aryl substituiert ist, wobei in diesem Fall das Aryl selbst ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, C_1-C_3-Alkyl bevorzugt jedoch ohne C_1-C_3-Alkyl oder mit C_1-C_3-Alkoxy substituiert ist oder der Ring des C_2-C_5-Heterocycloalkyls mit ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, C_1-C_3-Alkylthio oder Phenyl substituiertem C_1-C_3-Alkyl substituiert ist, steht, und der Ring des C_6-C_{10}-Heterocycloalkyl gegebenenfalls selbst ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano, Hydroxy, Aryl oder mit der Gruppe $-(CO)-R^5$, $-(CO)-O-R^{12}$, $-(SO_2)-R^{14}$, $-NR^{12}R^{13}$ oder mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C_1-C_3-Alkylthio oder Phenyl substituiertem C_1-C_3-Alkyl substituiert sein kann, steht, wobei das Aryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen oder C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann,

Ein weiterer Gegenstand der zweiten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind

Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 9,10, 22, 23, 24 oder 25, in der R^{17} für ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen oder Cyano substituiertes C_1-C_3-Alkyl oder für gebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyclopropyl oder Cyano substituiertes C_3-C_4-Alkenyl oder C_3-C_4-Alkinyl steht.

Ein weiterer Gegenstand der zweiten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 9,10, 22, 23, 24 oder 25, in der R^{18} und R^{19} unabhängig voneinander für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Alkoxy, substituiertes C_1-C_5-Alkyl, C_2-C_{10}-Heterocycloalkyl, Aryl, -$(CH_2)_n$-Aryl oder Heteroaryl steht, wobei das Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder –SO_2-Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können, stehen, wobei entweder R^{18} oder R^{19} für ein C_2-C_{10}-Heterocycloalkyl, -$(CH_2)_n$-Aryl, oder ein Heteroaryl steht, oder für ein ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Alkoxy, substituiertes C_2-C_{10}-Heterocycloalkyl, -$(CH_2)_n$-Aryl oder Heteroaryl steht, oder für ein ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1-C_3-Alkoxy substituiertes C_1-C_5-Alkyl steht, oder für ein ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Alkoxy substituiertes Aryl steht wobei das Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder –SO_2-Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können,

Ein weiterer Gegenstand der zweiten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 9,10, 22, 23, 24 oder 25, in der R^{18} und R^{19} unabhängig voneinander für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Alkoxy, substituiertes C_1-C_5-Alkyl, C_2-C_{10}-Heterocycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl steht, wobei das Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder

verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder –SO_2- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können, stehen, wobei

entweder R^{18} oder R^{19} für ein C_2-C_{10}-Heterocycloalkyl oder Heteroaryl oder für ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Alkoxy substituiertes C_2-C_{10}-Heterocycloalkyl oder Heteroaryl steht, wobei das Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder –SO_2- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können.

Ein weiterer Gegenstand der zweiten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 9,10, 22, 23, 24 oder 25, in der R^{18} und R^{19} unabhängig voneinander für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, C_1-C_3-Alkyl oder C_1-C_3-Alkoxy substituiertes C_1-C_5-Alkyl, Pyrrolidinyl, Phenyl oder Pyridinyl stehen, wobei,

entweder R^{18} und R^{19}, für Pyrrolidinyl oder Pyridinyl steht oder für ein ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, C_1-C_3-Alkyl oder C_1-C_3-Alkoxy substituiertes Pyrrolidinyl oder Pyridiny steht.

Dritte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung

Die Aufgabe der vorliegenden Verbindung der dritten Ausführungsform besteht darin, gegenüber dem Stand der Technik, verbesserte Verbindungen, insbesondere verbessert in der Inhibition der Polo-like Kinasen und/oder Verbindungen mit besseren physikochemische Eigenschaften gegenüber den im Stand der Technik offenbarten Verbindungen bereitzustellen.

In einer dritten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wurde nun in Anspruch 11, gemäß Anspruch 1 und/oder 2, gefunden, dass Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der

R^3 für K oder L steht,

K für mit ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit X substituiertes C_1-C_3-Alkyl steht, wobei das C_1-C_3-Alkyl gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy oder Halogen substituiert sein kann,

X für $NR^{10}R^{11}$ oder für C_2-C_{10}-Heterocycloalkyl steht, wobei das Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)-, –(C=S)- oder $–SO_2$- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und der Ring selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Halogen, Hydroxy, Aryl oder mit der Gruppe $–(CO)-R^5$, $-NR^{12}R^{13}$ oder mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy oder C_1-C_3-Alkylthio substituiertem C_1-C_3-Alkyl substituiert sein kann, wobei das Aryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Halogen oder C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann,

L für die Gruppe $–O-R^7$ steht,

R^7 für ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit $-NR^{12}R^{13}$ oder C_2-C_{10}-Heterocycloalkyl substituiertes C_1-C_3-Alkyl steht und das Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder $–SO_2$- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und der Ring selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Aryl oder mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen substituiertem C_1-C_3-Alkyl substituiert sein kann.

bedeuten, sowie deren Solvate, Hydrate, Diastereomere, Enantiomere und Salze besonders gut die Aufgabe der vorliegenden Erfindung lösen.

Eine weitere Variante der dritten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I in Anspruch 12, gemäß Anspruch 11, in der

X für $-N(C_1\text{-}C_3\text{-Alkyl})_2$ oder für Azetidinyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Piperidinyl, Octahydroisochinolinyl, Benzopyrrolidinyl, Piperazinyl, Tetrahydrooxazolyl, Piperazinonyl, Tetrahydrothiazolyl, Tetrahydroimidazolonyl, Benzomorpholinyl, Triazinthionyl, Tetrahydroisochinolinyl oder Tetrahydrochinolinyl steht, wobei Azetidinyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Piperidinyl, Octahydroisochinolinyl, Benzopyrrolidinyl, Piperazinyl, Tetrahydrooxazolyl, Piperazinonyl, Tetrahydrothiazolyl, Tetrahydroimidazolonyl, Benzomorpholinyl, Triazinthionyl, Tetrahydroisochinolinyl, Tetrahydrochinolinyl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, Phenyl, das selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen oder $C_1\text{-}C_3$-Alkoxy substituiert sein kann, oder mit der Gruppe $-(CO)\text{-}R^5$ oder mit ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Halogen oder $C_1\text{-}C_3$-Alkylthio substituiertem $C_1\text{-}C_3$-Alkyl substituiert sein kann.

R^7 für ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit $-N(C_1\text{-}C_3\text{-Alkyl})_2$ oder $C_2\text{-}C_{10}$-Heterocycloalkyl substituiertes $C_1\text{-}C_3$-Alkyl steht, wobei das Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere $-(CO)$- oder $-SO_2$-Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können.

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

Ein weiterer Gegenstand der dritten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 11 oder 12, in der R^3 für K oder L steht.

Ein weiterer Gegenstand der dritten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 11 oder

12, in der K für mit ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit X substituiertes C_1-C_3-Alkyl steht, wobei das C_1-C_3-Alkyl gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy oder Halogen substituiert sein kann,

Ein weiterer bevorzugter Gegenstand der dritten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 11 oder 12, in der K für mit einfach mit X substituiertes C_1-C_3-Alkyl steht, wobei das C_1-C_3-Alkyl gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy oder Halogen substituiert sein kann. Bevorzugt ist das C_1-C_3-Alkyl nur mit X substituiert.

Ein weiterer Gegenstand der dritten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 11 oder 12, in der L für die Gruppe –O-R^7 steht.

Ein weiterer Gegenstand der dritten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 11 oder 12, in der X für $NR^{10}R^{11}$ oder für C_2-C_{10}-Heterocycloalkyl steht, wobei das Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und in einer bevorzugten Variante mindestens ein Stickstoff enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- –(C=S)-, bevorzugt ohne –(C=S)- oder mit –SO_2- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und der Ring selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Halogen, Hydroxy, Aryl oder mit der Gruppe –(CO)-R^5, -$NR^{12}R^{13}$ oder mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy oder C_1-C_3-Alkylthio substituiertem C_1-C_3-Alkyl substituiert sein kann, wobei das Aryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Halogen oder C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann,

Ein weiterer bevorzugter Gegenstand der dritten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 11 oder 12, in der X für Azetidinyl, Pyrrolidinyl,

Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Piperidinyl, Octahydroisochinolinyl, Benzopyrrolidinyl, Piperazinyl, Tetrahydrooxazolyl, Piperazinonyl, Tetrahydrothiazolyl, Tetrahydroimidazolonyl, Benzomorpholinyl, Triazinthionyl, Tetrahydroisochinolinyl oder Tetrahydrochinolinyl steht, wobei Azetidinyl ,Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Piperidinyl, Octahydroisochinolinyl, Benzopyrrolidinyl, Piperazinyl, Tetrahydrooxazolyl, Piperazinonyl, Tetrahydrothiazolyl, Tetrahydroimidazolonyl, Benzomorpholinyl, Triazinthionyl, Tetrahydroisochinolinyl, Tetrahydrochinolinyl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, Phenyl, das selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen oder C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann, oder mit der Gruppe –(CO)-R^5 oder mit ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Halogen oder C_1-C_3-Alkylthio substituiertem C_1-C_3-Alkyl substituiert sein kann.

In einer bevorzugten Variante steht X für unsubstituiertes Azetidinyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Piperidinyl, Octahydroisochinolinyl, Benzopyrrolidinyl, Piperazinyl, Tetrahydrooxazolyl, Piperazinonyl, Tetrahydrothiazolyl, Tetrahydroimidazolonyl, Benzomorpholinyl, Triazinthionyl, Tetrahydroisochinolinyl oder Tetrahydrochinolinyl steht, wobei Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Piperidinyl, Octahydroisochinolinyl, Benzopyrrolidinyl, Piperazinyl, Tetrahydrooxazolyl, Piperazinonyl, Tetrahydrothiazolyl, Tetrahydroimidazolonyl, Benzomorpholinyl, Triazinthionyl, Tetrahydroisochinolinyl oder Tetrahydrochinolinyl.

Ein weiterer bevorzugter Gegenstand der dritten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 11 oder 12, in der X für Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Piperidinyl oder Octahydroisochinolinyl steht, wobei Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Piperidinyl oder Octahydroisochinolinyl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, Phenyl oder mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen substituiertem Methyl substituiert sein kann. In einer bevorzugten Variante ist das Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Piperidinyl oder Octahydroisochinolinyl nicht substituiert.

Ein weiterer Gegenstand der dritten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 11 oder 12, in der R^7 für ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit $-NR^{12}R^{13}$ oder C_2-C_{10}-Heterocycloalkyl substituiertes C_1-C_3-Alkyl steht und das Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und in einer bevorzugten Variante mindestens ein Stickstoff enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder $-SO_2$- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und der Ring selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Aryl oder mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen substituiertem C_1-C_3-Alkyl substituiert sein kann.

Ein weiterer Gegenstand der dritten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 11 oder 12, in der R^7 für ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit $-NR^{12}R^{13}$, bevorzugt $-N(C_1$-C_3-Alkyl $)_2$ oder C_2-C_{10}-Heterocycloalkyl substituiertes C_1-C_3-Alkyl, bevorzugt jedoch nur für C_2-C_{10}-Heterocycloalkyl substituiertes C_1-C_3-Alkyl, steht, wobei das Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und in einer bevorzugten Variante mindestens ein Stickstoff enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder $-SO_2$- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können.

Ein weiterer bevorzugter Gegenstand der dritten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 11 oder 12, in der R^7 für ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden für $-N(C_1$-C_3-Alkyl $)_2$, Pyrrolidinyl, Morpholinyl oder Piperidinyl substituiertes C_1-C_3-Alkyl steht.

Ein weiterer bevorzugter Gegenstand der dritten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 11 oder 12, in der R^7 für gegebenenfalls ein- oder

mehrfach, gleich oder verschieden mit $-N(C_1\text{-}C_3\text{-Alkyl})_2$, Pyrrolidinyl, Morpholinyl oder Piperidinyl substituiertes Ethyl steht.

Ein weiterer bevorzugter Gegenstand der dritten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 11 oder 12, in der R^7 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit $-N(CH_3)_2$, Pyrrolidinyl, Morpholinyl oder Piperidinyl substituiertes Ethyl steht.

Vierte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung

Die Aufgabe der vorliegenden Verbindung der dritten Ausführungsform besteht darin, gegenüber dem Stand der Technik, verbesserte Verbindungen, insbesondere verbessert in der Inhibition der Polo-like Kinasen und/oder Verbindungen mit besseren physikochemische Eigenschaften gegenüber den im Stand der Technik offenbarten Verbindungen bereitzustellen.

In einer vierten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wurde nun in Anspruch 13, gemäß Anspruch 1 und/oder 2, gefunden, dass Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der

R^3	für M steht,
M	für die Gruppe $-NR^{12}\text{-}(CO)\text{-}R^{16}$ steht,
R^{16}	für ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit $C_1\text{-}C_4$-Alkoxy, $C_2\text{-}C_{10}$-Heterocycloalkyl, Heteroaryl, Cyano, Cyclopropyl, Halogen, Hydroxy oder mit der Gruppe $-NR^{10}R^{11}$, $-O\text{-}(CO)\text{-}R^5$, $-(SO_2)\text{-}R^{14}$ oder $-O\text{-}(SO_2)\text{-}R^{14}$ substituiertes Methyl, wobei das Methyl selber gegenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1 bis C_3-Alkyl substituiert sein kann, steht, wobei das Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere $-(CO)\text{-}$, $-(C=S)\text{-}$ oder $-SO_2\text{-}$ Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und der Ring selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit

Halogen, Cyano, Hydroxy, Aryl oder mit der Gruppe –(CO)-R^5, –(CO)-O-R^{12}, –(SO_2)-R^{14}, -$NR^{12}R^{13}$ oder mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C_1-C_3-Alkylthio oder Phenyl substituiertem C_1-C_3-Alkyl substituiert sein kann, steht, wobei das Aryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, C_1-C_3-Alkyl oder C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann,

bedeuten, sowie deren Solvate, Hydrate, Diastereomere, Enantiomere und Salze, die Aufgabe der vorliegenden Erfindung besonders gut lösen.

Besonders geeignet die vorliegende Aufgabe zu lösen sind somit gemäß dieser vierten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung Verbindungen der allgemeinen Formel I für die R^3 für M, M für die Gruppe –NR^{12}-(CO)-R^{16} und R^{16} für Methyl steht, wobei das Methyl wiederum mindestens mit C_2-C_{10}-Heterocycloalkyl, Heteroaryl oder mit der Gruppe -$NR^{10}R^{11}$ substituiert ist und das Heterocycloalkyl und das Heteroaryl mindestens einen Stickstoff enthalten.

Eine weitere Variante der vierten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I in Anspruch 14, gemäß Anspruch 13, in der

R^{16} für ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_2-C_{10}-Heterocycloalkyl, Heteroaryl oder mit der Gruppe -$NR^{10}R^{11}$ substituiertes Methyl steht, wobei das Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)-, –(C=S)- oder –SO_2- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und der Ring selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano, Hydroxy, Aryl oder mit der Gruppe –(CO)-R^5, –(CO)-O-R^{12}, –(SO_2)-R^{14}, -$NR^{12}R^{13}$ oder mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C_1-C_3-Alkylthio oder Phenyl substituiertem C_1-C_3-Alkyl substituiert sein kann, steht, wobei das Aryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich

oder verschieden mit Halogen, C_1-C_3-Alkyl oder C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann,

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

Ein Gegenstand der vierten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 13 oder 14, in der R^3 für M steht.

Ein weiterer Gegenstand der vierten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 13 oder 14, in der M für die Gruppe $-NR^{12}-(CO)-R^{16}$ steht.

Ein weiterer Gegenstand der vierten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 13 oder 14, in der für R^{16} für ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1-C_4-Alkoxy, C_2-C_{10}-Heterocycloalkyl, Heteroaryl, bevorzugt ohne Heteroaryl, Cyano, Cyclopropyl, Halogen, Hydroxy oder mit der Gruppe $NR^{10}R^{11}$, $-O-(CO)-R^5$, $(SO_2)-R^{14}$ oder $-O-(SO_2)-R^{14}$ substituiertes Methyl, wobei das Methyl selber gegenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1 bis C_3-Alkyl substituiert sein kann, steht, wobei das Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und in einer bevorzugten Variante mindestens ein Stickstoff enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere (CO)-, –(C=S)-, bevorzugt ohne –(C=S)- oder mit $-SO_2$- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und der Ring selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano, Hydroxy, Aryl oder mit der Gruppe $-(CO)-R^5$, $-(CO)-O-R^{12}$, $-(SO_2)-R^{14}$, $NR^{12}R^{13}$ oder mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C_1-C_3-Alkylthio oder Phenyl substituiertem C_1-C_3-Alkyl substituiert sein kann, steht, wobei das Aryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, C_1-C_3-Alkyl, bevorzugt ohne C_1-C_3-Alkyl oder C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann,

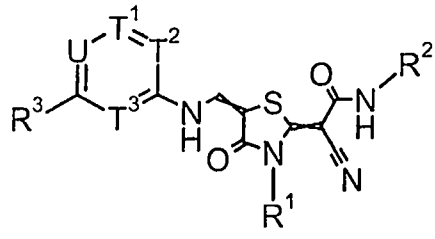
Ein weiterer Gegenstand der vierten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 13 oder 14, in der für R^{16} für ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_2-C_{10}-Heterocycloalkyl, Heteroaryl, bevorzugt ohne Heteroaryl oder mit der Gruppe -$NR^{10}R^{11}$ substituiertes Methyl steht, wobei das Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und in einer bevorzugten Variante mindestens ein Stickstoff enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)-, –(C=S)-, bevorzugt ohne –(C=S)- oder mit –SO_2- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und der Ring selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano, Hydroxy, Aryl oder mit der Gruppe –(CO)-R^5, –(CO)-O-R^{12}, –(SO_2)-R^{14}, -$NR^{12}R^{13}$ oder mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C_1-C_3-Alkylthio oder Phenyl substituiertem C_1-C_3-Alkyl substituiert sein kann, steht, wobei das Aryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen , C_1-C_3-Alkyl, bevorzugt ohne C_1-C_3-Alkyl oder mit C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann, In einer bevorzugten Variante ist der Ring des Heterocycloalkyls nicht substituiert.

Ein weiterer bevorzugter Gegenstand der vierten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 13 oder 14, in der für R^{16} für ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Thiomorpholinyl, Benzopyrrolidinyl, Tetrahydrochinolinyl, Tetrahydrooxazolyl, Piperazinonyl, Tetrahydrothiazolyl, Tetrahydroimidazolonyl, Benzomorpholinyl, Tetrahydrotriazolthionyl, Morpholinyl, Tetrahydroisochinolinyl, Octahydroisochinolinyl, Imidazolyl oder Benzimidazolyl, bevorzugt ohne Imidazolyl oder Benzimidazolyl oder mit der Gruppe -$NR^{10}R^{11}$ substituiertes Methyl steht, wobei Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Thiomorpholinyl, Benzopyrrolidinyl, Tetrahydrochinolinyl, Tetrahydrooxazolyl, Piperazinonyl, Tetrahydrothiazolyl, Tetrahydroimidazolonyl, Benzomorpholinyl, Tetrahydrotriazolthionyl, Morpholinyl, Tetrahydroisochinolinyl, Octahydroisochinolinyl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder

verschieden mit Halogen, Hydroxy, Phenyl substituiert sein kann, oder mit der Gruppe –(CO)-R^5, –(CO)-O-R^5, –(SO_2)-R^{14}, -N(CH_3)$_2$ oder mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, Methylthio oder Phenyl substituiertem Methyl oder Ehtyl substituiert sein kann, wobei das Phenyl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, C_1-C_3-Alkyl, bevorzugt ohne C_1-C_3-Alkyl oder mit C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann.steht. In einer bevorzugten Variante ist das Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Thiomorpholinyl, Benzopyrrolidinyl, Tetrahydrochinolinyl, Tetrahydrooxazolyl, Piperazinonyl, Tetrahydrothiazolyl, Tetrahydroimidazolonyl, Benzomorpholinyl, Tetrahydrotriazolthionyl, Morpholinyl, Tetrahydroisochinolinyl, oder das Octahydroisochinolinyl nicht substituiert.

Fünfte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung

In einer fünften Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wurde nun gefunden, dass Verbindungen der allgemeinen Formel I,



in der

T^1, T^2		
und T^3		unabhängig voneinander für –CH= oder –N= stehen,
U		für –CR^4= oder –N= steht,
R^1		für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen substituiertes C_1-C_3-Alkyl oder Cyclopropyl steht,
R^2		für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Cyclopropyl, Ethinyl oder Halogen substituiertes C_1-C_3-Alkyl, C_3-C_4-Alkenyl, C_3-C_4-Alkinyl oder Cyclopropyl oder für mindestens einfach mit Methyl substituiertes Hydroxyethyl steht,
R^3		für K, L oder M steht,
K		für mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit X substituiertes C_1-C_3-Alkyl oder C_2-C_4-Alkenyl steht,

X für Halogen, Hydroxy oder für die Gruppe $-OR^6$, $-NR^{10}R^{11}$ oder für C_2-C_{10}-Heterocycloalkyl steht, wobei das Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder $-SO_2$- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und der Ring selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Halogen, Hydroxy, Aryl oder mit der Gruppe $-(CO)-R^5$, $-NR^{12}R^{13}$ oder mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy oder C_1-C_3-Alkylthio substituiertem C_1-C_3-Alkyl substituiert sein kann, wobei das Aryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen oder C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann,

L für die Gruppe $-O-R^7$, $-O-(CH_2)_n-(CO)-NH-R^8$ oder $-O-(CH_2)_n-(CO)-O-R^8$ steht,

M für die Gruppe $-NH-R^9$, $-NH-(CO)-O-R^9$ oder $-NR^{12}-(CO)-R^9$ steht,

R^4 für Wasserstoff, Cyano oder Halogen oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen substituiertes Methyl steht,

R^5 für C_1-C_4-Alkyl, Phenyl oder $-NR^{12}R^{13}$ steht,

R^6 für $-SO_2-R^{14}$ steht,

R^7 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit $-NR^{12}R^{13}$ oder C_2-C_{10}-Heterocycloalkyl substituiertes C_1-C_3-Alkyl steht, wobei das Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder $-SO_2$-Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und der Ring selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Aryl oder mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen substituiertem C_1-C_3-Alkyl substituiert sein kann,

R^8 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Cyclopropyl oder Halogen substituiertes C_1-C_3-Alkyl, C_3-C_4-Alkenyl oder C_3-C_4-Alkinyl steht,

R^9 für Wasserstoff oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1-C_4-Alkoxy, C_1-C_4-Alkoxy-C_1-C_4-Alkoxy, C_2-C_{10}-Heterocycloalkyl, Cyano, Cyclopropyl, Halogen, Hydroxy oder mit der Gruppe $-NR^{10}R^{11}$, $-O-(CO)-R^5$, $-(SO_2)-R^{14}$ oder $-O-(SO_2)-R^{14}$ substituiertes C_1-C_4-Alkyl, C_2-C_4-Alkenyl, Cyclopropyl oder C_2-C_{10}-Heterocycloalkyl steht, wobei das Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere $-(CO)-$ oder $-SO_2-$ Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und der Ring selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano, Hydroxy, Aryl oder mit der Gruppe $-(CO)-R^5$, $-(CO)-O-R^{12}$, $-(SO_2)-R^{14}$, $-NR^{12}R^{13}$ oder mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C_1-C_3-Alkylthio oder Phenyl substituiertem C_1-C_3-Alkyl substituiert sein kann, steht, wobei das Aryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen oder C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann,

R^{10} und R^{11} unabhängig voneinander für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Alkoxy, substituiertes C_1-C_5-Alkyl, C_2-C_{10}-Heterocycloalkyl, Aryl, $-(CH_2)_n$-Aryl oder Heteroaryl steht, wobei das Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere $-(CO)-$ oder $-SO_2-$ Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können, stehen,

R^{12} und R^{13} unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C_1-C_4-Alkyl stehen,

R^{14} für C_1-C_3-Alkyl oder für Aryl steht und

n für 1- 4 steht,

bedeuten, sowie deren Solvate, Hydrate, Diastereomere, Enantiomere und Salze mit Ausnahme von:

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

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

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]-N-ethyl-acetamide,

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))-ylidene]-acetamide,

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]-N-(2-hydroxy-1, 1-dimethyl-ethyl)-acetamide,

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]-N-prop-2-ynyl-acetamide,

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

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

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 oder Z))-ylidene]-acetamide,

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

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]-N-methyl-

acetamide

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]-N-((S)-2-hydroxy-1-methyl-ethyl)-acetamide

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

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

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

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

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

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

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

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

verbesserte Verbindungen in Bezug auf die Inhibition von Polo-like Kinasen darstellen, die Polo-like-Kinasen im nanomolaren Bereich inhibieren.

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

T^1, T^2

und T^3 unabhängig voneinander für –CH= oder –N= stehen,

U für $-CR^4=$ oder –N= steht,

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

R^2 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Cyclopropyl, Ethinyl oder Halogen substituiertes C_1-C_3-Alkyl, C_3-C_4-Alkenyl, C_3-C_4-Alkinyl oder Cyclopropyl oder für mindestens einfach mit Methyl substituiertes Hydroxyethyl steht,

R^3 für K, L oder M steht,

K für mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit X substituiertes C_1-C_3-Alkyl oder C_2-C_4-Alkenyl steht,

X für Halogen, Hydroxy oder für die Gruppe $-OR^6$, $-NR^{10}R^{11}$ oder für C_2-C_{10}-Heterocycloalkyl steht, wobei das Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder $-SO_2$- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und der Ring selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano, Hydroxy, Aryl oder mit der Gruppe $-(CO)-R^5$, $-NR^{12}R^{13}$ oder mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy oder C_1-C_3-Alkylthio substituiertem C_1-C_3-Alkyl substituiert sein kann, wobei das Aryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Halogen oder C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann,

L für die Gruppe $-O-R^7$, $-O-(CH_2)_n-(CO)-NH-R^8$ oder $-O-(CH_2)_n-(CO)-O-R^8$ steht,

M für die Gruppe $-NH-R^9$, $-NH-(CO)-O-R^9$ oder $-NR^{12}-(CO)-R^9$ steht,

R^4 für Wasserstoff, Cyano oder Halogen oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen substituiertes Methyl steht,

R^5 für C_1-C_4-Alkyl, Phenyl oder $-NR^{12}R^{13}$ steht,

R^6 für $-SO_2-R^{14}$ steht,

R^7 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit -$NR^{12}R^{13}$ oder C_2-C_{10}-Heterocycloalkyl substituiertes C_1-C_3-Alkyl steht, wobei das Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder –SO_2- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können,

R^8 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Cyclopropyl oder Halogen substituiertes C_1-C_3-Alkyl, C_3-C_4-Alkenyl oder C_3-C_4-Alkinyl steht,

R^9 für Wasserstoff oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1-C_4-Alkoxy, C_1-C_4-Alkoxy-C_1-C_4-Alkoxy, C_2-C_{10}-Heterocycloalkyl, Cyano, Cyclopropyl Halogen, Hydroxy oder mit der Gruppe -$NR^{10}R^{11}$, –O-(CO)-R^5, –(SO_2)-R^{14} oder –O-(SO_2)-R^{12} substituiertes C_1-C_4-Alkyl, C_2-C_4-Alkenyl, Cyclopropyl oder C_2-C_{10}-Heterocycloalkyl steht, wobei das Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder –SO_2- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und der Ring selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano, Hydroxy, Phenyl, das selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen oder C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann, oder mit der Gruppe –(CO)-R^5, –(CO)-O-R^{12}, –(SO_2)-R^{14}, -$NR^{12}R^{13}$ oder mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C_1-C_3-Alkylthio oder Phenyl substituiertem C_1-C_3-Alkyl substituiert sein kann, steht,

R^{10} und R^{11} unabhängig voneinander für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Alkoxy, substituiertes C_1-C_5-Alkyl, C_2-C_{10}-Heterocycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl steht, wobei das Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder –SO_2- Gruppen im

Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können, stehen,

R^{12} und R^{13} unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C_1-C_4-Alkyl stehen,

R^{14} für C_1-C_3-Alkyl oder für Phenyl steht und

n für 1-4 steht,

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

Desweiteren sind bevorzugt folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der

T^1, T^2 und T^3 unabhängig voneinander für –CH= oder –N= stehen,

U für $-CR^4=$ oder –N= steht,

R^1 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen substituiertes Methyl, Ethyl, Isopropyl, oder Cyclopropyl steht,

R^2 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Cyclopropyl, Ethinyl oder Halogen substituiertes Methyl, Ethyl, Allyl, Propargyl oder
für mindestens einfach mit Methyl substituiertes Hydroxyethyl steht,

R^3 für K, L oder M steht,

K für mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit X substituiertes C_1-C_3-Alkyl oder C_2-C_4-Alkenyl steht,

X für Halogen, Hydroxy oder für die Gruppe $-OR^6$, $-NR^{10}R^{11}$ oder für Azetidinyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Piperidinyl, Octahydroisochinolinyl, Benzopyrrolidinyl, Piperazinyl, Tetrahydrooxazolyl, Piperazinonyl, Tetrahydrothiazolyl, Tetrahydroimidazolonyl, Benzomorpholinyl, Triazinthionyl, Tetrahydroisochinolinyl oder Tetrahydrochinolinyl steht, wobei Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Piperidinyl, Octahydroisochinolinyl, Benzopyrrolidinyl, Piperazinyl, Tetrahydrooxazolyl, Piperazinonyl, Tetrahydrothiazolyl, Tetrahydroimidazolonyl, Benzomorpholinyl, Triazinthionyl, Tetrahydroisochinolinyl, Tetrahydrochinolinyl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, Phenyl, das selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen oder C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann, oder mit der Gruppe $-(CO)-R^5$, $-NR^{12}R^{13}$ oder mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich

70

oder verschieden mit Cyano, Halogen, Hydroxy oder C_1-C_3-Alkylthio substituiertem C_1-C_3-Alkyl substituiert sein kann,

L für die Gruppe $-O-R^7$, $-O-(CH_2)_n-(CO)-NH-R^8$ oder $-O-(CH_2)_n-(CO)-O-R^8$ steht,

M für die Gruppe $-NH-R^9$, $-NH-(CO)-R^9$, $-NH-(CO)-O-R^9$ oder $-NR^{12}-(CO)-R^9$ steht,

R^4 für Wasserstoff oder Halogen oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen substituiertes Methyl steht,

R^5 für Methyl, Ethyl, tert.-Butyl, Phenyl oder $-NH_2$ steht,

R^6 für $-SO_2$-Methyl steht,

R^7 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit $-N(C_1$-C_3-Alkyl $)_2$, Pyrrolidinyl, Morpholinyl oder Piperidinyl substituiertes C_1-C_3-Alkyl steht,

R^8 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Cyclopropyl oder Halogen substituiertes Methyl, Ethyl, Allyl oder Propargyl steht,

R^9 für Wasserstoff oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1-C_4-Alkoxy, C_1-C_4-Alkoxy-C_1-C_4-Alkoxy, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Thiomorpholinyl, Benzopyrrolidinyl, Tetrahydrochinolinyl, Tetrahydrooxazolyl, Piperazinonyl, Tetrahydrothiazolyl, Tetrahydroimidazolonyl, Benzomorpholinyl, Tetrahydrotriazolthionyl, Morpholinyl, Tetrahydroisochinolinyl, Octahydroisochinolinyl, Cyano, Cyclopropyl, Halogen, Hydroxy oder mit der Gruppe $-NR^{10}R^{11}$, $-O-(CO)-R^5$, $-(SO_2)-R^{14}$ oder $-O-(SO_2)-C_1$-C_3-Alkyl substituiertes Methyl, Ethyl, Isopropyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Ethenyl, Cyclopropyl, Tetrahydropyranyl oder Tetrahydrofuranyl steht, wobei Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Thiomorpholinyl, Benzopyrrolidinyl, Tetrahydrochinolinyl, Tetrahydrooxazolyl, Piperazinonyl, Tetrahydrothiazolyl, Tetrahydroimidazolonyl, Benzomorpholinyl, Tetrahydrotriazolthionyl, Morpholinyl, Tetrahydroisochinolinyl, Octahydroisochinolinyl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, Phenyl oder C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann, oder mit der Gruppe $-(CO)-R^5$, $-(CO)-O-R^5$, –

(SO_2)-R^{14}, -$N(CH_3)_2$ oder mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, Methylthio oder Phenyl substituiertem Methyl oder Ehtyl substituiert sein kann, steht,

R^{10} und R^{11} unabhängig voneinander für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, C_1-C_3-Alkyl oder C_1-C_3-Alkoxy substituiertes C_1-C_5-Alkyl, Pyrrolidinyl, Phenyl oder Pyridinyl stehen,

R^{12} und R^{13} unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Methyl, Ethyl, Isopropyl stehen,

R^{14} für C_1-C_4-Alkyl oder für Phenyl steht und

n für 1 oder 2 steht,

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

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

T^1, T^2 und T^3 unabhängig voneinander für –CH= oder –N= stehen,

U für –CH=, -CF=, -$C(CH_3)$= oder –N= steht,

R^1 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Fluor substituiertes Methyl, Ethyl, Isopropyl, oder Cyclopropyl steht,

R^2 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Cyclopropyl, Ethinyl oder Fluor substituiertes Methyl, Ethyl, Allyl, Propargyl oder

für mindestens einfach mit Methyl substituiertes Hydroxyethyl steht,

R^3 für K, L oder M steht,

K für mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit X substituiertes Methyl, Ethyl oder Ethenyl steht,

X für Halogen, Hydroxy oder für die Gruppe –O–SO_2-Methyl oder für Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Piperidinyl oder Octahydroisochinolinyl steht, wobei Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Piperidinyl oder Octahydroisochinolinyl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, Phenyl oder mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen substituiertem Methyl substituiert sein kann,

L für die Gruppe –O-R^7, –O-(CH_2)-(CO)-NH-R^8 oder –O-(CH_2)-(CO)-O-R^8 steht,

M für die Gruppe $-NH_2$, $-NH-R^9$, $-NH-(CO)-R^9$, $-NH-(CO)-O-R^9$ oder $-N(CH_3)-(CO)-R^9$ steht,

R^7 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit $-N(C_1-C_3\text{-Alkyl})_2$, Pyrrolidinyl, Morpholinyl oder Piperidinyl substituiertes Ethyl steht,

R^8 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Cyclopropyl oder Fluor substituiertes Methyl, Ethyl, Allyl oder Propargyl steht und

R^9 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1-C_4-Alkoxy, C_1-C_4-Alkoxy-C_1-C_4-Alkoxy, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Cyano, Cyclopropyl, Halogen, Hydroxy oder mit der Gruppe $-N(C_1-C_3\text{-Alkyl})_2$, $-O-(CO)-(C_1-C_3\text{-Alkyl})$ oder $-O-(SO_2)-C_1-C_3$-Alkyl substituiertes Methyl, Ethyl, Isopropyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Ethenyl, Cyclopropyl, Tetrahydropyranyl oder Tetrahydrofuranyl steht, wobei Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen oder mit der Gruppe $-(CO)-C_1-C_4$-Alkyl, $-(CO)-O-C_1-C_4$-Alkyl, $-(SO_2)-C_1-C_3$-Alkyl, $-(SO_2)$-Phenyl, $-N(C_1-C_3\text{-Alkyl})_2$ oder mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy oder C_1-C_3-Alkylthio substituiertem Methyl oder Ehtyl substituiert sein kann, steht,

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

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

T^1, T^2 und T^3 unabhängig voneinander für $-CH=$ oder $-N=$ stehen,

U für $-CH=$, $-CF=$, $-C(CH_3)=$ oder $-N=$ steht,

R^1 für Ethyl steht,

R^2 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Cyclopropyl, Ethinyl oder Fluor substituiertes Methyl, Ethyl, Allyl, Propargyl oder

für mindestens einfach mit Methyl substituiertes Hydroxyethyl steht,

R^3 für K, L oder M steht,

K für mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit X substituiertes Methyl, Ethyl, Ethenyl steht,

X für Iod, Hydroxy oder für die Gruppe –O–SO_2-Methyl oder für Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Piperidinyl oder Octahydroisochinolinyl steht, wobei Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Piperidinyl oder Octahydroisochinolinyl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, Phenyl oder mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen substituiertem Methyl substituiert sein kann,

L für die Gruppe –O-R^7, –O-(CH_2)-(CO)-NH-R^8 oder –O-(CH_2)-(CO)-O-R^8 steht,

M für die Gruppe –NH_2, -NH-R^9, -NH-(CO)-R^9, -NH-(CO)-O-R^9, -N(CH_3)-(CO)-R^9 oder –N(CH_3)-R^9 steht,

R^7 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit –N$(CH_3)_2$, Pyrrolidinyl, Morpholinyl oder Piperidinyl substituiertes Ethyl steht,

R^8 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Cyclopropyl oder Fluor substituiertes Methyl, Ethyl, Allyl oder Propargyl steht und

R^9 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Methoxy, Ethoxy, Butoxy-Ethoxy, Methoxy-Ethoxy, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Cyano, Cyclopropyl, Chlor, Fluor, Hydroxy oder mit der Gruppe –N$(CH_3)_2$, –N$(CH_3)(C_2H_5)$, –O-(CO)-(CH_3) oder –O-(SO_2)-Methyl substituiertes Methyl, Ethyl, Isopropyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Ethenyl, Cyclopropyl, Tetrahydropyranyl oder Tetrahydrofuranyl steht, wobei Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Fluor substituiert sein kann, oder mit der Gruppe –(CO)-CH_3, –(CO)-C_2H_5, –(CO)-C$(CH_3)_3$, –(CO)-O-C$(CH_3)_3$, –(SO_2)-CH_3, –(SO_2)-Phenyl, -N$(CH_3)_2$ oder mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Fluor, Hydroxy oder Methylthio substituiertem Methyl oder Ethyl substituiert sein kann, steht,

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

K für mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit X substituiertes Methyl, Ethyl, Ethenyl steht,

X für Iod, Hydroxy oder für die Gruppe $-O-SO_2$-Methyl oder für Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Piperidinyl oder Octahydroisochinolinyl steht, wobei Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Piperidinyl oder Octahydroisochinolinyl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, Phenyl oder mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen substituiertem Methyl substituiert sein kann,

L für die Gruppe $-O-R^7$, $-O-(CH_2)-(CO)-NH-R^8$ oder $-O-(CH_2)-(CO)-O-R^8$ steht,

M für die Gruppe $-NH_2$, $-NH-R^9$, $-NH-(CO)-R^9$, $-NH-(CO)-O-R^9$, $-N(CH_3)-(CO)-R^9$ oder $-N(CH_3)-R^9$ steht,

R^7 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit $-N(CH_3)_2$, Pyrrolidinyl, Morpholinyl oder Piperidinyl substituiertes Ethyl steht,

R^8 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Cyclopropyl oder Fluor substituiertes Methyl, Ethyl, Allyl oder Propargyl steht und

R^9 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Methoxy, Ethoxy, Butoxy-Ethoxy, Methoxy-Ethoxy, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Cyano, Cyclopropyl, Chlor, Fluor, Hydroxy oder mit der Gruppe $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_3)(C_2H_5)$, $-O-(CO)-(CH_3)$ oder $-O-(SO_2)$-Methyl substituiertes Methyl, Ethyl, Isopropyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Ethenyl, Cyclopropyl, Tetrahydropyranyl oder Tetrahydrofuranyl steht, wobei Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Fluor substituiert sein kann, oder mit der Gruppe $-(CO)-CH_3$, $-(CO)-C_2H_5$, $-(CO)-C(CH_3)_3$, $-(CO)-O-C(CH_3)_3$, $-(SO_2)-CH_3$, $-(SO_2)$-Phenyl, $-N(CH_3)_2$ oder mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Fluor, Hydroxy oder Methylthio substituiertem Methyl oder Ethyl substituiert sein kann, steht,

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

Hiervon bevorzugt sind desweiteren solche Verbindungen der allgmeinen Formel I, in der

T^1, T^2 und T^3	unabhängig voneinander für –CH= oder –N= stehen und T2 zusätzlich auch für (–CF)= stehen kann und mindestens ein Substituent von T^1, T^2 oder T^3 für –N= steht,
U	für –CH= steht,
R^1	für Ethyl steht,
R^2	für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano oder Fluor substituiertes Methyl, Ethyl oder Propargyl oder für mindestens einfach mit Methyl substituiertes Hydroxyethyl steht,
R^3	für M steht,
M	für die Gruppe -NH-(CO)-R^9 steht,
R^9	für gegebenenfalls mit Methoxy-Ethoxy substituiertes Methyl oder tert.-Butyl steht,

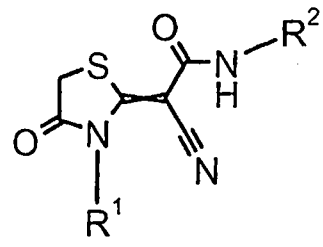
bedeuten, sowie deren Solvate, Hydrate, Diastereomere, Enantiomere und Salze.

Andere bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind solche, in der

T^1, T^2 und T^3	für –CH= stehen,
U	für –N= steht,
R^1	für Ethyl steht,
R^2	für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano oder Fluor substituiertes Methyl, Ethyl, Propargyl oder für mindestens einfach mit Methyl substituiertes Hydroxyethyl steht,
R^3	für M steht,
M	für die Gruppe -NH-R^9 steht,
R^9	für Ethyl steht,

bedeuten, sowie deren Solvate, Hydrate, Diastereomere, Enantiomere oder Salze.

Ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel II



(II)

in der

R^1 und R^2 die in der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung haben, sowie deren Solvate, Hydrate, Diastereomere, Enantiomere und Salze als Zwischenprodukte.

Folgende Ausführungen betreffen die erste und die zweite Ausführungsform der Erfindung gleichermaßen:

Ein weiterer Gegenstand der ersten und der zweiten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10, in der R^3 für K, L oder M oder für R^{15} und bevorzugt in der R^3 für K, L oder M steht.

Ein weiterer Gegenstand der ersten und der zweiten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10, in der X für Halogen, Hydroxy oder für die Gruppe $-OR^6$, $-NR^{10}R^{11}$ oder für C_2-C_{10}-Heterocycloalkyl steht, wobei das Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)-, –(C=S)- bevorzugt jedoch ohne –(C=S)-, oder $-SO_2$- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und der Ring selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Halogen, Hydroxy, Aryl oder mit der Gruppe $-(CO)-R^5$, $-NR^{12}R^{13}$ oder mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy oder C_1-C_3-Alkylthio substituiertem C_1-C_3-Alkyl substituiert sein kann, wobei das Aryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Halogen oder C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann.

Ein weiterer bevorzugter Gegenstand der ersten und zweiten Ausführungsform der

vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10, in der X für Halogen, Hydroxy oder für die Gruppe $-OR^6$, $-NR^{10}R^{11}$ oder für Azetidinyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Piperidinyl, Octahydroisochinolinyl, Benzopyrrolidinyl, Piperazinyl, Tetrahydrooxazolyl, Piperazinonyl, Tetrahydrothiazolyl, Tetrahydroimidazolonyl, Benzomorpholinyl, Triazinthionyl, Tetrahydroisochinolinyl oder Tetrahydrochinolinyl steht, wobei Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Piperidinyl, Octahydroisochinolinyl, Benzopyrrolidinyl, Piperazinyl, Tetrahydrooxazolyl, Piperazinonyl, Tetrahydrothiazolyl, Tetrahydroimidazolonyl, Benzomorpholinyl, Triazinthionyl, Tetrahydroisochinolinyl, Tetrahydrochinolinyl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, Phenyl, das selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen oder C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann, oder mit der Gruppe $-(CO)-R^5$, $-NR^{12}R^{13}$ oder mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Halogen, Hydroxy oder C_1-C_3-Alkylthio substituiertem C_1-C_3-Alkyl substituiert sein kann.

Ein weiterer bevorzugter Gegenstand der ersten und zweiten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10, in der X für Halogen, Hydroxy oder für die Gruppe $-O-SO_2$-Methyl oder für Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Piperidinyl oder Octahydroisochinolinyl steht, wobei Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Piperidinyl oder Octahydroisochinolinyl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, Phenyl oder mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen substituiertem Methyl substituiert sein kann.

Ein weiterer bevorzugter Gegenstand der ersten und zweiten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10, in der X für Iod, Hydroxy oder für die Gruppe $-O-SO_2$-Methyl oder für Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Piperidinyl oder Octahydroisochinolinyl steht, wobei Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Piperidinyl oder Octahydroisochinolinyl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, Phenyl oder mit

gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen substituiertem Methyl substituiert sein kann.

Ein weiterer Gegenstand der ersten und der zweiten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10, in der M für die Gruppe -NH-R^9, -NH-(CO)-OH, -NH-(CO)-O-R^9 oder –NR^{12}-(CO)-R^{16} steht.

Ein weiterer bevorzugter Gegenstand der ersten und der zweiten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10, in der M für die Gruppe -NH-R^9, -NH-(CO)-R^{16}, -NH-(CO)-O-R^9 oder –$N(CH_3)$-(CO)-R^{16} steht.

Ein weiterer Gegenstand der ersten und zweiten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10, in der R^7 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit -$NR^{12}R^{13}$ oder C_2-C_{10}-Heterocycloalkyl substituiertes C_1-C_3-Alkyl steht, wobei das Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder –SO_2- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und der Ring selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Aryl oder mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen substituiertem C_1-C_3-Alkyl substituiert sein kann.

Ein weiterer Gegenstand der ersten und zweiten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10, in der R^7 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit -$NR^{12}R^{13}$ oder C_2-C_{10}-Heterocycloalkyl substituiertes C_1-C_3-Alkyl steht, wobei das Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder –SO_2- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können.

Ein weiterer bevorzugter Gegenstand der ersten und zweiten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10, in der R^7 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit $-N(C_1\text{-}C_3\text{-Alkyl})_2$, Pyrrolidinyl, Morpholinyl oder Piperidinyl substituiertes C_1-C_3-Alkyl steht.

Ein weiterer bevorzugter Gegenstand der ersten und zweiten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 1 bis 14, in der R^7 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit $-N(C_1\text{-}C_3\text{-Alkyl})_2$, Pyrrolidinyl, Morpholinyl oder Piperidinyl substituiertes Ethyl steht.

Ein weiterer bevorzugter Gegenstand der ersten und zweiten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 1 bis 14, in der R^7 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit $-N(CH_3)_2$, Pyrrolidinyl, Morpholinyl oder Piperidinyl substituiertes Ethyl steht.

Folgende Ausführungen betreffen die dritte und die vierte Ausführungsform der Erfindung gleichermaßen:

Ein weiterer Gegenstand der dritten und vierten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 11 bis 14, in der R^5 für C_1-C_4-Alkyl, Phenyl oder $-NR^{12}R^{13}$ steht.

Ein weiterer bevorzugter Gegenstand dritten und vierten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 11 bis 14, in der R^5 für Methyl, Ethyl, tert.-Butyl, Phenyl oder $-NH_2$ steht.

Folgende Ausführungen betreffen die ersten vier Ausführungsformen der Erfindung gleichermaßen:

Ein Gegenstand der vorliegenden Erfindung gemäß den ersten vier Ausführungsformen

sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 1 bis 14, in der in der T^1, T^2 und T^3 unabhängig voneinander für –CH= oder –N= stehen und T^2 zusätzlich auch für (–CF)= stehen kann, .

Ein Gegenstand der vorliegenden Erfindung gemäß den ersten vier Ausführungsformen sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 1 bis 14, in der in der T^1, T^2 und T^3 unabhängig voneinander für –CH= oder –N= stehen.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung gemäß den ersten vier Ausführungsformen sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 1 bis 14, in der U für $-CR^4=$ oder –N= steht.

Ein weiterer bevorzugter Gegenstand der vorliegenden Erfindung gemäß den ersten vier Ausführungsformen sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 1 bis 14, in der U für –CH=, -CF=, $-C(CH_3)=$ oder –N= steht.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung gemäß den ersten vier Ausführungsformen sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 1 bis 14, in der R^1 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen substituiertes C_1-C_3-Alkyl oder Cyclopropyl steht,

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung gemäß den ersten vier Ausführungsformen sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 1 bis 14, in der R^1 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen substituiertes Methyl, Ethyl, Isopropyl oder Cyclopropyl steht.

Ein weiterer bevorzugter Gegenstand der vorliegenden Erfindung gemäß den ersten vierAusführungsformen sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 1 bis 14, in der R^1 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Fluor substituiertes Methyl, Ethyl, Isopropyl, oder Cyclopropyl

Ein weiterer bevorzugter Gegenstand der vorliegenden Erfindung gemäß den ersten vierAusführungsformen sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 1 bis 14, in der R^1für Ethyl steht.

Ein weiterer Gegenstand der ersten vier Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 1 bis 14, in der R^2 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Cyclopropyl, Ethinyl oder Halogen substituiertes C_1-C_3-Alkyl, C_3-C_4-Alkenyl, C_3-C_4-Alkinyl oder Cyclopropyl oder für mindestens einfach mit Methyl substituiertes Hydroxyethyl steht.

Ein weiterer Gegenstand der ersten vier Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 1 bis 14, in der R^2 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Cyclopropyl, Ethinyl oder Halogen substituiertes Methyl, Ethyl, Allyl, Propargyl oder für mindestens einfach mit Methyl substituiertes Hydroxyethyl steht.

Ein weiterer bevorzugter Gegenstand der ersten vier Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 1 bis 14, in der R^2 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Cyclopropyl, Ethinyl oder Fluor substituiertes Methyl, Ethyl, Allyl, Propargyl oder für mindestens einfach mit Methyl substituiertes Hydroxyethyl steht.

Ein Gegenstand der Erfindung gemäß den ersten vier Ausführungsformen sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), gemäß einem der Ansprüche 1 bis 14, bei der n für 1 bis 4 steht. Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung gemäß den ersten vier Ausführungsformen sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), gemäß einem der Ansprüche 1 bis 14, bei der n 1 bis 3 bedeutet. Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung gemäß den ersten vier Ausführungsformen sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), gemäß einem der Ansprüche 1 bis 14, bei der n 1 bis 2 bedeutet. Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung gemäß den ersten vier Ausführungsformen sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), gemäß einem der Ansprüche 1 bis 14, bei der n 1 bedeutet..

Ein weiterer Gegenstand der ersten vier Ausführungsformen der vorliegenden

Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 1 bis 14, in der R^4 für Wasserstoff, Cyano oder Halogen oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen substituiertes Methyl steht

Ein weiterer bevorzugter Gegenstand der ersten vier Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 1 bis 14, in der R^4 für Wasserstoff oder Halogen oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen substituiertes Methyl steht.

Ein weiterer Gegenstand der ersten vier Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 1 bis 14, in der R^6 für $-SO_2-R^{14}$ steht.

Ein weiterer bevorzugter Gegenstand der ersten vierAusführungsformen der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 1 bis 14, in der R^6 für $-SO_2$-Methyl steht.

Ein weiterer Gegenstand der ersten vier Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 1 bis 14, in der R^8 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Cyclopropyl oder Halogen substituiertes C_1-C_3-Alkyl, C_3-C_4-Alkenyl oder C_3-C_4-Alkinyl steht.

Ein weiterer Gegenstand der ersten vier Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 1 bis 14, in der R^8 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Cyclopropyl oder Halogen substituiertes Methyl, Ethyl, Allyl oder Propargyl steht.

Ein weiterer bevorzugter Gegenstand der ersten vier Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 1 bis 14, in der R^8 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Cyclopropyl oder Fluor substituiertes Methyl, Ethyl, Allyl oder Propargyl steht.

Ein weiterer Gegenstand der ersten vier Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 1 bis 14, in der R^9 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1-C_4-Alkoxy, C_1-C_4-Alkoxy-C_1-C_4-Alkoxy, C_2-C_{10}-Heterocycloalkyl, Cyano, Cyclopropyl, Halogen, Hydroxy oder mit der Gruppe -$NR^{10}R^{11}$, –O-(CO)-R^5, –(SO_2)-R^{14} oder –O-(SO_2)-R^{14} substituiertes C_1-C_5-Alkyl bevorzugt C_1-C_4-Alkyl, C_2-C_4-Alkenyl, Cyclopropyl oder C_2-C_{10}-Heterocycloalkyl steht, wobei das Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder –SO_2- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und der Ring selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano, Hydroxy, Aryl oder mit der Gruppe –(CO)-R^5, –(CO)-O-R^{12}, –(SO_2)-R^{14}, -$NR^{12}R^{13}$ oder mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C_1-C_3-Alkylthio oder Phenyl substituiertem C_1-C_3-Alkyl substituiert sein kann, steht, wobei das Aryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen oder C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann.

Ein weiterer Gegenstand der ersten vier Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 1 bis 14, in der R^9 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1-C_4-Alkoxy, C_1-C_4-Alkoxy-C_1-C_4-Alkoxy, C_2-C_{10}-Heterocycloalkyl, Cyano, Cyclopropyl, Halogen, Hydroxy oder mit der Gruppe -$NR^{10}R^{11}$, –O-(CO)-R^5, –(SO_2)-R^{14} oder –O-(SO_2)-R^{12} substituiertes C_1-C_5-Alkyl bevorzugt C_1-C_4-Alkyl, C_2-C_4-Alkenyl, Cyclopropyl oder C_2-C_{10}-Heterocycloalkyl steht, wobei das Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder –SO_2- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und der Ring selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano, Hydroxy, Phenyl, das selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen oder C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann, oder mit der Gruppe –(CO)-R^5, –(CO)-

O-R^{12}, –(SO_2)-R^{14}, -$NR^{12}R^{13}$ oder mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C_1-C_3-Alkylthio oder Phenyl substituiertem C_1-C_3-Alkyl substituiert sein kann, steht

Ein weiterer bevorzugter Gegenstand der ersten vier Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 1 bis 14, in der R^9 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1-C_4-Alkoxy, C_1-C_4-Alkoxy-C_1-C_4-Alkoxy, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Thiomorpholinyl, Benzopyrrolidinyl, Tetrahydrochinolinyl, Tetrahydrooxazolyl, Piperazinonyl, Tetrahydrothiazolyl, Tetrahydroimidazolonyl, Benzomorpholinyl, Tetrahydrotriazolthionyl, Morpholinyl, Tetrahydroisochinolinyl, Octahydroisochinolinyl, Cyano, Cyclopropyl, Halogen, Hydroxy oder mit der Gruppe -$NR^{10}R^{11}$, –O-(CO)-R^5, –(SO_2)-R^{14} oder –O-(SO_2)-C_1-C_3-Alkyl substituiertes Methyl, Ethyl, Isopropyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Ethenyl, Cyclopropyl, Tetrahydropyranyl oder Tetrahydrofuranyl steht, wobei Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Thiomorpholinyl, Benzopyrrolidinyl, Tetrahydrochinolinyl, Tetrahydrooxazolyl, Piperazinonyl, Tetrahydrothiazolyl, Tetrahydroimidazolonyl, Benzomorpholinyl, Tetrahydrotriazolthionyl, Morpholinyl, Tetrahydroisochinolinyl, Octahydroisochinolinyl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, Phenyl oder C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann, oder mit der Gruppe –(CO)-R^5, –(CO)-O-R^5, –(SO_2)-R^{14}, -$N(CH_3)_2$ oder mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, Methylthio oder Phenyl substituiertem Methyl oder Ehtyl substituiert sein kann, steht.

Ein weiterer bevorzugter Gegenstand der ersten vierAusführungsformen der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 1 bis 14, in der R^9 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1-C_4-Alkoxy, C_1-C_4-Alkoxy-C_1-C_4-Alkoxy, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Cyano, Cyclopropyl, Halogen, Hydroxy oder mit der Gruppe –$N(C_1$-C_3-Alkyl$)_2$, –O-(CO)-(C_1-C_3-Alkyl) oder –O-(SO_2)-C_1-C_3-Alkyl substituiertes Methyl, Ethyl, Isopropyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Ethenyl, Cyclopropyl, Tetrahydropyranyl oder Tetrahydrofuranyl steht, wobei Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder

O-R^{12}, –(SO_2)-R^{14}, -$NR^{12}R^{13}$ oder mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C_1-C_3-Alkylthio oder Phenyl substituiertem C_1-C_3-Alkyl substituiert sein kann, steht

Ein weiterer bevorzugter Gegenstand der ersten vier Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 1 bis 14, in der R^9 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1-C_4-Alkoxy, C_1-C_4-Alkoxy-C_1-C_4-Alkoxy, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Thiomorpholinyl, Benzopyrrolidinyl, Tetrahydrochinolinyl, Tetrahydrooxazolyl, Piperazinonyl, Tetrahydrothiazolyl, Tetrahydroimidazolonyl, Benzomorpholinyl, Tetrahydrotriazolthionyl, Morpholinyl, Tetrahydroisochinolinyl, Octahydroisochinolinyl, Cyano, Cyclopropyl, Halogen, Hydroxy oder mit der Gruppe -$NR^{10}R^{11}$, –O-(CO)-R^5, –(SO_2)-R^{14} oder –O-(SO_2)-C_1-C_3-Alkyl substituiertes Methyl, Ethyl, Isopropyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Ethenyl, Cyclopropyl, Tetrahydropyranyl oder Tetrahydrofuranyl steht, wobei Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Thiomorpholinyl, Benzopyrrolidinyl, Tetrahydrochinolinyl, Tetrahydrooxazolyl, Piperazinonyl, Tetrahydrothiazolyl, Tetrahydroimidazolonyl, Benzomorpholinyl, Tetrahydrotriazolthionyl, Morpholinyl, Tetrahydroisochinolinyl, Octahydroisochinolinyl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, Phenyl oder C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann, oder mit der Gruppe –(CO)-R^5, –(CO)-O-R^5, –(SO_2)-R^{14}, -$N(CH_3)_2$ oder mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, Methylthio oder Phenyl substituiertem Methyl oder Ehtyl substituiert sein kann, steht.

Ein weiterer bevorzugter Gegenstand der ersten vierAusführungsformen der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 1 bis 14, in der R^9 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1-C_4-Alkoxy, C_1-C_4-Alkoxy-C_1-C_4-Alkoxy, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Cyano, Cyclopropyl, Halogen, Hydroxy oder mit der Gruppe –$N(C_1$-C_3-Alkyl$)_2$, –O-(CO)-(C_1-C_3-Alkyl) oder –O-(SO_2)-C_1-C_3-Alkyl substituiertes Methyl, Ethyl, Isopropyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Ethenyl, Cyclopropyl, Tetrahydropyranyl oder Tetrahydrofuranyl steht, wobei Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder

verschieden mit Halogen oder mit der Gruppe –(CO)-C_1-C_4-Alkyl, –(CO)-O- C_1-C_4-Alkyl, –(SO_2)-C_1-C_3-Alkyl, –(SO_2)-Phenyl, -N(C_1-C_3-Alkyl)$_2$ oder mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy oder C_1-C_3-Alkylthio substituiertem Methyl oder Ehtyl substituiert sein kann, steht.

Ein weiterer bevorzugter Gegenstand der ersten vier Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 1 bis 14, in der R^9 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Methoxy, Ethoxy, Butoxy-Ethoxy, Methoxy-Ethoxy, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Cyano, Cyclopropyl, Chlor, Fluor, Hydroxy oder mit der Gruppe –N(CH_3)$_2$, –N(CH_3)(C_2H_5), –O-(CO)-(CH_3) oder –O-(SO_2)-Methyl substituiertes Methyl, Ethyl, Isopropyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Ethenyl, Cyclopropyl, Tetrahydropyranyl oder Tetrahydrofuranyl steht, wobei Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Fluor substituiert sein kann, oder mit der Gruppe –(CO)-CH_3, –(CO)-C_2H_5, –(CO)-C(CH_3)$_3$, –(CO)-O-C(CH_3)$_3$, –(SO_2)-CH_3, –(SO_2)-Phenyl, -N(CH_3)$_2$ oder mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Fluor, Hydroxy oder Methylthio substituiertem Methyl oder Ethyl substituiert sein kann, steht.

Ein weiterer Gegenstand der ersten vier Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 1 bis 14, in der R^{10} und R^{11}unabhängig voneinander für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Alkoxy, substituiertes C_1-C_5-Alkyl, C_2-C_{10}-Heterocycloalkyl, Aryl, -(CH_2)$_n$-Aryl oder Heteroaryl steht, wobei das Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder –SO_2- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können, stehen,

Ein weiterer Gegenstand der ersten vier Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 1 bis 14, in der R^{10} und R^{11}unabhängig voneinander für

gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Alkoxy, substituiertes C_1-C_5-Alkyl, C_2-C_{10}-Heterocycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl steht, wobei das Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder –SO_2-Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können, stehen.

Ein weiterer bevorzugter Gegenstand der ersten vier Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 1 bis 14, in der R^{10} und R^{11} unabhängig voneinander für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, C_1-C_3-Alkyl oder C_1-C_3-Alkoxy substituiertes C_1-C_5-Alkyl, Pyrrolidinyl, Phenyl oder Pyridinyl stehen.

Ein weiterer Gegenstand der ersten vier Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 1 bis 14, in der R^{12} und R^{13} unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C_1-C_4-Alkyl stehen.

Ein weiterer bevorzugter Gegenstand der ersten vier Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 1 bis 14, in der R^{12} und R^{13} unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Methyl, Ethyl, Isopropyl stehen.

Ein weiterer Gegenstand der ersten vier Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 1 bis 14, in der R^{14} für C_1-C_3-Alkyl oder für Aryl steht:

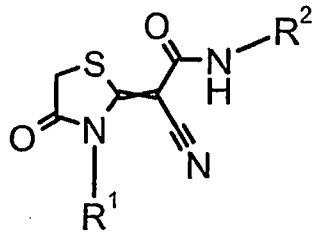
Ein weiterer Gegenstand der ersten vier Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 1 bis 14, in der R^{14} für C_1-C_3-Alkyl oder für Phenyl steht.

Ein weiterer bevorzugter Gegenstand der ersten vier Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 1 bis 14, in der R^{14} für C_1-C_4-Alkyl oder für Phenyl steht.

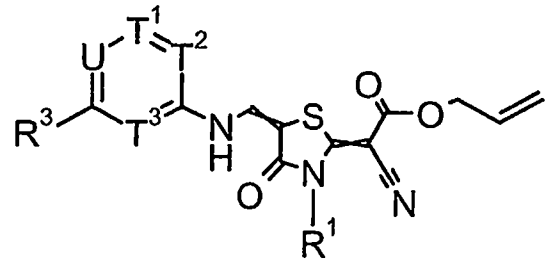
Ein weiterer Gegenstand der ersten vier Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 1 bis 14, in der R^{15} für ein gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1-C_3-Alkyl oder -$(CH_2)_n$-Aryl substituiertes C_2-C_{10}-Heterocycloalkyl steht, wobei das Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder –SO_2-Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können.

Ein weiterer bevorzugter Gegenstand der ersten vier Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 1 bis 14, in der R^{15} für ein gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1-C_3-Alkyl oder -$(CH_2)_n$-Phenyl substituiertes C_2-C_5-Heterocycloalkyl steht, wobei das Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält.

Ein weiterer Gegenstand der ersten vier Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel II oder IV in Anspruch 15,



(II)



(IV)

in der

R^1, R^2, R^3, U, T^1, T^2 und T^3 die in der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 1 bis 14, angegebene Bedeutung haben, sowie deren Solvate, Hydrate, Diastereomere, Enantiomere und Salze als Zwischenprodukte zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I).

Ein weiterer Gegenstand der ersten vier Ausführungsformen der vorliegenden

Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel II nach Anspruch 15 in Anspruch 16 mit folgenden Formeln:

2-Cyano-N-ethyl-2-[3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide,

2-Cyano-2-[3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-acetamide,

2-Cyano-2-[3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-prop-2-ynyl-acetamide

oder

2-Cyano-N-cyanomethyl-2-[3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide

2-Cyano-N-(2,2-difluoro-ethyl)-2-[3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide

2-Cyano-2-[3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-(2-hydroxy-1,1-dimethyl-ethyl)-acetamide

2-Cyano-2-[3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-(2-fluoro-ethyl)-acetamide

sowie deren Solvate, Hydrate, Diastereomere, Enantiomere und Salze als Zwischenprodukte zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I)..

Ein weiterer Gegenstand der ersten vier Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen in Anspruch 17 der allgemeinen Formeln (II) oder (IV) gemäß Anspruch 15 oder Verbindungen gemäß Anspruch 16 zur Verwendung als Zwischenprodukte zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I).

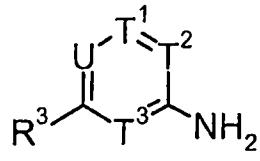
Ein weiterer Gegenstand der ersten vier Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung sind Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formeln (II) oder (IV) in Anspruch 18 gemäß Anspruch 15 oder Verbindungen gemäß Anspruch 16 als Zwischenprodukte zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I).

Ein weiterer Gegenstand der ersten vier Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel in Anspruch 19, die mindestens eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 14 enthalten.

Ein weiterer Gegenstand der ersten vier Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung sind Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I in Anspruch 20, gemäß einem der Ansprüche 1 bis 14, zur Herstellung eines Arzneimittels

Ein weiterer Gegenstand der ersten vier Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen in Anspruch 21 gemäß einem der Ansprüche 1 bis 14 oder Arzneimittel gemäß einem der Ansprüche 19 mit geeigneten Formulierungs- und Trägerstoffen.

Ein weiterer Gegenstand der ersten vier Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren in Anspruch 22, zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I,wobei Verbindungen der allgemeinen Formel II mit Verbindungen der allgemeinen Formel III,



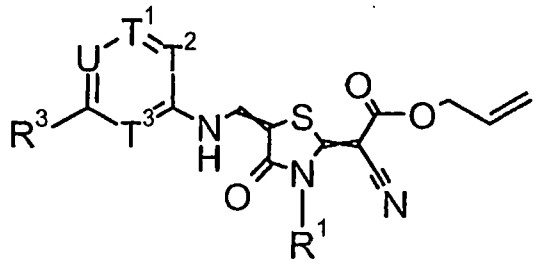
(III)

in der

R^3, U, T^1, T^2 und T^3 die gleiche Bedeutung wie R^3, U, T^1, T^2 und T^3 gemäß einem der Ansprüche 1 bis 14 haben, in einem Ameisensäureorthoester mit drei gleichen oder verschiedenen gegebenenenfalls verbrückten oder mit Halogen substituierten Alkoxy- oder Aryloxyresten und gegebenenfalls einem polaren Lösungsmittel erhitzt werden,

oder

Verbindungen der allgemeinen Formel IV



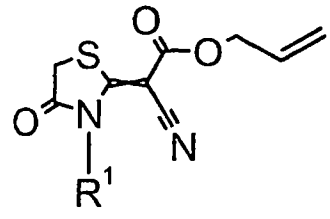
(IV)

in der

R^1, R^3, U, T^1, T^2 und T^3 die gleiche Bedeutung wie R^1, R^3, U, T^1, T^2 und T^3 gemäß einem der Ansprüche 1 bis 14 haben, mit einem Allylakzeptor und einem Katalysator in einem aprotischen Lösungsmittel umgesetzt und nach abgeschlossener erster Teilreaktion mit einem Kupplungsreagenz, einer Base und R^2-NH_2, wobei R^2 die gleiche

Bedeutung hat wie R^2 gemäß einem der Ansprüche 1 bis 14 in einem aprotischen Lösungsmittel zu den Verbindungen der allgemeinen Formel I umgesetzt werden.

Ein weiterer Gegenstand der ersten vier Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren in Anspruch 23, nach Anspruch 22, wobei für die Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel II, Verbindungen der allgemeinen Formel V,



(V)

in der

R^1 die gleiche Bedeutung wie R^1 gemäß einem der Ansprüche 1 bis 14 hat, mit einem Allylakzeptor und einem Katalysator in einem aprotischen Lösungsmittel umsetzt und nach abgeschlossener erster Teilreaktion mit einem Kupplungsreagenz, einer Base und R^2-NH_2, wobei R^2 die gleiche Bedeutung hat wie R^2 gemäß einem der Ansprüche 1 bis 14, und einem aprotischen Lösungsmittel zu den Verbindungen der allgemeinen Formel I umgesetzt werden.

Unter Ameisensäureorthoester mit drei gleichen oder verschiedenen gegebenenfalls verbrückten oder mit Halogen substituierten Alkoxyresten, so wie in einem der Ansprüche 22 oder 23 beschrieben, ist bevorzugt ein Triethylorthoformiat zu verstehen. Andere Ameisensäureorthoester die unter diese Definition fallen sind dem Fachmann bekannt.

Geeignete polare Lösungsmittel zur Durchführung des in Anspruch 22 beschriebenen Verfahren sind C_1 bis C_5 Alkohole oder Diole wie beispielsweise Glycol, bevorzugt C_1 bis C_3 Alkohole und besonders bevorzugt Ethanol oder 1-Propanol. Falls der Ameisensäureorthoester im Überschuß vorhanden ist benötigt man für die Durchführung der Reaktion von den Verbindungen der allgemeinen Formel II mit Verbindungen der allgemeinen Formel III zu den Verbindungen mit der allgemeinen Formel I kein polares Lösungsmittel.

Zur Durchführung der Reaktion von den Verbindungen der allgemeinen Formel II mit Verbindungen der allgemeinen Formel III zu den Verbindungen mit der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 22, ist eine Erhitzung notwendig. In einer bevorzugten Variante soll die Reaktion bei mindestens 70°C, bevorzugter zwischen 70°C und 150°C und noch bevorzugter zwischen 100°C und 150°C, ablaufen. Die Reaktion kann auch bei höheren Temperaturen durchgeführt werden, dann sollte jedoch – wie dem Fachmann bekannt ist - ein höher siedendes Lösungsmittel und/oder ein Druckgefäß verwendet werden. In einer bevorzugter Variante der Erfindung wird die Erhitzungsreaktion während einer Dauer von 2 bis 24 Stunden durchgeführt.

„Katalysatoren" die für die Verfahren gemäß einem der Ansprüche 22 oder 23 verwendet werden können, sind dem Fachmann bekannt. Bevorzugt verwendet wird ein Palladium-Katalysator.

„Aprotische Lösungsmittel" die zur Durchführung eines der Vefahren gemäß einem der Ansprüche 22 oder 23 verwendet werden können sind dem Fachmann bekannt. Geeignete und bevorzugt verwendete aprotische Lösungsmittel sind Tetrahydrofuran und Dichlormethan. In der in Anspruch 22 oder 23 beschriebenen Kupplungsreaktion (2. Teilreaktion) kann bevorzugt auch Dimethylformamid als aprotisches Lösungsmittel verwendet werden. Dem Fachmann ist es aber bekannt, dass auch andere aprotische Lösungsmittel wie beispielsweise Dimethylacetamid (DMA), N-Methylpyrrolidon (NMP) zur Durchführung der in Anspruch 22 oder 23 beschriebenen Verfahren verwendet werden können.

Als bevorzugte Allylakzeptoren entsprechend der vorliegenden Erfindung und gemäß einem der Ansprüche 22 oder 23, sind 1,3-Dimethylbarbitursäure, Barbitursäure und/oder ein Silan zu verstehen. Dem Fachmann sind aber auch andere Allylakzeptoren bekannt, die er für die Durchführung der beschriebenen Herstellungsverfahren verwenden kann.

„Kupplungsreagenzien" die zur Durchführung der in einem Ansprüche 22 oder 23 beschriebenen Verfahren verwendet werden können, sind dem Fachmann bekannt.

Bevorzugt verwendete Kupplungsreagenzien sind O-(BENZOTRIAZOL-1-YL)-N,N,N',N'-TETRAMETHYLURONIUM TETRAFLUOROBORATE (TBTU) und/oder O-(7-AZABENZOTRIAZOL-1-YL)-N,N,N',N'-TETRAMETHYLURONIUM HEXAFLUORO-PHOSPHATE (HATU).

„Basen" die zur Durchführung der in einem Ansprüche 22 oder 23 beschriebenen Verfahren verwendet werden können, sind dem Fachmann bekannt. Bevorzugt verwendete Basen sind Triethylamin, Hünig-Base oder Natriumhydrogencarbonat.

Die Durchführung der Reaktionen von Verbindungen der allgemeinen Formel IV zu den Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 22 und von Verbindungen der allgemeinen Formel V zu Verbindungen der allgemeinen Formel II gemäß Anspruch 23, findet bevorzugt bei einer Temperatur von 0°C bis 50°C und noch bevorzugter bei Raumtemperatur statt.

Folgende Ausführungen betreffen alle Ausführungsformen der Erfindung gleichermaßen

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. Bevorzugt sind in der vorliegenden Erfindung jedoch C_1-C_6-Alkoxygruppen, besonders bevorzugt sind C_1-C_3-Alkoxygruppen und besonders bevorzugt ist eine Methoxygruppe.

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 (Propargyl), But-1-in-1-yl, But-1-in-4-yl, But-2-in-1-yl, But-1-in-3-yl, etc.

C_2-C_{10}-Heterocycloalkyl steht für einen 2 – 10 Kohlenstoffatome bevorzugt für einen 3 bis 10 Kohlenstoffatome und besonders bevorzugt für einen 5 bis 6 Kohlenstoffatome, umfassenden Alkylring, wobei er das Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)-, -(CS)- oder –SO_2- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten kann und der Ring selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert oder anneliert sein kann.

Als Heterocycloalkyl seien z. B. genannt: Oxiranyl, Oxethanyl, Dioxolanyl, Dithianyl, Dioxanyl, Aziridinyl, Azetidinyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydropyranyl, Tetrahydrooxazolyl, Tetrahydrothiazolyl, Tetrahydroisochinolinyl, Octahydroisochinolinyl, Tetrahydrochinolinyl, Octahydrochinolinyl, Tetrahydroimidazolonyl, Pyrazolidinyl, Pyrrolidinyl, Pyrolidonyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Piperazinonyl, N-Methylpyrolidinyl, 2-Hydroxymethylpyrolidinyl, 3-Hydroxypyrolidinyl, N-Methylpiperazinyl, N-Acetylpiperazinyl, N-Methylsulfonylpiperazinyl, 4-Hydroxypiperidinyl, 4-Aminocarbonylpiperidinyl, 2-Hydroxyethylpiperidinyl, 4-Hydroxymethylpiperidinyl, Imidazolidinyl, Tetrahydroimidazolonyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, 1,1-Dioxo-thiomorpholinyl, Trithianyl, Tetrahydrotriazinthionyl, Triazinthionyl,Chinuclidinyl, Nortropinyl, etc.
oder Ringe von den vorgenannten, die benzokondensiert sind, wie beispielsweise Benzopyrrolidinyl, Benzomorpholinyl, etc.

Substituenten am Heterocycloalkylring können beispielsweise 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 mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy oder C_1-C_6-Alkylthio substituiertem C_1-C_6-Alkyl

oder mit der Gruppe –(CO)-C_1-C_6-Alkyl,–(CO)-O-C_1-C_6-Alkyl, –(SO_2)-C_1-C_6-Alkyl, –(SO_2)-Phenyl, -NH_2, -N(C_1-C_6-Alkyl)$_2$, -NH(C_1-C_6-Alkyl) 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 Heteroarylrest umfaßt jeweils 5 - 16 Ringatome bevorzugt 5 bis 10 Ringatome und besonders bevorzugt 5 bis 7 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, Pyrroidinylyl, 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.

Besonders bevorzugte Heteroarylreste sind zum Beispiel 5-Ringheteroaromaten, wie Thiophen, Furanyl, Oxazolyl, Thiazol, Imidazolyl und Benzoderivate davon (wie beispielsweise Benzimidazolyl) und 6-Ring-Heteroaromaten, wie Pyridinyl, Pyrimidinyl, Triazinyl, Chinolinyl, Isochinolinyl und Benzoderivate davon.

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

So wie in dieser Anmeldung verwendet bezeichnet „C_1-C_5", zum Beispiel im Zusammenhang mit der Definition von „C_1-C_5-Alkyl" eine Alkylgruppe mit einer endlichen Anzahl von 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, d.h. 1,2,3,4 oder 5 Kohlenstoffatome. Weiter wird die Definition „C_1-C_5" so interpretiert, dass jeder mögliche Teilbereich, wie beispielsweise, C_1-C_5, C_2-C_5, C_3-C_5, C_4-C_5, C_1-C_2, C_1-C_3, C_1-C_4, C_1-C_5 mitbeinhaltet ist.

Die hier nicht explizit aufgeführten Bereichsangaben der Anmeldung sind analog wie die oben exemplarisch genannten Bereiche „C_1-C_5" definiert.

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

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 Verdbindungen 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, Maleinsäure, Fumarsäure u.a.

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 induzierte 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.

Desweiteren ist Gegenstand der vorliegenden Erfindung die Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel II sowie deren Solvate, Hydrate, Diastereomere, Enantiomere und Salze als Zwischenprodukte.

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.

99

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 induzierte 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.

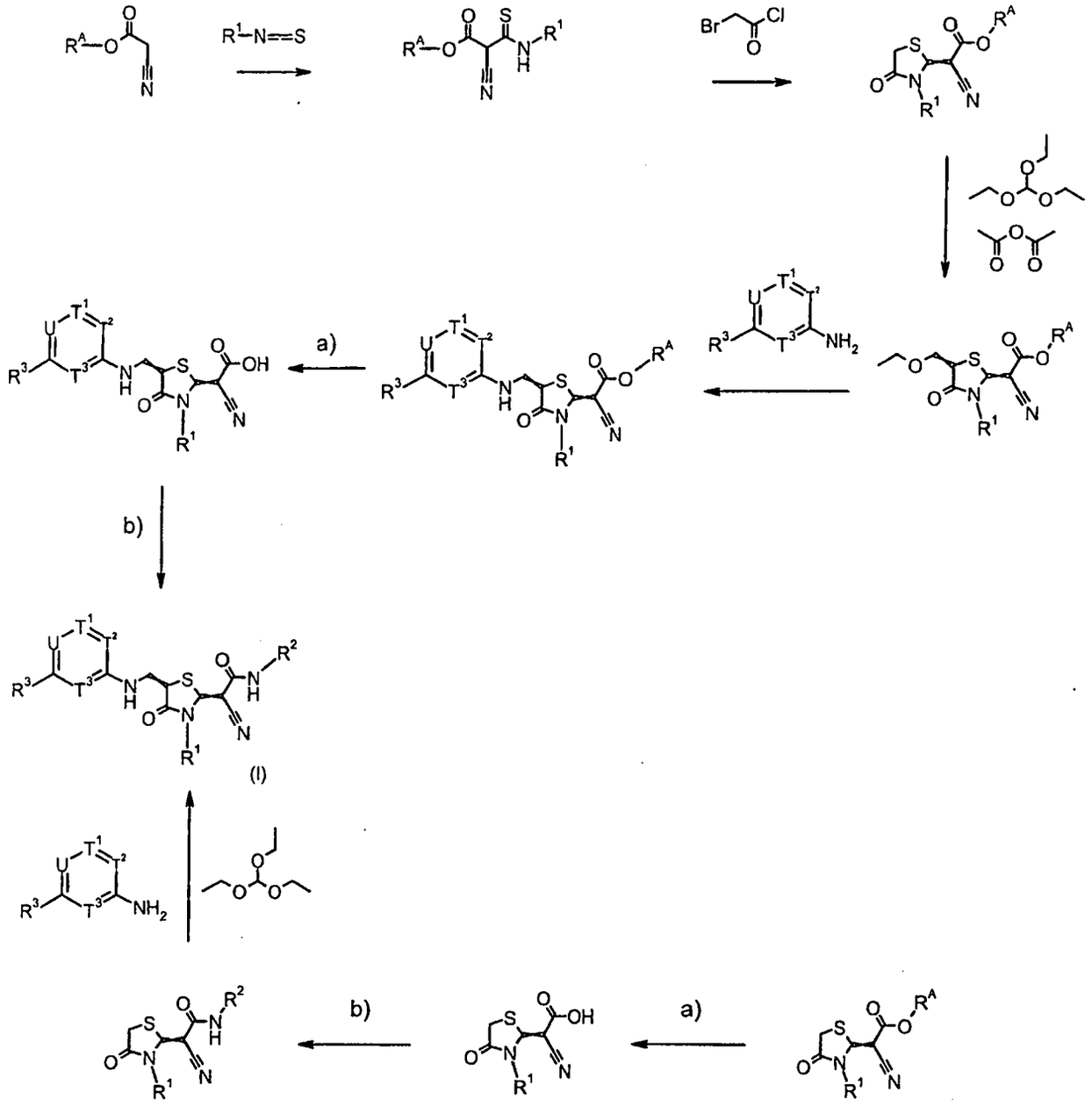
Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I sind unter anderem hervorragende Inhibitoren der Polo-like Kinasen, wie Plk1, Plk2, Plk3 und Plk4.

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.

101

Syntheseschema 1:



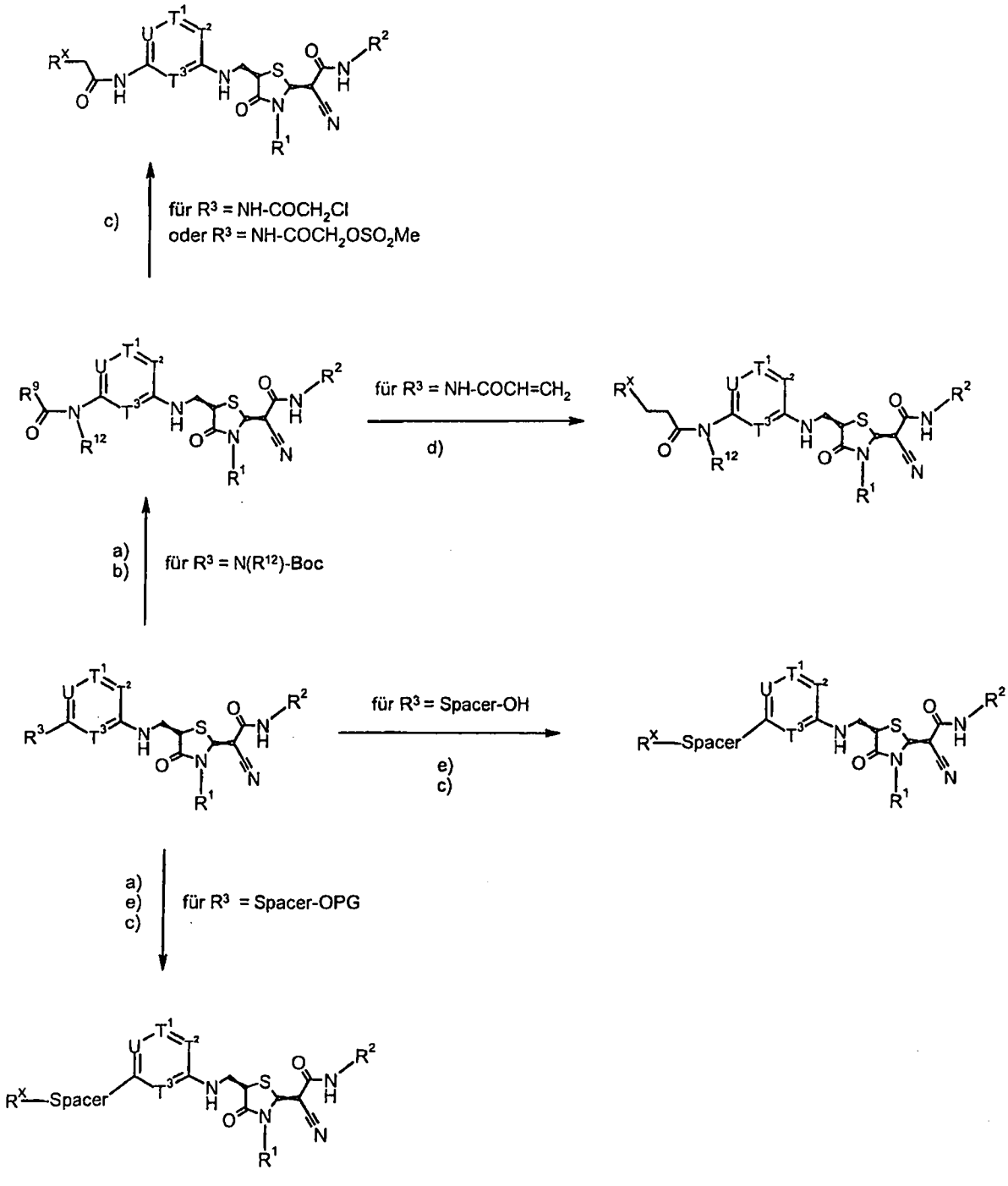
a) Esterspaltung; b) Kupplungsreaktion

R^A = Ethyl, Allyl

Wobei R^1, R^2, R^3, U, T^1, T^2 und T^3 die in der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung haben.

Syntheseschema 2:

Modifikationen der allgemeinen Formel (I), mit der Bedeutung wie zuvor beschrieben



a) Entschützung; b) Kupplungsreaktion; c) Substitution; d) 1,4-Addition; e) Alkohol in Abgangsgruppe überführen;

PG = Schutzgruppe;

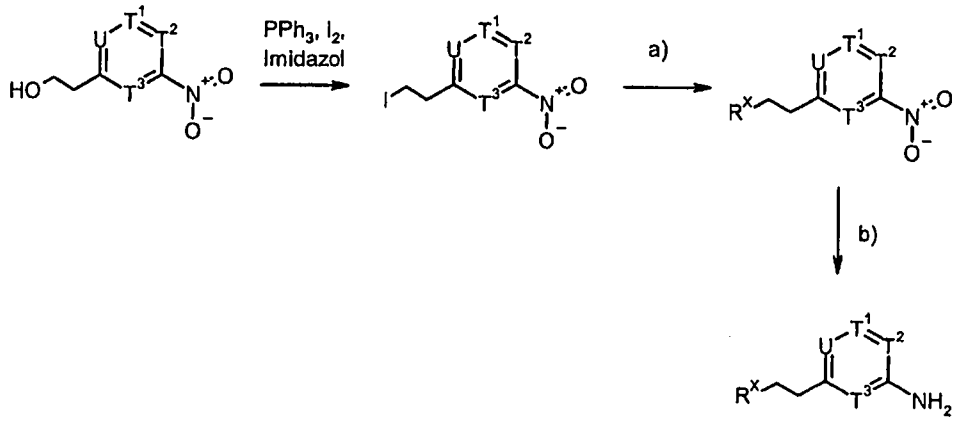
103

Spacer = -C_1-C_3-Alkyl oder -NR^{12}-(CO)- C_1-C_3-Alkyl.

R^X = -$NR^{10}R^{11}$ oder für C_2-C_{10}-Heterocycloalkyl steht, wobei das Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)-, –(C=S)- oder –SO_2- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und der Ring selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Halogen, Hydroxy, Aryl oder mit der Gruppe –(CO)-R^5, -$NR^{12}R^{13}$ oder mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy oder C_1-C_3-Alkylthio substituiertem C_1-C_3-Alkyl substituiert sein kann, wobei das Aryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Halogen oder C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann,

Wobei U, T^1, T^2, T^3, R^1, R^2, R^3, R^9, R^{12}, R^5, R^{14}, R^{13}, R^{10}, R^{11} die in der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung haben.

Schema Nr 1 zur Synthese von Anilinen:

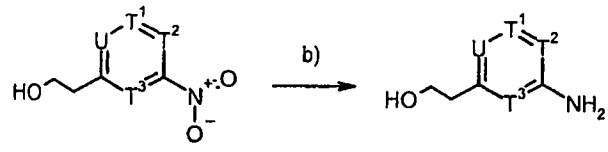


a) Substitution; b) Reduktion;

Wobei U, T^1, T^2, T^3, die in der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung haben und R^X die in Syntheseschema 2 angegebene Bedeutung hat.

109

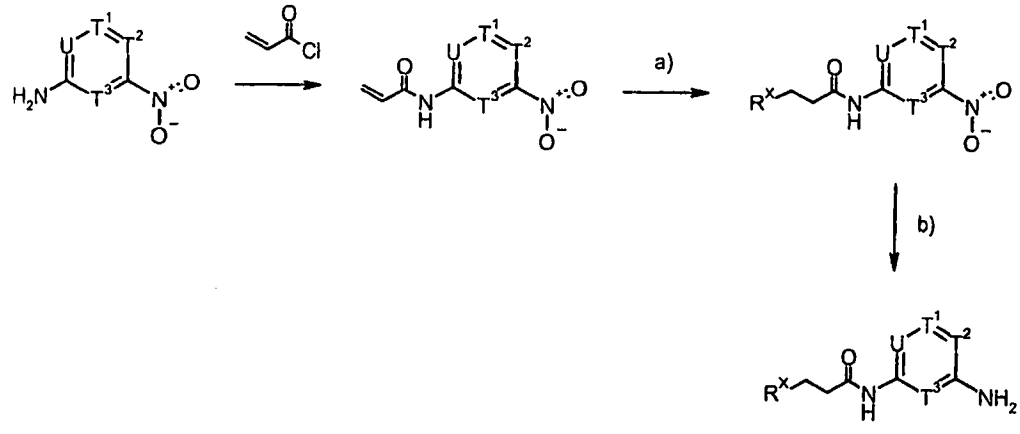
Schema Nr 2 zur Synthese von Anilinen:



b) Reduktion;

Wobei U, T^1, T^2, T^3, die in der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung haben.

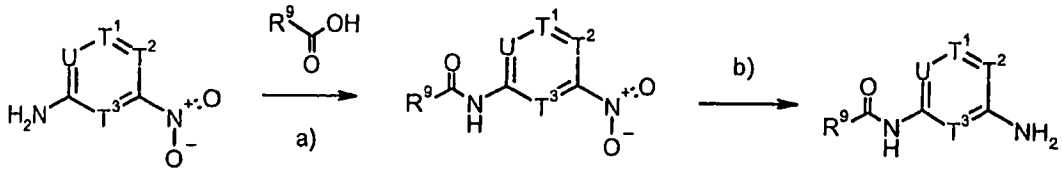
Schema Nr 3 zur Synthese von Anilinen:



a) 1,4-Addition; b) Reduktion;

Wobei U, T^1, T^2, T^3, die in der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung haben und R^X die in Syntheseschema 2 angegebene Bedeutung hat.

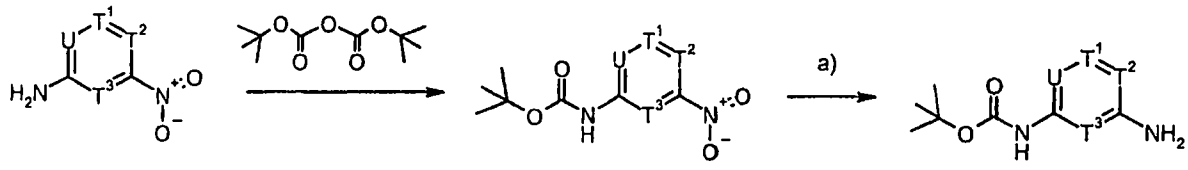
Schema Nr 4 zur Synthese von Anilinen:



a) Kupplungsreagenz; b) Reduktion;

Wobei U, T^1, T^2, T^3, R^9 die in der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung haben.

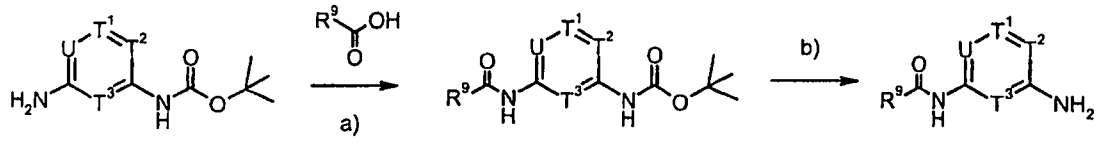
Schema Nr 5 zur Synthese von Anilinen:



a) Reduktion;

Wobei U, T^1, T^2, T^3, die in der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung haben.

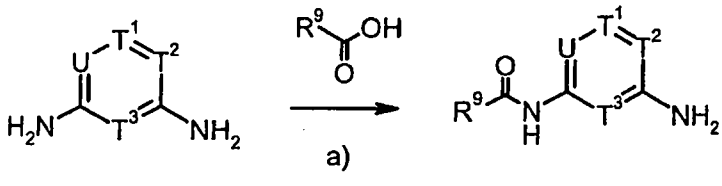
Schema Nr 6 zur Synthese von Anilinen:



a) Kupplungsreagenz; b) Entschützung;

Wobei U, T^1, T^2, T^3, R^9 die in der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung haben.

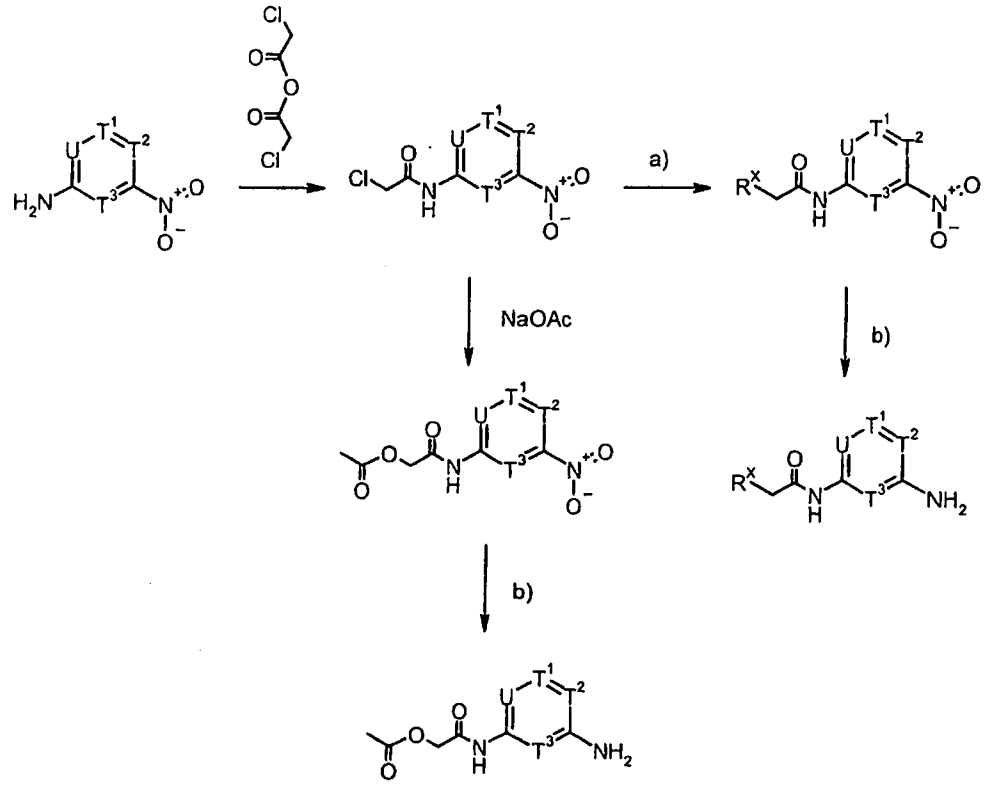
Schema Nr 7 zur Synthese von Anilinen:



a) Kupplungsreagenz;

Wobei U, T^1, T^2, T^3, R^9 die in der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung haben.

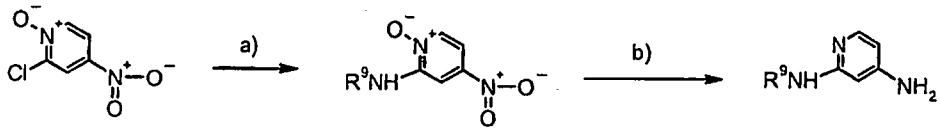
Schema Nr 8 zur Synthese von Anilinen:



a) Substitution; b) Reduktion;

Wobei U, T^1, T^2, T^3, die in der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung haben und R^X die in Syntheseschema 2 angegebene Bedeutung hat.

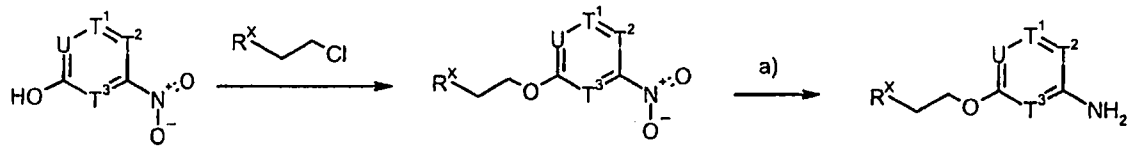
Schema Nr 9 zur Synthese von Anilinen:



a) Substitution; b) Reduktion;

Wobei R^9 die in der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung hat.

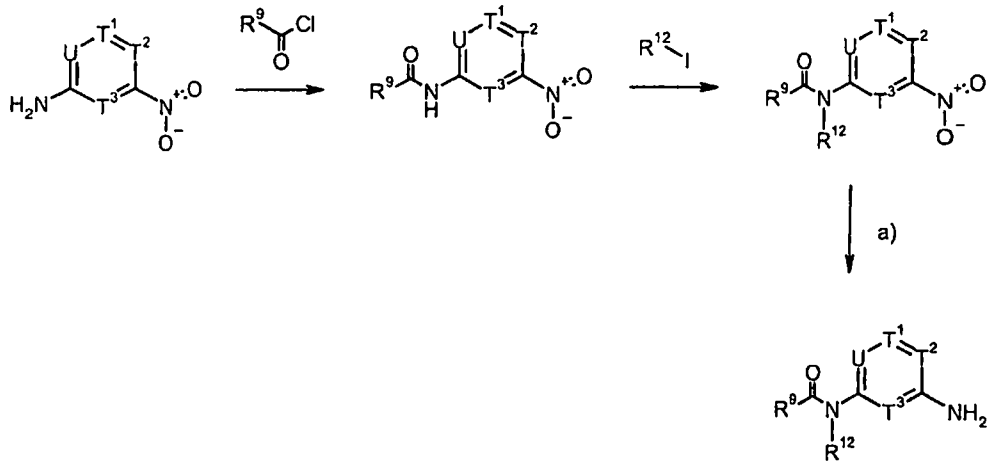
Schema Nr 10 zur Synthese von Anilinen:



a) Reduktion;

Wobei U, T^1, T^2, T^3, die in der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung haben und R^X die in Syntheseschema 2 angegebene Bedeutung hat.

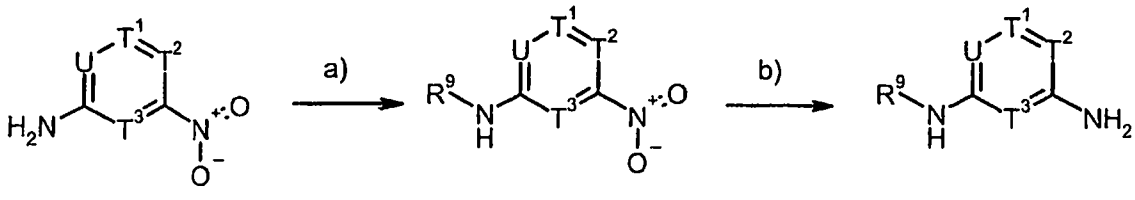
Schema Nr 11 zur Synthese von Anilinen:



a) Reduktion;

Wobei U, T^1, T^2, T^3, R^9, R^{12} die in der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung haben.

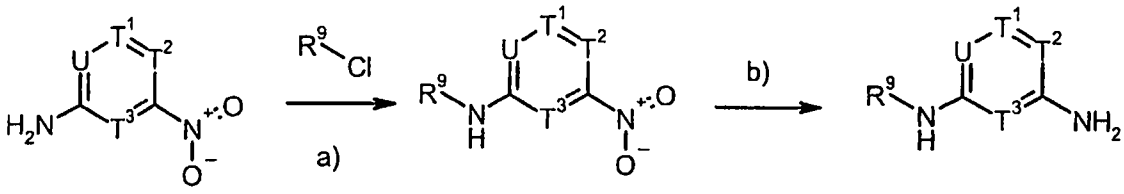
Schema Nr 12 zur Synthese von Anilinen:



a) Reduktive Aminierung; b) Reduktion;

Wobei U, T^1, T^2, T^3, R^9 die in der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung haben.

Schema Nr 13 zur Synthese von Anilinen:



a) Substitution; b) Reduktion;

Wobei U, T^1, T^2, T^3, R^9 die in der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung haben.

1. Synthese von Anilin-Bausteinen

Intermediat INT1

1-(2-Iodo-ethyl)-3-nitro-benzene



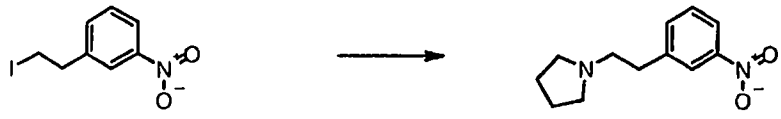
5 g 3-Nitrophenylethanol, 9,4 g Triphenylphosphin und 3,1 g Imidazol werden in 250 ml THF gelöst, portionsweise mit 9,1 g Iod versetzt und 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Ammoniumchloridlösung versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird nacheinander mit Natriumthiosulfatlösung und Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel werden 7,51 g der Titelverbindung erhalten.

1H-NMR (DMSO-d6): δ = 3,31 (t, 2H); 3,41 (t, 2H); 7,46-7,60 (m, 2H); 8,09 (s, 1H); 8,16 (d, 1H); ppm.

109

Intermediat INT2

1-[2-(3-Nitro-phenyl)-ethyl]-pyrrolidine



1,88 g der unter Intermediat INT1) beschriebenen Verbindung werden in 10 ml Dimethylformamid gelöst, langsam mit 0,85 ml Pyrolidin versetzt und 15 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 350 mg der Titelverbindung erhalten.

1H-NMR (CDCl3): δ = 1,81 (m, 4H); 2,57 (m, 4H); 2,74 (t, 2H); 2,93 (t, 2H); 7,45 (t, 1H); 7,56 (d, 1H); 8,03-8,13 (m, 2H) ppm.

Intermediat INT3

3-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethyl)-phenylamine



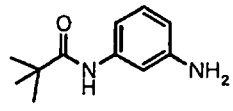
650 mg der unter INT2) beschriebenen Verbindung werden in 250 ml Ethanol gelöst und mit 130 mg Palladium auf Kohle (10 %ig) versetzt. Es wird 15 Stunden unter Wasserstoffatmosphäre bei Raumtemperatur gerührt. Nach Filtration über Kieselgur und Abkondensieren des Lösungsmittels am Rotationverdampfer werden 540 mg der Titelverbindung erhalten.

1H-NMR (DMSO-d6): δ = 1,78 (m, 4H); 2,65 (t, 2H); 2,70-2,92 (m, 6H); 4,99 (s, 2H); 6,31-6,45 (m, 3H); 6,92 (t, 1H) ppm.

110

Intermediat INT4

N-(3-Amino-phenyl)-2,2-dimethyl-propionamide

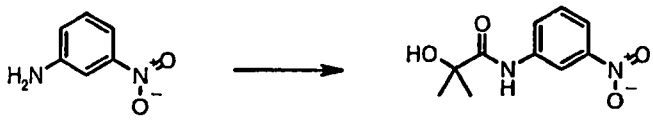


5,0 g 1,3-Diaminobenzol werden in 50 mL Dichlormethan gelöst und bei 0 °C mit 24 mL Diisopropylethylamin und 10,4 mL Pivalinsäureanhydrid versetzt. Es wird 2 Stunden bei 0 °C und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit halb-gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt 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.

Intermediat INT5

1-(2-Iodo-ethyl)-3-nitro-benzene



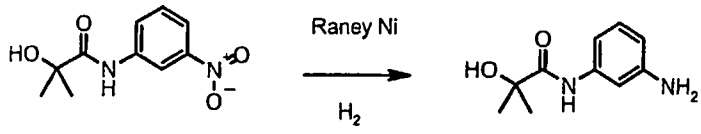
1,5 g 2-Hydroxy-2-methyl-propionsäure in 50 mL Dimethylacetamid werden bei –10°C mit 1,05 mL Thionylchlorid versetzt und 30 Minuten bei –10°C gerührt. Es wird eine Lösung von 2g 3-Nitroanilin in 10 mL Dimethylacetamid bei –10°C zugetropft und nacheinander eine Stunde bei –10°C, eine Stunde bei 0°C und 15 Stunden Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird im Hochvakuum abkondensiert, der Rückstand wird in einer Mischung aus Essigsäureethylester und Dichlormethan (1:3) aufgenommen und zweimal mit halb-gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet. Nach Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel werden 2,42 g der Titelverbindung erhalten.

1H-NMR (CDCl3): δ = 1,49 (s, 6H); 2,35 (s, 1H); 7,50 (t, 1H); 7,98 (d, 2H); 8,49 (s, 1H); 8,98 (s,b, 1H) ppm.

111

Intermediat INT6

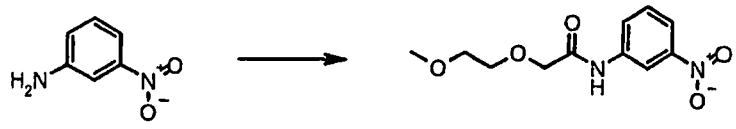
N-(3-Amino-phenyl)-2-hydroxy-2-methyl-propionamide



1,92 g der unter INT5) beschriebenen Verbindung werden in 400 ml Ethanol gelöst und mit 50 mg Raney Nickel versetzt. Es wird 18 Stunden unter Wasserstoffatmosphäre bei Raumtemperatur gerührt. Nach Filtration über Kieselgur und abkondensieren des Lösungsmittels am Rotationverdampfer werden 1,9 g der Titelverbindung erhalten.
1H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,51 (s, 6H); 2,68 (s, 1H); 3,71 (s,b, 2H); 6,42 (d, 1H); 7,08 (t, 1H); 7,20 (s, 1H); 8,60 (s,b, 1H) ppm.

Intermediat INT7

2-(2-Methoxy-ethoxy)-N-(3-nitro-phenyl)-acetamide



5 g (2-Methoxyethoxy)-essigsäure werden in 500 ml Tetrahydrofuran gelöst. Es werden 9,7 mL Triethylamin und 5,6 mL Isobutylchloroformat bei 0°C zugegeben, und es wird 30 Minuten bei 0 °C gerührt. 5,0 g 3-Nitroanilin werden zugegeben und es wird weitere 15 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 7,5 g der Titelverbindung erhalten.
1H-NMR (DMSO-d6): δ =3,30 (s, 3H); 3,53 (m, 2H); 3,70 (m, 2H); 4,04 (s, 1H); 7,62 (t, 1H); 7,93 (d, 1H); 8,02 (d, 1H); 8,69 (s, 1H); 10,20 (s,b, 1H) ppm.

112

Intermediat INT8

N-(3-Amino-phenyl)-2-(2-methoxy-ethoxy)-acetamide



7,5 g der unter INT7) beschriebenen Verbindung werden in 150 mL Ethanol gelöst und mit 1,3 g Palladium auf Kohle (10 %ig) versetzt. Es wird 15 Stunden unter Wasserstoffatmosphäre bei Raumtemperatur gerührt. Nach Filtration über Kieselgur und Abkondensieren des Lösungsmittels am Rotationverdampfer werden 6,5 g der Titelverbindung erhalten.

1H-NMR (DMSO-d6): δ = 3,31 (s, 3H); 3,51 (m, 2H); 3,65 (m, 2H); 4,02 (s, 2H); 6,10 (s, 2H); 6,28 (d, 1H); 6,70 (d, 1H); 6,87-6,98 (m, 2H); 9,27 (s, 1H) ppm.

Intermediat INT9

N-(6-Amino-pyridin-2-yl)-2,2-dimethyl-propionamide



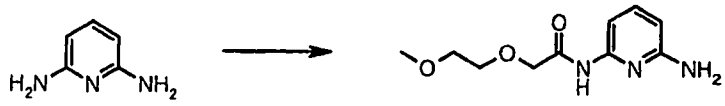
10 g 2,6-Diaminopyridin werden in 150 ml Tetrahydrofuran gelöst. Es werden 48 mL Diisopropylethylamin und 20,8 mL Pivalinsäureanhydrid zugegeben, und es wird 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abkondensiert. Nach Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel werden 10,6 g der Titelverbindung erhalten.

1H-NMR (DMSO-d6): δ = 1,20 (s, 9H); 5,72 (s, 2H); 6,07 (d, 1H); 7,18 (d, 1H); 7,33 (t, 1H); 8,93 (s, 1H) ppm.

113

Intermediat INT10

N-(6-Amino-pyridin-2-yl)-2-(2-methoxy-ethoxy)-acetamide

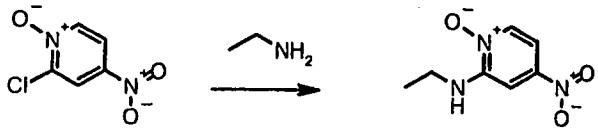


4,9 mL (2-Methoxyethoxy)-essigsäure werden in 500 ml Tetrahydrofuran gelöst. Es werden 9,7 mL Triethylamin und 5,6 mL Isobutylchloroformat bei 0°C zugegeben, und es wird 30 Minuten bei 0 °C gerührt. 3,96 g 2,6-Diaminopyridin werden zugegeben und es wird weitere 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die 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 5,04 g der Titelverbindung erhalten.

1H-NMR (DMSO-d6): δ = 3,31 (s, 3H); 3,50 (m, 2H); 3,67 (m, 2H); 4,07 (s, 2H); 5,88 (s, 2H); 6,19 (d, 1H); 7,21 (d, 1H); 7,36 (t, 1H); 9,13 (s, 1H) ppm.

Intermediat INT11

Ethyl-(4-nitro-1-oxy-pyridin-2-yl)-amine



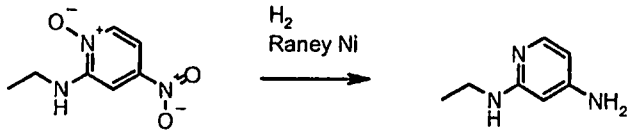
2,0 g 2-Chloro-4-nitro-pyridine 1-oxid werden in 20 ml Ethanol gelöst. Es werden 11,5 mL Triethylamin zugegeben und es wird 4 Stunden unter Rückfluß gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abkondensiert. Nach Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel werden 1,5 g der Titelverbindung erhalten.

1H-NMR (DMSO-d6): δ = 1,19 (t, 3H); 3,39 (pentuplett, 2H); 7,39 (dd, 1H); 7,47 (d, 1H); 7,64 (t, 1H); 8,35 (d, 1H) ppm.

119

Intermediat INT12

4-Amino-2-ethylamino-pyridin

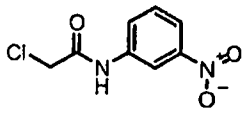


800 mg der unter INT11) beschriebenen Verbindung werden in 50 ml Ethanol gelöst und mit 50 mg Raney Nickel versetzt. Es wird 5 Stunden unter 3,5 bar Wasserstoffatmosphäre bei Raumtemperatur hydriert. Nach Filtration über Kieselgur und abkondensieren des Lösungsmittels am Rotationverdampfer werden 610 mg der Titelverbindung erhalten.

1H-NMR (DMSO-d6): δ = 1,09 (t, 3H); 3,11 (m, 2H); 5,48 (s, 2H); 5,52 (d, 1H); 5,71 (t, 1H); 5,78 (dd, 1H); 7,49 (d, 1H) ppm.

Intermediat INT13

2-Chloro-N-(3-nitro-phenyl)-acetamide



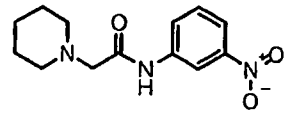
13,8 g 3-Nitroanilin werden in 500 ml Tetrahydrofuran gelöst. Es werden 30,5 mL Triethylamin und 19,4 g Chlorameisensäureanhydrid bei 0°C zugegeben. Es wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit halb-gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Lösung wird mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, eingeengt und nach Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel werden 20,0 g der Titelverbindung erhalten.

1H-NMR (DMSO-d6): δ =4,31 (s, 2H); 7,64 (t, 1H); 7,89-8,00 (m, 2H); 8,61 (s, 1H); 10,79 (b, 1H) ppm.

115

Intermediat INT14

N-(3-Nitro-phenyl)-2-piperidin-1-yl-acetamide

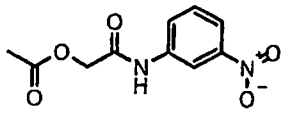


2,14 g der unter INT13) beschriebenen Verbindung werden in 100 ml Dimethylformamid gelöst. Es werden 2,0 mL Triethylamin, 248 mg Kaliumiodid und 1,48 mL Piperidin zugegeben. Es wird 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit halb-gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt 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 1,97 g der Titelverbindung erhalten.

1H-NMR (DMSO-d6): δ = 1,34-1,48 (m, 2H); 1,51-1,63 (m, 4H); 2,45 (m, 4H); 3,12 (s, 2H); 7,60 (t, 1H); 7,91 (d, 1H); 8,02 (d, 1H); 8,70 (s, 1H); 10,18 (s, 1H) ppm.

Intermediat INT15

Acetic acid (3-nitro-phenylcarbamoyl)-methyl ester



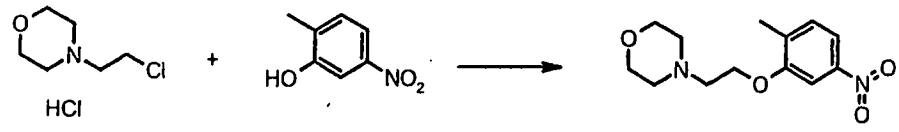
5,0 g der unter INT13) beschriebenen Verbindung werden in 200 ml Dimethylformamid gelöst. Es werden 19,1 g Natriumacetat und 350 mg Kaliumiodid zugegeben. Es wird 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Wasser versetzt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Lösung wird dreimal mit halb-gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, eingeengt und nach Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel werden 4,7 g der Titelverbindung erhalten.

1H-NMR (DMSO-d6): δ =2,14 (s, 3H); 4,70 (s, 2H); 7,62 (t, 1H); 7,87-7,98 (m, 2H); 8,60 (s, 1H); 10,57 (b, 1H) ppm.

116

Intermediat INT16

4-[2-(2-Methyl-5-nitro-phenoxy)-ethyl]-morpholine



Eine Suspension von 10g 2-Methyl-5-nitrophenol, 12g 4-(2-Chlorethyl)-morpholin 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 mit NaOH aq. (1n, 3 x 200ml) und trocknet die vereinigten organischen Phasen über Natriumcarbonat, destilliert das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer ab und erhält 4-[2-(2-Methyl-5-nitro-phenoxy)-ethyl]-morpholine in 62 % Ausbeute (10.8 g).

1H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.30 (s, 3H); 2.61 (m, 4H); 2.86 (m, 2H); 3.71 (m, 4H); 4.20 (m, 2H); 7.22 (d, 1H); 7.68 (d, 1H); 7.75 (dd, 1H) ppm.

Intermediat INT17

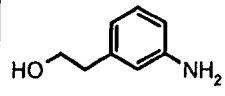
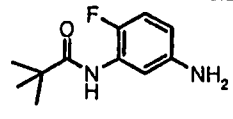
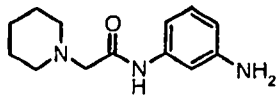
4-Methyl-3-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenylamine



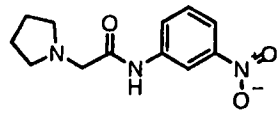
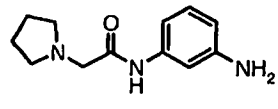
15.9g der unter INT16) berschriebenen Verbindung und 2g Palladium auf Kohle werden in 300 ml Methanol bei Niederdruck und Raumtemperatur hydriert. Nach beendeter Wasserstoffaufnahme wird vom Katalysator abfiltriert und das Rohprodukt am Rotationsverdampfer vom Lösunsmittel befreit. Man erhält die Titelverbindung in quantitativer Ausbeute. Das Rohprodukt wird ohne weitere Aufreinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

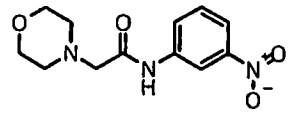
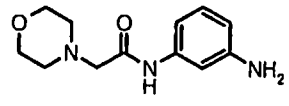
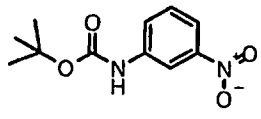
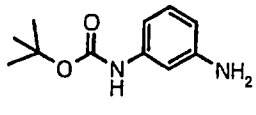
1H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.10 (s, 3H); 2.62 (m, 4H); 2.85 (m, 2H); 3.77 (m, 4H); 4.10 (m, 2H); 6.21 (m, 2H); 6.90 (d, 1H) ppm.

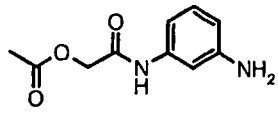
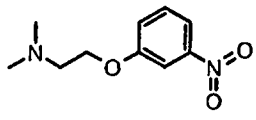
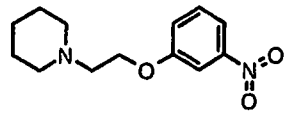
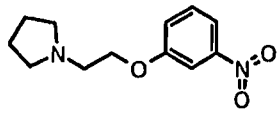
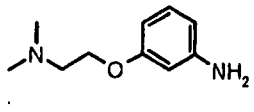
Die nachfolgenden Verbindungen werden analog der oben beschriebenen Verfahren hergestellt.

Beispiel Nr.	Struktur und Name	^{1}H-NMR	Mol. Gewicht / MS (ESI) $[M+1]^+$	Edukt / Synthese analog
INT18	 2-(3-Amino-phenyl)-ethanol	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert): δ = 2,06 (t, 1H); 3,55 (m, 2H); 4,60 (s, 1H); 4,91 (s, 2H); 6,25-6,50 (m, 3H); 6,91 (t, 1H) ppm.		3-Nitro-phenyl-ethanol / INT3
INT19	 N-(5-Amino-2-fluoro-phenyl)-2,2-dimethyl-propionamide	(DMSO-d6): δ = 1,20 (s, 9H); 4,93 (s, 2H); 6,29-6,38 (m, 1H); 6,70 (dd, 1H); 6,85 (dd, 1H); 8,77 (s, 1H) ppm.		N-(5-Nitro-2-fluoro-phenyl) -2,2-dimethyl-propionamide / INT3
INT20		(DMSO-d6): δ = 1,45 (m, 2H);		INT14 / INT3

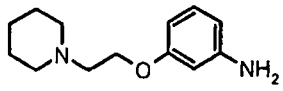
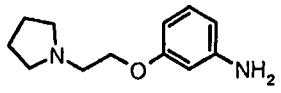
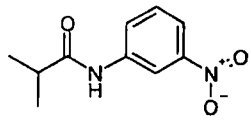
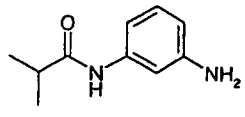
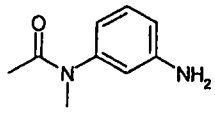
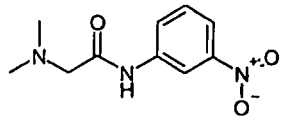
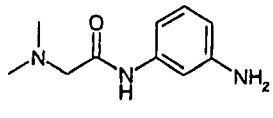
118

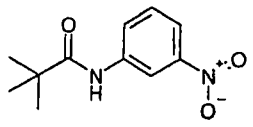
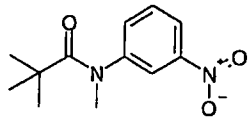
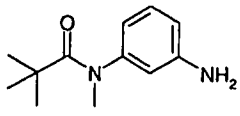
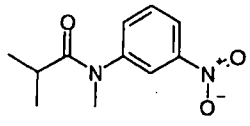
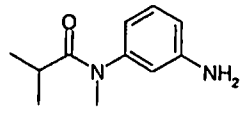
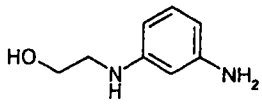
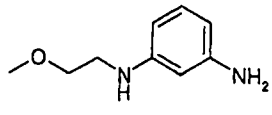
	N-(3-Amino-phenyl)-2-piperidin-1-yl-acetamide	1,65 (m, 4H); 2,78 (m, 4H); 3,45 (s, 2H); 4,70-6,00 (b, 2H); 6,29 (d, 1H); 6,72 (d, 1H); 6,88-7,00 (m, 2H); 9,80 (s, 1H) ppm.		
INT21	 N-(3-Nitro-phenyl)-2-pyrrolidin-1-yl-acetamide	(DMSO-d6): δ = 1,76 (m, 4H); 2,60 (m, 4H); 3,30 (s, 2H); 7,60 (t, 1H); 7,91 (d, 1H); 8,04 (d, 1H); 8,71 (s, 1H); 10,21 (s,b, 1H) ppm.		INT13 / INT14
INT22	 N-(3-Amino-phenyl)-2-pyrrolidin-1-yl-acetamide	(DMSO-d6): δ = 1,85 (m, 4H); 3,00 (m, 4H); 3,71 (s, 2H); 4,70-5,55 (b, 2H); 6,28 (d, 1H); 6,71 (d, 1H); 6,87-6,97 (m, 2H);		INT21 / INT3

		9,88 (s, 1H) ppm.		
INT23	 2-Morpholin-4-yl-N-(3-nitro-phenyl)-acetamide	(DMSO-d6): δ = 2,51 (m, 4H); 3,19 (s, 2H); 3,55 (m, 4H); 7,60 (t, 1H); 7,92 (dd, 1H); 8,02 (dd, 1H); 8,79 (t, 1H); 10,25 (s,b, 1H) ppm.		INT13 / INT14
INT24	 N-(3-Amino-phenyl)-2-morpholin-4-yl-acetamide	(DMSO-d6): δ = 2,49 (m, 4H); 3,08 (s, 2H); 3,63 (m, 4H); 5,07 (s, 2H); 6,27 (d, 1H); 6,19 (d, 1H); 6,91 (t, 1H); 6,94 (s, 1H); 9,39 (s, 1H) ppm.		INT23 / INT3
INT25	 (3-Nitro-phenyl)-carbamic acid tert-butyl ester		MW: 238.25; MS (ESI) $[M+1]^+$: 239	3-Nitro-anilin / INT13
INT26			MW: 208.26; MS (ESI)	INT25 / INT3

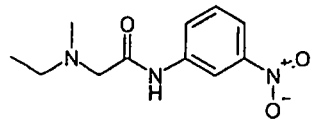
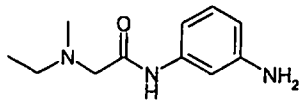
	(3-Amino-phenyl)-carbamic acid tert-butyl ester		[M+1]$^+$: 209	
INT27	 Acetic acid (3-amino-phenylcarbamoyl)-methyl ester	(DMSO-d6): δ = 2,11 (s, 3H); 4,60 (s, 2H); 5,08 (s, 2H); 6,28 (d, 1H); 6,67 (d, 1H); 6,83-6,97 (m, 2H); 9,75 (s, 1H) ppm.		INT15 / INT3
INT28	 Dimethyl-[2-(3-nitro-phenoxy)-ethyl]-amine		MW: 210.23; MS (ESI) [M+1]$^+$: 211	3-Nitro-phenol / INT16
INT29	 1-[2-(3-Nitro-phenoxy)-ethyl]-piperidine		MW: 250.30; MS (ESI) [M+1]$^+$: 251	3-Nitro-phenol / INT16
INT30	 1-[2-(3-Nitro-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidine		MW: 236.27; MS (ESI) [M+1]$^+$: 237	3-Nitro-phenol / INT16
INT31	 3-(2-Dimethylamino-ethoxy)-phenylamine		MW: 180.25; MS (ESI) [M+1]$^+$: 181	INT28 / INT3

121

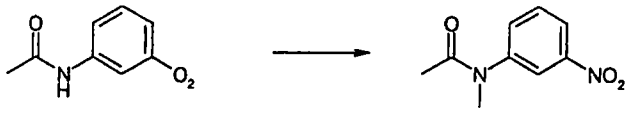
INT32	 3-(2-Piperidin-1-yl-ethoxy)-phenylamine		MW: 220.32; MS (ESI) $[M+1]^+$: 221	INT29 / INT3
INT33	 3-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylamine		MW: 206,29; MS (ESI) $[M+1]^+$: 207	INT30 / INT3
INT34	 N-(3'-Nitro-phenyl)-isobutyramid		208,218/ 209	3-Nitro-anilin / INT7
INT35	 N-(3'-Amino-phenyl)-isobutyramid		178,236/ 179	INT34 / INT8
INT36	 N-(3'-Amino-phenyl)-N-methyl-acetamid		164,208/ 165	INT49 / INT8
INT37	 2-Dimethylamino-N-(3'-nitro-phenyl)-acetamid		223,233 / 224	INT13 / INT14
INT38	 N-(3'-Amino-phenyl)-2-		193,250 / 194	INT37 / INT8

	dimethylamino-acetamid			
INT39	 2,2-Dimethyl-N-(3'-nitro-phenyl)-propionamid		222,245/ 223	3-Nitro-anilin / INT9
INT40	 2,2,N-Trimethyl-N-(3-nitro-phenyl)-propionamid		236,272 / 237	INT39 / INT-DK1
INT41	 N-(3-Amino-phenyl)-2,2,N-trimethyl-propionamide		206,290 / 207	INT40 / INT8
INT43	 N-Methyl-N-(3'-nitro-phenyl)-isobutyramid		222,245 / 223	INT34 / INT49
INT44	 N-(3-Amino-phenyl)-N-methyl-isobutyramid		192,263 / 193	INT43 / INT8
INT45	 2-(3-Amino-phenylamino)-ethanol		152,197 / 153	INT50 / INT8
INT46	 N-(2-Methoxy-ethyl)-benzen-1,3-diamin		166,224 / 167	INT51 / INT8

123

INT47	 2-(Ethyl-methyl-amino)-N-(3'-nitro-phenyl)-acetamid		237,260 / 238	INT13 / INT14
INT48	 N-(3-Amino-phenyl)-2-(ethyl-methyl-amino)-acetamide		207,277 / 208	INT47 / INT8

Intermediat INT49 N-Methyl-N-(3-nitro-phenyl)-acetamid



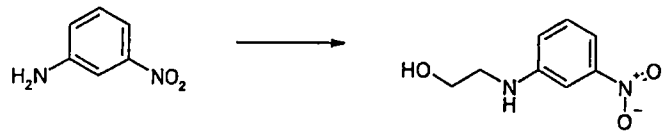
0,43 g Natriumhydrid (60%ige Suspension in Mineralöl) werden in einem Rundkolben unter Schutzgas mit n-Hexan gewaschen(3x) und in wenig THF suspendiert. In diese Suspension tropft man langsam eine Lösung von 1,3 g 3- Niitroacetanilid in 15 mL THF. Nach dem die Gasentwicklung nachgelassen hat, werden 4,5 ml Methyliodid zur Reaktionsmischung getropft. Man rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur. Danach wird das Lösungsmittel weitestgehend abdestilliert. Man zerstört eventuell nicht umgesetztes Natriumhydrid durch Zugabe von etwas Wasser. Der erhaltene Rückstand wird in Ethylacetat aufgenommen. Die organische Phase wird nacheinander mit Wasser und gesättigter Natriumchoridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das nach dem Verdampfen erhaltene Öl wird an Kieselgel gereinigt. Es wurden 1,23 g der Titelverbindung als hellgelbes Öl erhalten.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ =1.93 (s, 3H); 3.31 (s, 3H); 7.56-7.64 (m, 2H); 8.09 (s, 1H); 8.18-8.20 (m, 1H) ppm. MS (ESI)$[M+1]^+$: 195.

124

Intermediat INT50

2-(3-Nitro-phenylamino)-ethanol

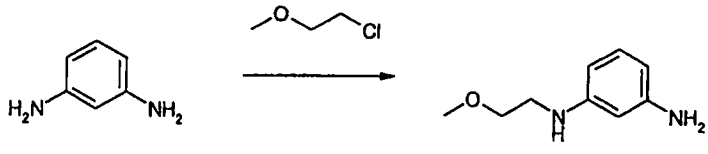


Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von 200 mg 3-Nitroanilin in 10 ml Methanol werden 195 mg Glycoaldehyd, 195 mg Natriumcyanoborhydrid sowie 0,08 ml Eisessig gegeben. Man rührt 5 Stunden bei Raumtemperatur. Zur Aufarbeitung versetzt man mit 150 ml Natriumhydrogencarbonatlösung und extrahiert mit Ethylacetat. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchoridlösung ge-waschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das nach dem Verdampfen erhaltene Öl wird an Kieselgel gereinigt. Es wurden 224 mg der Titelverbindung als orange Kristralle erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ =3.15 (q, 2H); 3.56 (q, 2H); 4.76 (t, 1H); 6.39 (t, 1H); 6.97-6.99 (m, 1H); 7.28-7.34 (m, 3H) ppm. MS (ESI)[M+1]$^+$: 183.

Intermediat INT51

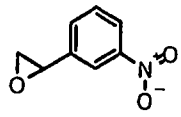
N-(2-Methoxy-ethyl)-benzen-1,3-diamin



Eine Mischung besthend aus 5 g 1,3-Phenylendiamin, 4,2 ml 2-Methoxyethylchlorid, 4,9 g Natriumkarbonat (wasserfrei) und 30 ml Wasser wird 12 Stunden unter Rückfluss gekocht. Danach wird mit Wasser (600 ml) verdünnt und filtriert. Das Filtrat wird mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird nacheinander mit Wasser und gesättigter Natriumchoridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat ge-trocknet. Das nach dem Verdampfen erhaltene Öl wird an Kieselgel gereinigt. Man erhält u.a. 1,85 g der Titelverbindung als Öl.

1H-NMR (DMSO-d6): δ =3.09 (q, 2H); 3.25 (s, 3H); 3.43 (t, 2H); 4.68 (s, 2H); 5.10 (t, 1H); 5.78-5.81 (m, 3H); 6.69 (t, 1H) ppm. MS (ESI)[M+1]+: 167.

Intermediant INT52 2-(3-Nitro-phenyl)-oxirane



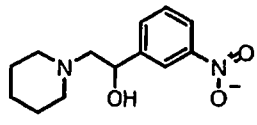
10 g der 2-Bromo-1-(3-nitro-phenyl)-ethanone werden in 200 mL Ethanol gelöst, mit 1.55 g Natriumborhydrid versetzt und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Es werden 2.1 g Kaliumhydroxid zugegeben und weitere 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es werden 1000 mL Essigsäureethylester zugegeben und zweimal mit je 300 mL halbgesättigter Ammoniumchloridlösung und einmal mit 100 mL Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet. Nach Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel werden 7.48 g der Titelverbindung erhalten.

^{1}H NMR ($CDCl_3$):

δ = 2.79 (dd, 1H); 3.19 (dd, 1H); 3.93 (dd, 1H); 7.50 (t, 1H); 7.60 (d, 1H); 8.08-8.16 (m, 2H) ppm.

Intermediant INT53

1-(3-Nitro-phenyl)-2-piperidin-1-yl-ethanol

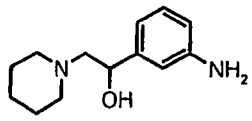


1.68 g der unter **INT52** beschriebenen Verbindung werden in 10 mL Tetrahydrofuran gelöst und mit 1.5 mL Piperidin versetzt und 15 Stunden unter Rückfluß gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abdestilliert, und nach Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel werden 1.4 g der Titelverbindung erhalten.

^{1}H NMR ($CDCl_3$):

δ = 1.40-1.80 (m, 6H); 2.23-2.49 (m, 3H); 2.59 (dd, 1H); 2.71 (b, 2H); 4.35 (b, 1H); 4.80 (dd, 1H); 7.51 (t, 1H); 7.73 (d, 1H); 8.13 (d, 1H); 8.28 (s, 1H) ppm.

Intermediant INT54 1-(3-Amino-phenyl)-2-piperidin-1-yl-ethanol



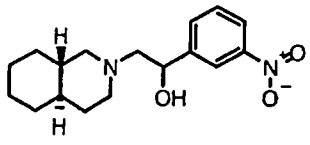
2.0 g der unter **INT53** beschriebenen Verbindung werden in 250 ml Ethanol gelöst und mit 200 mg Palladium auf Kohle (10 %ig) versetzt. Es wird 15 Stunden unter Wasserstoffatmosphäre bei Raumtemperatur gerührt. Nach Filtration über Kieselgur und Abkondensieren des Lösungsmittels am Rotationverdampfer werden 1.76 g der Titelverbindung erhalten.

^{1}H NMR ($CDCl_3$):

δ = 1.40-1.70 (m, 6H); 2.28-2.55 (m, 4H); 2.58-2.77 (m, 2H); 3.65 (b, 2H); 4.63 (dd, 1H); 6.52-6.62 (m, 1H); 6.72 (d, 1H); 6.75 (s, 1H); 7.11 (t, 1H) ppm.

Intermediant INT55

1-(3-Nitro-phenyl)-2-(4aR,8aS)-octahydro-isoquinolin-2-yl-ethanol (Diastereomerengemisch)



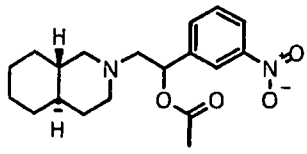
5.0 g der unter **INT52** beschriebenen Verbindung werden in 50 mL Tetrahydrofuran gelöst und mit 7.3 g trans-Decahydroisochinolin versetzt und 20 Stunden unter Rückfluß gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abdestilliert, und nach Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel werden 5.75 g der Titelverbindung erhalten.

^{1}H NMR ($CDCl_3$):

δ = 0.72-1.45 (m, 7H); 1.45-1.85 (m, 6H); 1.95-3.20 (m, 5H); 4.43 (b, 1H); 4.75-4.86 (m, 1H); 7.51 (t, 1H); 7.72 (d, 1H); 8.13 (d, 1H); 8.25 (s, 1H) ppm.

Intermediant INT56

Acetic acid (4aR,8aS)-1-(3-nitro-phenyl)-2-octahydro-isoquinolin-2-yl-ethyl ester



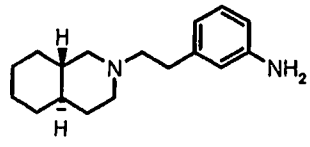
5,75 g der unter **INT55** beschriebenen Verbindung werden in 100 mL Tetrahydrofuran gelöst und bei 0 °C mit 5.4 mL Triethylamin und 3.6 mL Acetanhydrid versetzt und anschließend 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Hälfte des Lösungsmittels wird am Rotationsverdampfer abdestilliert, es werden 100 mL halbgesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung zugegeben und es wird dreimal mit je 150 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Nach Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel werden und anschließendes Umkristallisieren werden 4.07 g der Titelverbindung erhalten.

^{1}H NMR ($CDCl_3$; Hauptisomer):

δ = 0.72-1.05 (m, 3H); 1.06-1.35 (m, 4H); 1.40-1.89 (m, 6H); 2.00-2.22 (m, 4H); 2.55 (dd, 1H); 2.64-2.96 (m, 3H); 5.97 (dd, 1H); 7.51 (t, 1H); 7.68 (d, 1H); 8.14 (d, 1H); 8.22 (s, 1H) ppm.

Intermediant INT57

3-[(4aR,8aS)-2-(Octahydro-isoquinolin-2-yl)-ethyl]-phenylamine



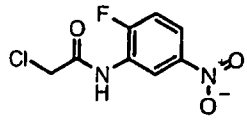
4.07 g der unter **INT56)** beschriebenen Verbindung werden in 400 mL Essigsäureethylester und 100 mL Eisessig gelöst und mit 400 mg Palladium auf Kohle (10 %ig) versetzt. Es wird 15 Stunden unter 100 bar Wasserstoff bei Raumtemperatur hydriert. Es werden weiter 1000 mg Palladium auf Kohle (10%ig) zugegeben und weitere 15 Stunden unter 100 bar Wasserstoff bei Raumtemperatur hydriert. Die Hälfte des Lösungsmittels wird am Rotationsverdampfer abdestilliert, es wird ca. 1 L 2 normale Natriumhydroxidlösung zugegeben bis die Lösung einen pH von 9.5 hat. Die Lösung wird nacheinander mit 300 mL Essigsäureethylester und mit 500 mL einer Mischung aus Chloroform und Methanol (10:1) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (100 mL) und gesättigter Kochsalzlösung (100 mL)

gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration and Abkondensieren des Lösungsmittels am Rotationverdampfer werden 2.57 g der Titelverbindung erhalten.

^{1}H NMR ($CDCl_3$):

δ = 0.69-1.03 (m, 3H); 1.03-1.33 (m, 4H); 1.39-1.73 (m, 6H); 1.86.2,00 (m, 1H); 2.41-2.53 (m, 2H); 2.61-2.71 (m, 2H); 2.75-2.83 (m, 1H); 2.88-3.00 (m, 1H); 3.37-3.70 (b, 2H); 6.40-6.50 (m, 2H); 6.54 (d, 1H); 7.00 (t, 1H) ppm.

Intermediant INT58 2-Chloro-N-(2-fluoro-5-nitro-phenyl)-acetamide

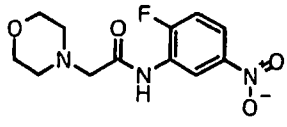


10 g 2-Fluor-5-nitro-phenylamin werden in 330 mL Tetrahydrofuran gelöst und bei 0 °C mit 19.5 mL Triethylamin, 0.5 mL Pyridin und 5.6 mL Chloracetylchlorid versetzt und anschließend 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abdestilliert, es wird 1 L Essigsäureethylester zugegeben und mit 200 mL halbgesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die organische Phasen wird über Natriumsulfat getrocknet. Nach Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel werden 5.4 g der Titelverbindung erhalten.

^{1}H NMR ($CDCl_3$):

δ = 4.27 (s, 2H); 7.21-7.38 (m, 1H); 7.97-8.31 (m, 1H); 8.66 (s,b, 1H); 9.19-9.32 (m, 1H) ppm.

Intermediant INT59 N-(2-Fluoro-5-nitro-phenyl)-2-morpholin-4-yl-acetamide



3.0 g der unter **INT58** beschriebenen Verbindung werden in 50 mL Dimethylformamid gelöst, mit 2.68 mL Triethylamin, 330 mg Kaliumiodid und 1.18 mL 4,4-Morpholin versetzt und 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abdestilliert, es werden 500 mL Essigsäureethylester zugegeben

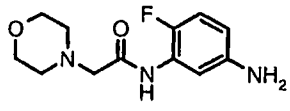
und anschließend wird mit 50 mL Wasser und zweimal mit je 50 mL halbgesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet. Nach Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel werden 2.7 g der Titelverbindung erhalten.

^{1}H NMR ($CDCl_3$):

δ = 2.66 (t, 4H); 3.23 (s, 2H); 3.79 (t, 4H); 7.18-7.33 (m, 1H); 7.92-8.05 (m, 1H); 9.27-9.39 (m, 1H); 9.73 (s,b, 1H) ppm.

Intermediant INT60

N-(5-Amino-2-fluoro-phenyl)-2-morpholin-4-yl-acetamide



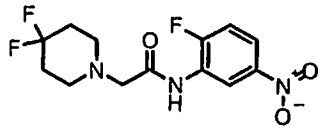
2.7 g der unter **INT59** beschriebenen Verbindung werden in 500 ml Ethanol gelöst und mit 270 mg Palladium auf Kohle (10 %ig) versetzt. Es wird 15 Stunden unter Wasserstoffatmosphäre bei Raumtemperatur gerührt. Nach Filtration über Kieselgur und Abkondensieren des Lösungsmittels am Rotationverdampfer werden 2.4 g der Titelverbindung erhalten.

^{1}H NMR ($CDCl_3$):

δ = 2.62 (t, 4H); 3.15 (s, 2H); 3.35-3.70 (b, 2H); 3.77 (t, 4H); 6.25-6.39 (m, 1H); 6.81-6.95 (m, 1H); 7.70-7.84 (m, 1H); 9.44 (s,b, 1H) ppm.

Intermediant INT61

2-(4,4-Difluoro-piperidin-1-yl)-N-(2-fluoro-5-nitro-phenyl)-acetamide



1.41 g der unter **INT58** beschriebenen Verbindung werden in 25 mL Dimethylformamid gelöst, mit 1.26 mL Triethylamin, 155 mg Kaliumiodid und 1.0 g 4,4-Difluorpiperidin versetzt und 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abdestilliert, es werden 500 mL einer Mischung von Dichlormethan und Methanol (100:1) zugegeben und anschließend wird zweimal mit je

130

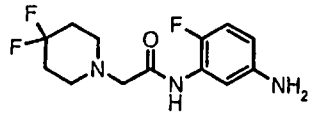
50 mL halbgesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet. Nach Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel werden 1.1 g der Titelverbindung erhalten.

^{1}H NMR ($CDCl_3$):

δ = 2.00-2.21 (m, 4H); 2.78 (t, 4H); 3.28 (s, 2H); 7.18-7.34 (m, 1H); 7.91-8.52 (m, 1H); 9.25-9.38 (m, 1H); 9.62 (s,b, 1H) ppm.

Intermediant INT62

N-(5-Amino-2-fluoro-phenyl)-2-(4,4-difluoro-piperidin-1-yl)-acetamide



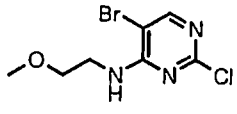
1.1 g der unter **INT61** beschriebenen Verbindung werden in 200 ml Ethanol gelöst und mit 110 mg Palladium auf Kohle (10 %ig) versetzt. Es wird 15 Stunden unter Wasserstoffatmosphäre bei Raumtemperatur gerührt. Nach Filtration über Kieselgur und Abkondensieren des Lösungsmittels am Rotationverdampfer werden 0.99 g der Titelverbindung erhalten.

^{1}H NMR ($CDCl_3$):

δ = 1.93-2.20 (m, 4H); 2.73 (t, 4H); 3.20 (s, 2H); 3.60 (b, 2H); 6.24-6.44 (m, 1H); 6.87 (t, 1H); 7.65-7.85 (m, 1H); 9.36 (s,b, 1H) ppm.

Intermediant INT63

(5-Bromo-2-chloro-pyrimidin-4-yl)-(2-methoxy-ethyl)-amine



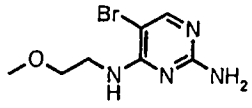
5.0 g 5-Brom-2,4-dichlorpyrimidin werden in 100 mL Acetonitril gelöst, mit 5.2 mL Triethylamin und 1.85 mL 2-Methoxyethylamin versetzt und 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es werden 100 mL Essigsäureethylester zugegeben und anschließend wird zweimal mit je 50 mL Wasser und zweimal mit je 50 mL gesättigter

Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet. Nach Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel werden 4.97 g der Titelverbindung erhalten.

^{1}H NMR ($CDCl_3$):

δ = 3.46 (s, 3H); 3.62 (t, 2H); 3.77 (m, 2H); 5.98 (s,b, 1H); 8.18 (s, 1H) ppm.

Intermediant INT64 5-Bromo-N*4*-(2-methoxy-ethyl)-pyrimidine-2,4-diamine

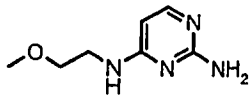


2.97 g der unter **INT63** beschriebenen Verbindung werden in 80 ml Methanol gelöst. Die Lösung wird bei 8 bar mit Ammoniak gesättigt und der verschlossene Autoklav wird 20 Stunden bei 80 °C gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wird mit 10 mL Methanol versetzt, in 100 mL Chloroform aufgenommen und zweimal mit je 20 mL Wasser gewaschen. Nach Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel werden 1.4 g der Titelverbindung erhalten.

^{1}H NMR ($CDCl_3$):

δ = 3.39 (s, 3H); 3.54 (t, 2H); 3.61 (m, 2H); 4.82 (s,b, 2H); 5.54 (s,b, 1H); 7.86 (s, 1H) ppm.

Intermediant INT65 N*4*-(2-Methoxy-ethyl)-pyrimidine-2,4-diamine



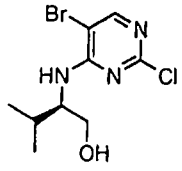
1.1 g der unter **INT64** beschriebenen Verbindung werden in 250 ml Ethanol gelöst und mit 110 mg Palladium auf Kohle (10 %ig) versetzt. Es wird 15 Stunden unter Wasserstoffatmosphäre bei Raumtemperatur gerührt. Nach Filtration über Kieselgur und Abkondensieren des Lösungsmittels am Rotationverdampfer werden 0.99 g der Titelverbindung als HBr-Salz erhalten.

^{1}H NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert):

δ = 3.27 (s, 3H); 3.43-3.58 (m, 4H); 6.12 (d, 1H); 7.64 (d, 1H); 7.73 (s,b, 2H); 8.81 (s,b, 1H); 11.57 (s,b, 1H) ppm.

Intermediant INT66

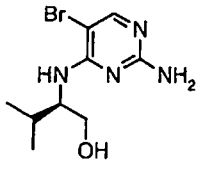
(R)-2-(5-Bromo-2-chloro-pyrimidin-4-ylamino)-3-methyl-butan-1-ol



Analog zur Herstellung von Intermediat **INT63** wird ausgehend von 5-Brom-2,4-dichlorpyrimidin und (R)-2-Amino-3-methyl-butan-1-ol die Titelverbindung erhalten.
Mol. Gewicht / MS (ESI) $[M+1]^+$: 294.58 / 294; 296 (100%); 298.

Intermediant INT67

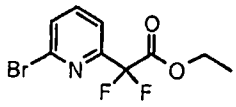
(R)-2-(2-Amino-5-bromo-pyrimidin-4-ylamino)-3-methyl-butan-1-ol



1.0 g der unter **INT66** beschriebenen Verbindung werden in 100 ml Methanol gelöst. Die Lösung wird bei 8 bar mit Ammoniak gesättigt und der verschlossene Autoklav wird 20 Stunden bei 80 °C gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wird mit 5 mL Methanol versetzt, in 50 mL Chloroform aufgenommen und zweimal mit je 20 mL Wasser gewaschen. Nach Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel werden 640 mg der Titelverbindung erhalten.
^{1}H NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert):
δ = 0.90-1.04 (m, 6H); 1.91-2.08 (m, 1H); 3.00 (s,b, 1H); 3.70 (dd, 1H); 3.80 (dd, 1H); 3.95 (m, 1H); 4.89 (s, 2H); 5.33 (d, 1H); 7.89 (s, 1H) ppm.

Intermediant INT68

(6-Bromo-pyridin-2-yl)-difluoro-acetic acid ethyl ester



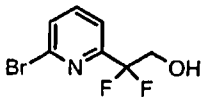
6.75 g 2,6-Dibrompyridin werden in 40 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Es werden 4.1 g Kupferpulver und 7.51 g Ethylbromdifluoracetat zugegeben und 4 Stunden bei 50 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit 200 mL Essigsäureethylester und 200 mL 1.3 molarer Kaliumdihydrogenphosphatlösung versetzt und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Vom Feststoff wird abfiltriert, die organische Phase wird abgetrennt, nacheinander dreimal mit je 50 mL halbgesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel werden 4.1 g der Titelverbindung erhalten.

^{1}H NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert):

δ = 1.24 (t, 3H); 4.38 (q, 2H); 7.88-7.97 (m, 2H); 8.03 (t, 1H) ppm.

Intermediant INT69

2-(6-Bromo-pyridin-2-yl)-2,2-difluoro-ethanol



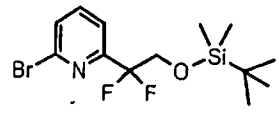
7.75 g der unter **INT68** beschriebenen Verbindung werden in 130 ml Ethanol gelöst, bei 0 °C mit 785 mg Natriumborhydrid versetzt und 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Unter Eisbadkühlung werden 15 mL 2 molare Salzsäure zugegeben. Es wird 10 min bei Raumtemperatur gerührt, und mit Natronlauge bis pH 10 gebracht. Die Reaktionsmischung wird mit 500 mL Dichlormethan und 100 mL halbgesättigter Kochsalzlösung versetzt, die organische Phase wird abgetrennt und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Reinigung durch Filtration durch Kieselgel werden 6.3 g der Titelverbindung erhalten.

^{1}H NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert):

δ = 3.93 (t, 2H); 5.59 (s, 1H); 7.70 (d, 1H); 7.79 (d, 1H); 7.90 (t, 1H) ppm.

Intermediant INT70

2-Bromo-6-[2-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-1,1-difluoro-ethyl]-pyridine



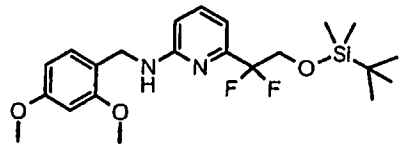
6.9 g der unter **INT69** beschriebenen Verbindung werden in 60 mL Dimethylformamid gelöst, mit 3.77 g Imidazol und 5.27 g tert.-Butyldimethlsilylchlorid versetzt und 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es werden 300 mL halbgesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung zugegeben und dreimal mit je 150 mL Essigsäureethylester extrahiert.Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Nach Reinigung durch Filtration durch Kieselgel werden 9.2 g der Titelverbindung erhalten.

^{1}H NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert):

δ = -0.07 (s, 6H); 0.70 (s, 9H);4.16 (t, 2H); 7.72 (d, 1H); 7.80 (d, 1H); 7.91 (t, 1H) ppm.

Intermediant INT71

{6-[2-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-1,1-difluoro-ethyl]-pyridin-2-yl}-(2,4-dimethoxy-benzyl)-amine



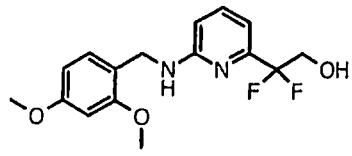
2.5 g der unter **INT70** beschriebenen Verbindung werden in 25 mL Dioxan gelöst, mit 2.7 mL 2,4-Dimethylbenzlamin, 168 mg Palladiumacetat, 218 mg BINAP und 950 mg Natrium-tert-Butylat versetzt und 3 Stunden bei 80 °C gerührt. Es werden 100 mL Wasser zugegeben und dreimal mit je 50 mL Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Nach Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel werden 2.3 g der Titelverbindung erhalten.

^{1}H NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert):

δ = -0.07 (s, 6H); 0.75 (s, 9H); 3.69 (s, 3H); 3.77 (s, 3H); 4.06 (t, 2H); 4.30 (d, 2H); 6.39 (d, 2H); 6.48-6.58 (m, 2H); 6.69 (d, 1H); 6.97 (t, 1H); 7.20 (d, 1H); 7.41 (t, 1H) ppm.

Intermediant INT72

2-[6-(2,4-Dimethoxy-benzylamino)-pyridin-2-yl]-2,2-difluoro-ethanol



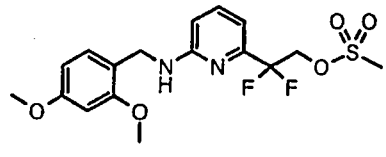
2.3 g der unter **INT71** beschriebenen Verbindung werden in 100 mL Tetrahydrofuran gelöst und mit 13 mL einer 1 molaren Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran versetzt und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Es werden 100 mL halbgesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung zugegeben und dreimal mit je 100 mL Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Nach Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel werden 1.42 g der Titelverbindung erhalten.

^{1}H NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert):

δ = 3.70 (s, 3H); 3.77 (s, 3H); 3.87 (t, 2H); 4.30 (d, 2H); 5.37 (s,b, 1H); 6.41 (d, 1H); 6.50-6.59 (m, 2H); 6.70 (d, 1H); 6.95 (t, 1H); 7.13 (d, 1H); 7.41 (t, 1H) ppm.

Intermediant INT73

Methanesulfonic acid 2-[6-(2,4-dimethoxy-benzylamino)-pyridin-2-yl]-2,2-difluoro-ethyl ester



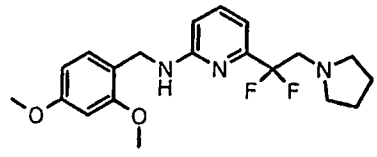
1.37 g der unter **INT72** beschriebenen Verbindung werden in 100 mL Tetrahydrofuran gelöst und bei 0 °C mit 1.47 mL Triethylamin und 0.49 mL Methansulfonsäurechlorid versetzt und anschließend 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es werden 100 mL Wasser zugegeben und dreimal mit je 50 mL Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Nach Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel werden 1.56 g der Titelverbindung erhalten.

^{1}H NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert):

δ = 3.19 (s, 3H); 3.70 (s, 3H); 3.77 (s, 3H); 4.31 (d, 2H); 4.79 (t, 2H); 6.41 (d, 1H); 6.52 (s, 1H); 6.62 (d, 1H); 6.79 (d, 1H); 7.08-7.19 (m, 2H); 7.49 (t, 1H) ppm.

Intermediant INT74

[6-(1,1-Difluoro-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-pyridin-2-yl]-(2,4-dimethoxy-benzyl)-amine



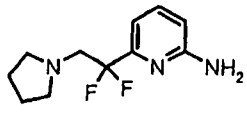
2.0 g der unter **INT73** beschriebenen Verbindung werden in 40 mL Dimethylformamid gelöst, mit 1.38 g Kaliumcarbonat, 120 mg Kaliumiodid und 2.1 mL Pyrolidin versetzt und anschließend 24 Stunden bei 120 °C gerührt. Es werden 200 mL Essigsäureethylester zugegeben und anschließend mit Wasser (50 mL) sowie dreimal mit je 50 mL halbgesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet. Nach Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel werden 1.35 g der Titelverbindung erhalten.

^{1}H NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert):

δ = 1.54 (b, 4H); 2.40 (b, 4H); 3.14 (t, 2H); 3.70 (s, 3H); 3.77 (s, 3H); 4.30 (d, 2H); 6.39 (d, 1H); 6.48-6.57 (m, 2H); 6.68 (d, 1H); 7.00 (t, 1H); 7.10 (d, 1H); 7.42 (t, 1H) ppm.

Intermediant INT75

6-(1,1-Difluoro-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-pyridin-2-ylamine



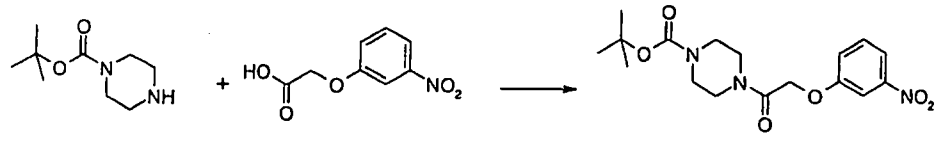
1.34 g der unter **INT74** beschriebenen Verbindung werden in 70 mL Dichlormethan gelöst, mit 14 mL Trifluoressigsäure versetzt und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Es werden 50 mL Natriumhydrogencarbonatlösung zugegeben und dreimal mit je 50 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Es werden 520 mg der Titelverbindung als Rohprodukt erhalten, und ohne Reinigung weiter umgesetzt.

^{1}H NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert):

δ = 1.58 (b, 4H); 2.49 (b, 4H); 3.14 (t, 3H); 6.15 (s, 2H); 6.46 (d, 1H); 6.69 (d, 1H); 7.42 (t, 1H) ppm.

Intermediat INT76

4-[2-(3-Nitro-phenoxy)-acetyl]-piperazine-1-carboxylic acid tert-butylester

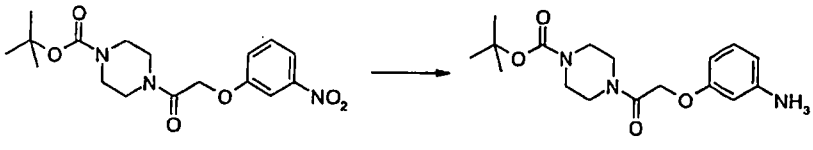


3-Nitrophenoxyessigsäure (9,3 g, 50 mmol) werden in Dimethylacetamid (200 ml) gelöst und bei Raumtemperatur unter Argon $SOCl_2$ (7,4 ml, 102 mmol) innerhalb von 5 Minuten zugetropft. Es wird 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und dann das Boc-Piperazin (19,1 g, 102 mmol) unter Eiskühlung portionsweise zugegeben. Es wurde 50 Minuten bei Raumtemperatur unter Argon gerührt und das Reaktionsgemisch dann auf Wasser (500 ml) gegossen, mir Natriumcarbonat neutralisiert und mit Essigester (3 x 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen (3 x 100 ml), über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Man erhält in quantitativer Ausbeute die Titelverbindung als schwarzes Öl, welches langsam durchkristallisiert. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$,): δ =1.49 (s, 9H); 3.42 (m, 4H); 3.50 (m, 4H); 4.82 (s, 2H); 7.32 (dd, 1H); 7.48 (t, 1H); 7.77 (m, 1H); .88 (dd, 1H) ppm.

Intermediat INT77

4-[2-(3-Amino-phenoxy)-acetyl]-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

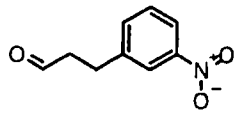


22 g (50 mmol) der unter **INT76** beschriebenen Verbindung werden in Methanol (600 ml) gelöst. Unter Argon wird Pd/C (4 g) zugegeben und so lange hydriert bis die Wasserstoffaufnahme beendet ist. Der Katalysator wird abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Man erhält die Titelverbindung in Form eines zähen braunen Öls in quantitativer Ausbeute. Das Rohprodukt wird ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$,): δ =1.48 (s, 9H); 3.41 (m, 4H); 3.59 (m, 4H); 4.68 (s, 2H); 6.31 (m, 3H); 7.07 (t, 1H) ppm.

Intermediat INT78

3-(3-Nitrophenyl)-propionaldehyde

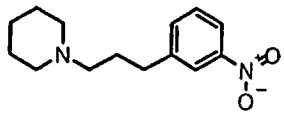


2.81 g Dess-Martin Periodinane werden zu einer Lösung von 0.80 g 3-(3-Nitrophenyl)-1-propanol (ref. J. Med. Chem., 1989, 32, 2104) in 100 mL Dichlormethan gegeben. Es wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. 50 mL 10 prozentige Natriumthiosulfatlösung und 50 mL gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung werden zugegeben, es wird 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und das Dichlormethan wird am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wird zweimal mit je 100 mL Essigsäureethylester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit 100 mL Wasser und mit 100 mL gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abkondensieren des Lösungsmittels am Rotationverdampfer werden 780 mg der Titelverbindung als Rohprodukt erhalten, das ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt wird.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ =2.86 (t, 2H); 3.06 (t, 2H); 7.44-7.49 (m, 1H); 7.55 (d, 1H); 8.08 (m, 2H); 9.83 (s, 1H) ppm.

Intermediat INT79

1-[3-(3-Nitro-phenyl)-propyl]-piperidine



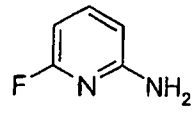
1.27 mL Piperidin und 0.16 g Natriumcyanoborhydrid werden zu einer Lösung von 0.46 g der unter **INT78** hergestellten Verbindung in 10 mL Methanol gegeben. Es wird 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und 50 mL Wasser und 40 mL Essigsäureethylester werden zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird zweimal mit je 40 mL Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 40 mL gesättigter Kochsalzlösung

gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel werden 635 mg der Titelverbindung erhalten.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ =1.41-1.48 (m, 2H); 1.57-1.65 (m, 4H); 1.87 (q, 2H); 2.32-2.44 (m, 6H); 2.75 (t, 2H); 7.43 (t, 1H); 7.52 (d, 1H); 8.06 (m, 2H) ppm.

Intermediat INT80

6-Fluoro-pyridin-2-ylamine



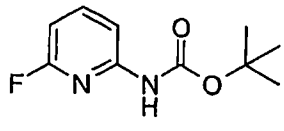
13 g 2,6-Difluorpyridin und 15 mL 25 %ige wässrige Ammoniumhydroxydlösung werden 24 Stunden bei 125 °C in einem Bobenrohr gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf 0 °C abgekühlt und 2 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Der ausgefallenen Feststoff wird abfiltriert und bei 40 °C im Vakuum getrocknet.. Es werden 5.0 g der Titelverbindung erhalten.

Mol. Gewicht / MS (ESI) $[M+1]^+$: 112.107 / 113.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 4.52, (bs, 2H), 6,24 (dd, 1H); 6,35 (dd, 1H); 7,50 (q, 1H) ppm.

Intermediat INT81

(6-Fluoro-pyridin-2-yl)-carbamic acid tert-butyl ester



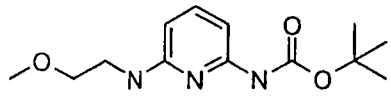
0.5 g der unter **INT80** beschriebenen Verbindung werden in 10 mL Tetrahydrofuran gelöst, mit 10 mg Dimethylaminopyridin, 1.57 mL Diisopropylethylamin und 0.97 g Di-tert-butyldicarbonat versetzt und anschließend 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es werden 100 mL Essigsäureethylester zugegeben und es wird mit Wasser (50 mL) gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet. Nach Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel werden 100 mg der Titelverbindung erhalten.

Mol. Gewicht / MS (ESI) $[M+1]^+$: 212.226 / 213.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 1,54, (s, 9H), 6,56 (dd, 1H); 7,08 (bs, 1H); 7,74 (m, 2H) ppm.

Intermediat INT82

[6-(2-Methoxy-ethylamino)-pyridin-2-yl]-carbamic acid tert-butyl ester



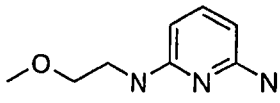
1.0 g der unter **INT81** beschriebenen Verbindung und 5.0 mL 2-Methoxy-ethylamin werden 48 Stunden bei 80 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wird im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird mit 100 mL Essigsäureethylester aufgenommen, und nacheinander mit 50 mL Wasser und mit 50 mL gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel werden 500 mg der Titelverbindung erhalten.

Mol. Gewicht / MS (ESI) $[M+1]^+$: 267.331 / 268.

^1H NMR ($CDCl_3$): 1,50, (s, 9H); 3,32 (s, 3H); 3,42 (m, 2H); 3,52 (m,2H); 4,64 (t, 1H); 6,08 (d, 1H); 6.90 (s,1H); 7.18 (d, 1H); 7,34 (t, 1H) ppm.

Intermediat INT83

N-(2-Methoxy-ethyl)-pyridine-2,6-diamine



0.51 g der unter **INT82** beschriebenen Verbindung werden in 5 mL Dichlormethan gelöst und mit 4.0 mL 4 molarer HCl in Dioxan versetzt. Es wird 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert, der Rückstand wird mit 100 mL Essigsäureethylester aufgenommen und nacheinander mit 50 mL 1 normaler Natriumhydrogencarbonatlösung, 50 mL Wasser und 50 mL gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Âbdestillieren des Lösungsmittels werden 300 mg der Titelverbindung erhalten.

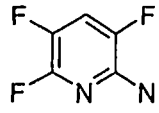
Mol. Gewicht / MS (ESI) $[M+1]^+$: 167.212 / 168.

140

^{1}H NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert): δ = 3,36 (s, 3H); 3,42 (m, 2H); 3,54 (m,2H); 4,16 (s, 2H); 4,60 (s, 1H); 5.80 (m,2H); 7.18 (t, 1H) ppm.

Intermediat INT84

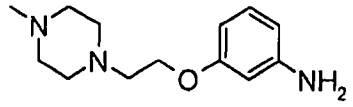
3,5,6-Trifluoro-pyridin-2-ylamine



5.0 g 2,3,5,6-Tetrafluorpyridin, 140 mL Tetrahydrofuran und 25 mL 25 %ige wässrige Ammoniumhydroxydlösung werden 48 Stunden bei 60 °C in einem Bobenrohr gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit 100 mL Wasser versetzt und dreimal mit je 150 mL Diethylether extrahiert. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Âbdestillieren des Lösungsmittels werden 3.5 g der Titelverbindung als Rohprodukt erhalten, das ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt wird.

Mol. Gewicht / MS (ESI) $[M+1]^+$: 148.088 / 149.

Die nachfolgenden Verbindungen werden analog der oben beschriebenen Verfahren hergestellt.

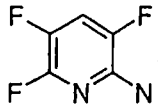
Interme diat Nr.	Struktur und Name	^{1}H-NMR	Mol. Gewicht / MS (ESI) $[M+1]^+$	Edukt / Syn-these analog
INT85	 3-[2-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-ethoxy]-phenylamine	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert,): δ =	235,33 / 236	INT86 / INT77

141

^{1}H NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert): δ = 3,36 (s, 3H); 3,42 (m, 2H); 3,54 (m,2H); 4,16 (s, 2H); 4,60 (s, 1H); 5.80 (m,2H); 7.18 (t, 1H) ppm.

Intermediat INT84

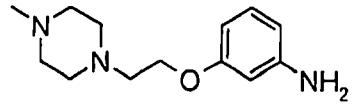
3,5,6-Trifluoro-pyridin-2-ylamine

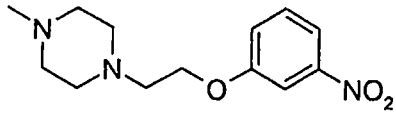
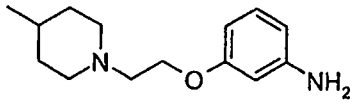


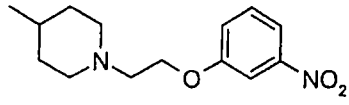
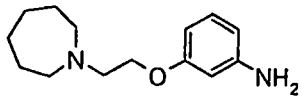
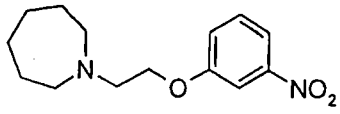
5.0 g 2,3,5,6-Tetrafluorpyridin, 140 mL Tetrahydrofuran und 25 mL 25 %ige wässrige Ammoniumhydroxydlösung werden 48 Stunden bei 60 °C in einem Bobenrohr gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit 100 mL Wasser versetzt und dreimal mit je 150 mL Diethylether extrahiert. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Âbdestillieren des Lösungsmittels werden 3.5 g der Titelverbindung als Rohprodukt erhalten, das ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt wird.

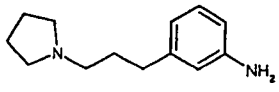
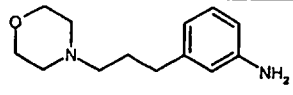
Mol. Gewicht / MS (ESI) $[M+1]^+$: 148.088 / 149.

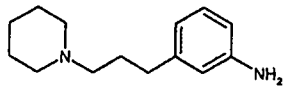
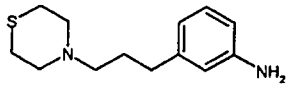
Die nachfolgenden Verbindungen werden analog der oben beschriebenen Verfahren hergestellt.

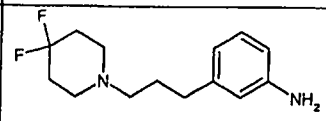
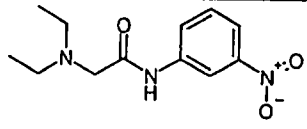
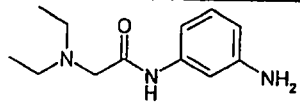
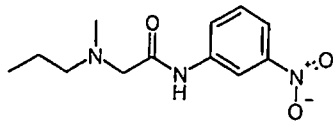
Interme diat Nr.	Struktur und Name	^{1}H-NMR	Mol. Gewicht / MS (ESI) $[M+1]^+$	Edukt / Syn-these analog
INT85	 3-[2-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-ethoxy]-phenylamine	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert,): δ =	235,33 / 236	INT86 / INT77

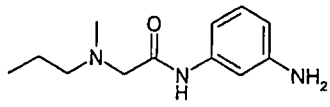
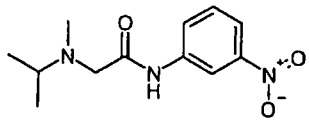
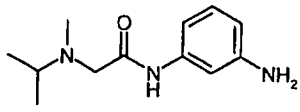
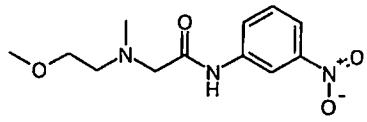
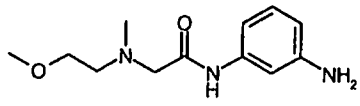
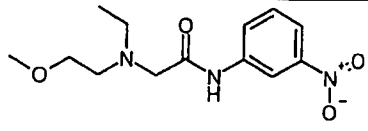
		2.11 (s, 3H); 2.29 (m, 4H); 2.40 (m, 4H); 2.60 (m, 2H); 3.90 (M; 2H); 4.92 (s, 2H); 6.03 (dd, 1H); 6.10 (m, 2H); 6.82 (m, 1H) ppm.		
INT86	 3-[2-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-ethoxy]-nitrobenzene	($CDCl_3$): δ = 2.31 (s, 3H); 2.50 (m, 4H); 2.62 (m, 4H); 2.83 (m, 2H); 4.19 (m, 2H); 7.21 (m, 1H); 7.41 (t, 1H); 7.78 (m, 1H); 7.82 (dd, 1H) ppm.	265,31 / 266	3-Nitro-phenol / INT16
INT87	 3-[2-(4-Methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylamine	($CDCl_3$): δ = 0.90 (m, 4H); 1.30 (m, 2H); 1.62 (m, 2H); 2.08 (m, 2H); 2.75 (m, 2H); 2.96 (m, 2H); 3.62 (m, 2H); 4.05 (m, 2H);	234,34 / 235	INT88 / INT77

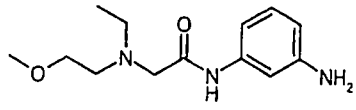
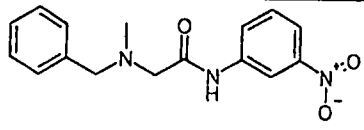
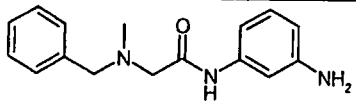
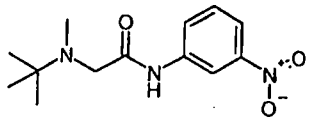
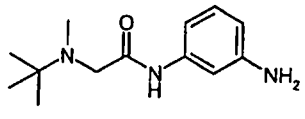
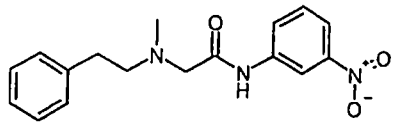
		6.30 (m, 2H); 7.04 (t, 1H); 8,01 (s, 1H) ppm.		
INT88	 3-[2-(4-Methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-nitrobenzene	($CDCl_3$): δ = 0.93 (d, 4H); 1.29 (m, 2H); 1.37 (m, 2H); 1.68 (m, 2H); 2.10 (m, 2H); 2.80 (m, 2H); 2.97 (d, 2H); 4.18 (m, 2H); 7.25 (m, 1H); 7.43 (t, 1H); 7.77 (m, 1H); 7.81 (dd, 1H) ppm.	264,33 / 265	3-Nitro-phenol / INT16
INT89	 3-(2-Azepan-1-yl-ethoxy)-phenylamine	($CDCl_3$): δ = 1.68 (m, 8H); 2.81 (m, 4H); 2.99 (m, 2H); 3.65 (s, 2H); 4.08 (m, 2H); 6.29 (m, 3H); 7.04 (t, 1H) ppm.	234,34 / 235	INT90 / INT77
INT90	 3-(2-Azepan-1-yl-ethoxy)-	($CDCl_3$,): δ = 1.61 (m, 4H); 1.72 (m, 4H);	264,33 / 265	3-Nitro-phenol / INT16

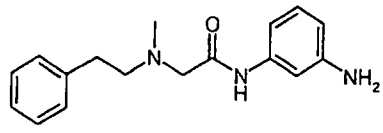
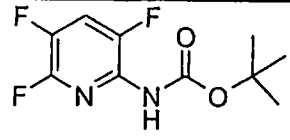
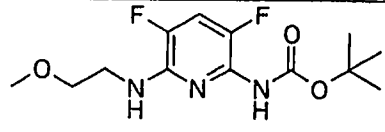
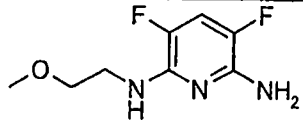
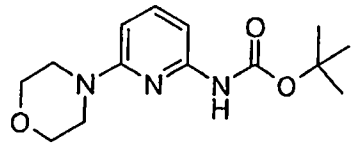
	nitrobenzene	2.82 (m, 4H); 3.03 (m, 2H); 4.20 (m, 2H); 7.28 (m, 1H); 7.41 (m, 1H); 7.75 (d, 1H); 7.81 (d, 1H) ppm.		
INT91	 3-(3-Pyrrolidin-1-yl-propyl)-phenylamine	($CDCl_3$): δ = 1.74-1.86 (m, 6H); 2.42-2.68 (m, 8H); 3.54-3.70 (m, 2H); 6.49-6.54 (m, 2H); 6.60 (d, 1H); 7.07 (t, 1H); ppm.		INT78 / INT79 + INT77
INT92	 3-(3-Morpholin-4-yl-propyl)-phenylamine	($CDCl_3$): δ = 1.80 (q, 2H); 2.47 (t, 2H); 2.42-2.50 (m, 4H); 2.55 (t, 2H); 3.45-3.78 (m, 2H); 3.72 (q, 4H); 6.50-6.54 (m, 2H);		INT78 / INT79 + INT77

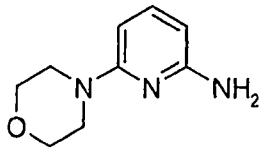
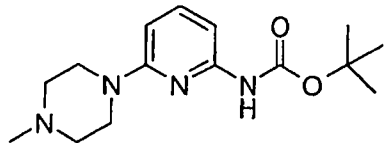
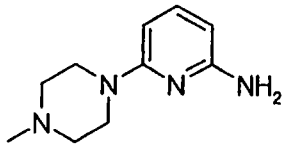
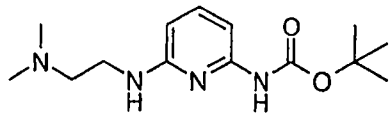
		6.60 (d, 1H); 7.07 (t, 1H); ppm.		
INT93	 3-(3-Piperidin-1-yl-propyl)-phenylamine	($CDCl_3$): δ = 1.42 (m, 2H); 1.55-1.64 (m, 4H); 1.82 (q, 2H); 2.30-2.44 (m, 6H); 2.53 (t, 2H); 3.52-3.68 (m, 2H); 6.48-6.53 (m, 2H); 6.60 (d, 1H); 7.06 (t, 1H); ppm.		INT79 / INT77
INT94	 3-(3-Thiomorpholin-4-yl-propyl)-phenylamine	($CDCl_3$): δ = 1.75 (q, 2H); 2.33 (t, 6H); 2.47 (t, 2H); 2.60-2.71 (m, 8H); 3.34-3.68 (m, 2H); 6.43 (m, 2H); 6.51 (d, 1H); 7.00 (t, 1H);		INT78 / INT79 + INT77

		ppm.		
INT95	 3-[3-(4,4-Difluoro-piperidin-1-yl)-propyl]-phenylamine	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert): δ = 1.62 (q, 2H); 1.81-1.97 (m, 4H); 2.28 (t, 2H); 2.36-2.45 (m, 6H); 4.78-4.94 (s, 2H); 6.26-6.37 (m, 3H); 6.87 (t, 1H); ppm.		INT78 / INT79 + INT77
INT96	 2-Diethylamino-N-(3-nitro-phenyl)-acetamid		251,29 / 252	INT 13 / INT 14
INT97	 N-(3-Amino-phenyl)-2-diethylamino-acetamid		221,30 / 222	INT 17
INT98	 2-(Methyl-propyl-amino)-N-(3-nitro-phenyl)-acetamid		251,29 / 252	INT 13 / INT 14

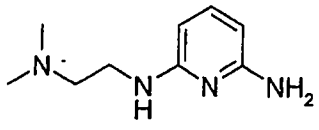
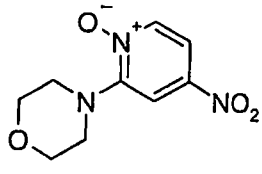
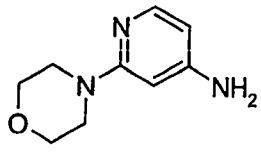
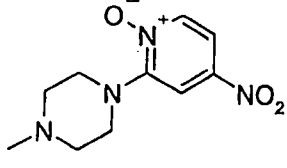
INT99	 N-(3-Amino-phenyl)-2-(methyl-propyl-amino)-acetamid		221,30 / 222	INT 17
INT100	 2-(Isopropyl-methyl-amino)-N-(3-nitro-phenyl)-aetamid		251,29 / 252	INT 13 / INT 14
INT101	 N-(3-Amino-phenyl)-2-(iso-ropyl-methyl-amino)-acetamid		221,30 / 222	INT 17
INT102	 2-[(2-Methoxy-ethyl)-methyl-amino]-N-(3-nitro-phenyl)-acetamid		267,29 / 268	INT 13 / INT 14
INT103	 N-(3-Amino-phenyl)-2-[(2-methoxy-ethyl)-methyl-amino]-acetamid		237,30 / 238	INT 17
INT104	 2-[Ethyl-(2-methoxy-ethyl)-amino]-N-(3-nitro-phenyl)-acetamid		281,31 / 282	INT 13 / INT 14

INT105	 N-(3-Amino-phenyl)-2-[ethyl-(2-methoxy-ethyl)-amino]-acetamid		251,33 / 252	INT 17
INT106	 2-(Benzyl-methyl-amino)-N-(3-nitro-phenyl)-acetamid		299,33 / 300	INT 13 / INT 14
INT107	 N-(3-Amino-phenyl)-2-(benzyl-methyl-amino)-acetamid		269,35 / 267	INT 17
INT108	 2-(tert-Butyl-methyl-amino)-N-(3-nitro-phenyl)-acetamid		265,31 / 266	INT 13 / INT 14
INT109	 N-(3-Amino-phenyl)-2-(tert-butyl-methyl-amino)-acetamid		235,33 / 236	INT 17
INT110	 2-(Methyl-phenethyl-amino)-N-(3-nitro-phenyl)-acetamid		313,36 / 314	INT 13 / INT 14

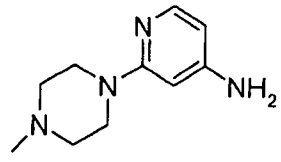
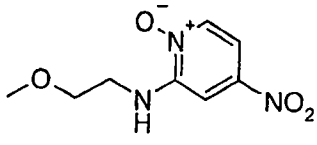
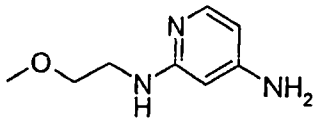
INT111	 N-(3-Amino-phenyl)-2-(methyl-phenethyl-amino)-acetamid		283,38 / 284	INT 17
INT112	 (3,5,6-Trifluoro-pyridin-2-yl)-carbamic acid tert-butyl ester		248.207 / 249	INT84 / INT81
INT113	 [3,5-Difluoro-6-(2-methoxy-ethylamino)-pyridin-2-yl]-carbamic acid tert-butyl ester		303.311 / 304	INT112 / INT82
INT114	 3,5-Difluoro-N-(2-methoxy-ethyl)-pyridine-2,6-diamine		203.193 / 305	INT113 / INT83
INT115	 (6-Morpholin-4-yl-pyridin-2-yl)-carbamic acid tert-butyl ester	($CDCl_3$): δ = 1,50, (s, 9H); 3,30 (m, 4H); 3,66 (m, 4H); 6,28 (d, 1H); 6.86 (s,1H); 7.20 (d, 1H); 7,48 (t, 1H) ppm.	279.342 / 280	INT81 / INT82

INT116	 6-Morpholin-4-yl-pyridin-2-ylamine	($CDCl_3$): δ = 3,40 (m, 4H); 3,74 (m, 4H); 4.20 (s, 2H); 5,90 (d, 1H); 6.00 (d,1H); 7.22 (t, 1H) ppm.	179.223 / 180	INT115 / INT83
INT117	 [6-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-yl]-carbamic acid tert-butyl ester	($CDCl_3$): δ = 1,56, (s, 9H); 2.58 (s, 3H); 2,50 (m, 4H); 3,50 (m, 4H); 6,26 (d, 1H); 6.90 (s,1H); 7.16 (d, 1H); 7,48 (t, 1H) ppm.	292.384 / 293	INT81 / INT82
INT118	 6-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-ylamine	($CDCl_3$): δ = 2.88 (s, 3H); 3,60 (m, 4H); 3,74 (m, 4H); 5.92 (d,1H); 6.20 (d, 1H); 7,54 (t, 1H) ppm.	192.266 / 193	INT117 / INT83
INT119	 [6-(2-Dimethylamino-ethylamino)-pyridin-2-yl]-carbamic acid tert-butyl ester	($CDCl_3$): δ = 1,46, (s, 9H); 2,42 (s, 6H); 3,22 (m, 2H); 3,34 (m,2H); 4,70 (t, 1H); 6,06 (d, 1H);	280.373 / 281	INT81 / INT82

151

		7.14 (d, 1H); 7,36 (t, 1H) ppm.		
INT120	 N-(2-Dimethylamino-ethyl)-pyridine-2,6-diamine	(DMSO-d6): δ = 2,44 (s, 6H); 2,50 (t, 2H); 3,34 (m,2H); 5,78 (m, 2H); 7.20 (t, 1H) ppm.	180.255 / 181	INT119 / INT83
INT121		($CDCl_3$): δ = 3,46 (m, 4H); 3,94 (m, 4H); 7,66 (s, 1H); 7,72 (dd,1H); 8,20 (d, 1H) ppm.	225.206 / 226	- / INT11
INT122	 2-Morpholin-4-yl-pyridin-4-ylamine	($CDCl_3$): δ = 3,42 (m, 4H); 3,82 (m, 4H); 5,84 (s, 1H); 6,02 (d,1H); 7,88 (d, 1H) ppm.	179.223 / 180	INT121 / INT12
INT123		($CDCl_3$): δ = 2.36 (s, 3H); 3,40 (m, 4H); 3,74 (m, 4H); 7,22 (dd, 1H); 7,30 (s,1H); 8,34 (d, 1H) ppm.	238.248 / 239	- / INT11

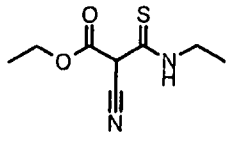
152

INT124	 2-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-pyridin-4-ylamine	($CDCl_3$): δ = 2.30 (s, 3H); 2,45 (m, 4H); 3,48 (m, 4H); 5,88 (s, 1H); 5,96 (dd,1H); 7,84 (d, 1H) ppm.	192.266 / 193	INT123 / INT12
INT125		($CDCl_3$): δ = 3,42 (s, 3H); 3,64 (m, 2H); 3,72 (m,2H); 7,14 (s, 1H); 7,46 (dd, 1H); 7.58 (dd,1H); 7.26 (d, 1H) ppm.	213.195 / 214	- / INT11
INT126	 N*2*-(2-Methoxy-ethyl)-pyridine-2,4-diamine	(DMSO-d6): δ = 3,40 (s, 3H); 3,46 (m, 2H); 3,64 (m,2H); 5,54 (s, 1H); 5,60 (s, 2H); 5.80(dd,1H); 5.88(t,1H); 7.44(d, 1H) ppm.	167.212 / 168	INT125 / INT12

2. Synthese von Templaten

Intermediat INTT1)

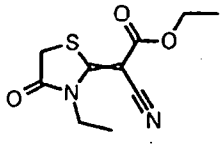
Cyano-ethylthiocarbamoyl-essigsäureethylester



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.

Intermediat INTT2)

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

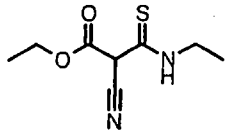


7,82 g der unter Intermediat INTT1) beschriebenen Verbindung werden in 100 ml Tetrahydrofuran gelöst. Man addiert langsam eine Lösung von 3,9 ml Bromacetylchlorid und läßt 8 Stunden bei 25°C nachrühren. Dann wird das Reaktionsgemisch auf gesättigte wäßrige Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen. Man läßt 1 Stunde nachrühren und extrahiert anschließend mit Ethylacetat. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchloridlödung 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. 1H-NMR (CDCl3): δ = 1,36 (6H); 3,70 (2H); 4,32 (4H) ppm.

2. Synthese von Templaten

Intermediat INTT1)

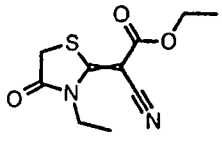
Cyano-ethylthiocarbamoyl-essigsäureethylester



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.

Intermediat INTT2)

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

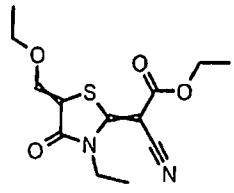


7,82 g der unter Intermediat INTT1) beschriebenen Verbindung werden in 100 ml Tetrahydrofuran gelöst. Man addiert langsam eine Lösung von 3,9 ml Bromacetylchlorid und läßt 8 Stunden bei 25°C nachrühren. Dann wird das Reaktionsgemisch auf gesättigte wäßrige Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen. Man läßt 1 Stunde nachrühren und extrahiert anschließend mit Ethylacetat. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchloridlödung 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. 1H-NMR (CDCl3): δ = 1,36 (6H); 3,70 (2H); 4,32 (4H) ppm.

155

Intermediat INTT3)

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

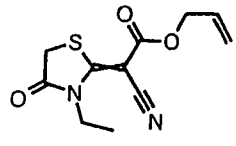


Eine Mischung aus 1,54 g der unter Intermediat INTT2) beschriebenen Substanz, 2,5 ml Triethylorthoformiat und 3,5 ml Essigsäureanhydrid werden 8 Stunden unter Rückfluß gekocht. Anschließend wird das Reaktionsgemisch auf Eiswasser gegossen. Man läßt 3 Stunden nachrühren und filtriert dann den Rückstand ab. Der erhaltene Feststoff wird mit Wasser nachgewaschen. Man erhält 1,28 g Produkt.

1H-NMR (CDCl3): δ =1,38 (9H); 4,20-4,40 (6H); 7,72 (1H) ppm.

Intermediat INTT4)

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

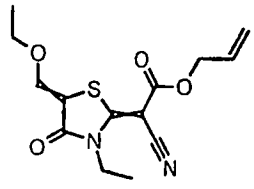


Zu einer Suspension von 12,8 g Natriumhydrid (60 %ig) in 200 ml Dimethylformamid wird bei 0°C eine Lösung von 37,6 mL Cyanessigsäuereallylester in 60 ml Dimethylformamid addiert. Man rührt 10 Minuten bei 0°C nach und addiert dann eine Lösung von 28,0 mL Ethylisothiocyanat in 60 ml Dimethylformamid. Anschließend 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 (CDCl3): δ = 1,23 (3H); 4,11 (2H); 4,71 (2H); 5,25 (1H); 5,37 (1H); 5,90-6,04 (1H) ppm.

Intermediat INTT5)

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

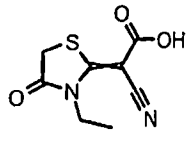


Analog zu Intermediat INTT3) werden aus 12,8 g der unter Intermediat INTT4) beschriebenen Verbindung, 20,9 ml Triethylorthoformiat und 29,4 ml Essigsäureanhydrid 14,8 g Produkt erhalten.

1H-NMR (CDCl3): 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.

Intermediat INTT6)

Cyano-[3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid

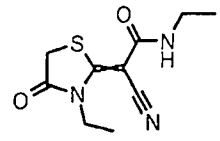


5,04 g der unter Intermediat INTT4) beschriebenen Verbindung werden in 300 ml Tetrahydrofuran gelöst. Es werden 3,42 g 1,3-Dimethylbarbitursäure und 1,17 g Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium zugegeben. Es wird 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und die Reaktionsmischung wird am Rotationsverdampfer bis zur Trockene eingeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung eingesetzt.

1H-NMR (DMSO-d6, ausgewählte Signale) δ = 1,21 (t, 3H); 3,89 (s, 2H); 4,10 (q, 2H); 13,24 (s,b, 1H) ppm.

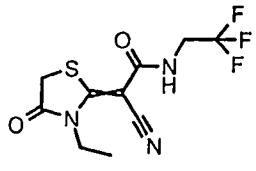
Intermediat INTT7)

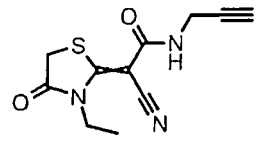
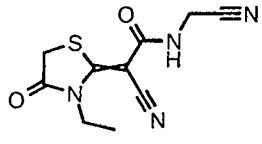
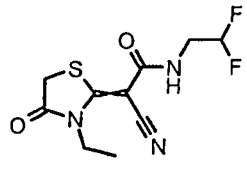
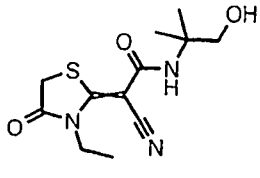
2-Cyano-N-ethyl-2-[3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide

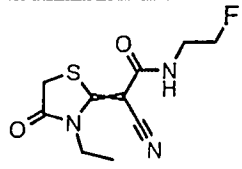


Ca. 4,15 g der unter Intermediat INTT6) beschriebenen Verbindung (Rohprodukt, das aus 2,5 g der unter Intermediat INTT4) beschriebenen Verbindung erhalten wurde) werden in 100 ml Dimethylformamid gelöst. Es werden 3,34 g Natriumhydrogencarbonat, 6,0 mL einer Lösung von Ethylamin in Tetrahydrofuran (c= 2,0 M) und 3,88 g TBTU zugegeben. Es wird 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Wasser versetzt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Lösung wird mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Nach Reinigung durch Umkristallisieren aus Ethanol werden 1,47 g der Titelverbindung erhalten.
1H-NMR (DMSO-d6): δ =1,05 (t, 3H); 1,21 (t, 3H); 3,18 (pentuplett, 2H); 3,70 (s, 2H); 4,10 (q, 2H); 7,81 (t, 1H) ppm.

Die nachfolgenden Verbindungen werden analog der oben beschriebenen Verfahren hergestellt.

Beispiel Nr.	Struktur und Name	^{1}H-NMR	Mol. Gewicht	Edukt / Synthese analog
INTT8	 2-Cyano-2-[3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert): δ = 1,22 (t, 3H); 3,84 (s, 2H); 3,95 (m, 2H); 4,11 (q, 2H); 8,33 (t, 1H) ppm.	293.27	INTT6 / INTT7

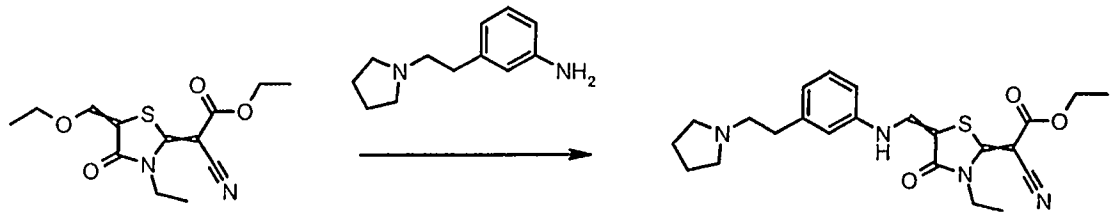
	acetamide			
INTT9	 2-Cyano-2-[3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-prop-2-ynyl-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert): δ = 1,21 (t, 3H); 3,07 (m, 1H); 3,83 (s, 2H); 3,90 (m, 2H); 4,10 (q, 2H); 8,22 (t, 1H) ppm.	249.29	INTT6 / INTT7
INTT10	 2-Cyano-N-cyanomethyl-2-[3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert): δ = 1,21 (t, 3H); 3,88 (s, 2H); 4,10 (q, 2H); 4,17 (d, 2H); 8,47 (t, 1H) ppm.	250.28	INTT6 / INTT7
INTT11	 2-Cyano-N-(2,2-difluoro-ethyl)-2-[3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert): δ = 1.17 (t, 3H); 3.03 (m, 2H); 3.78 (s, 2H); 4.07 (q, 2H); 6.02 (m, 1H); 8.01 (m, 1H) ppm.	275.27 / 276	INTT6 / INTT7
INTT12		($CDCl_3$): δ = 1,32 (t, 3H); 1.36 (s, 6H); 3,60 (s, 2H);	283.35 / 284	INTT6 / INTT7

	2-Cyano-2-[3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-(2-hydroxy-1,1-dimethyl-ethyl)-acetamide	3.68 (m, 2H); 4,24 (q, 2H); 6,30 (s, 1H) ppm.		
INTT13	 2-Cyano-2-[3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-(2-fluoro-ethyl)-acetamide	($CDCl_3$): δ = 1,32 (t, 3H); 3,62 (s, 2H); 3.64 (m, 2H); 4,35 (q, 2H); 4.50 (m, 2H); 6,63 (s, 1H) ppm.	257.28 / 258	INTT6 / INTT7

3. Synthese von Ethylester- und Allylester-Intermediaten

Intermediat INTE1

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

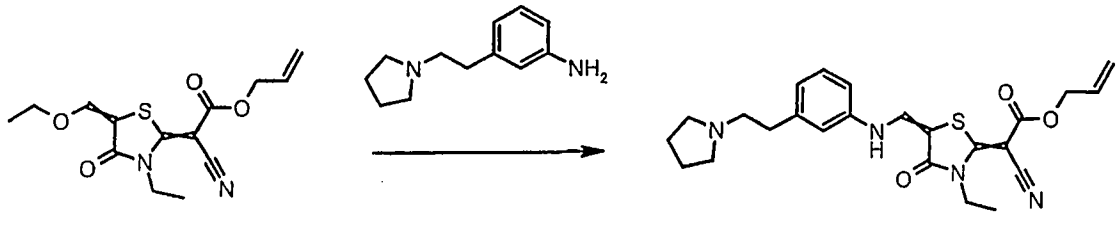


740 mg der unter Intermediat INT3) beschriebenen Verbindung werden in 50 ml Ethanol gelöst. Es werden 1,1 g der unter Intermediat INTT3) beschriebenen Verbindung zugegeben und 5 Stunden unter Rückfluß gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abkondensiert. Nach Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel werden 540 mg der Titelverbindung als pH abhängiges 5-(E/Z)-Isomerengemisch erhalten.

1H-NMR (CDCl3, Hauptisomer): δ = 1,38 (t, 3H); 1,42 (t, 3H); 1,83 (m, 4H); 2,60 (m, 4H); 2,72 (m, 2H); 2,86 (m, 2H); 4,31 (q, 2H); 4,43 (q, 2H); 6,87-6,97 (m, 2H); 7,00 (d, 1H); 7,29 (t, 1H); 7,62 (d, 1H); 10,56 (d, 1H) ppm.

Intermediat INTE2

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



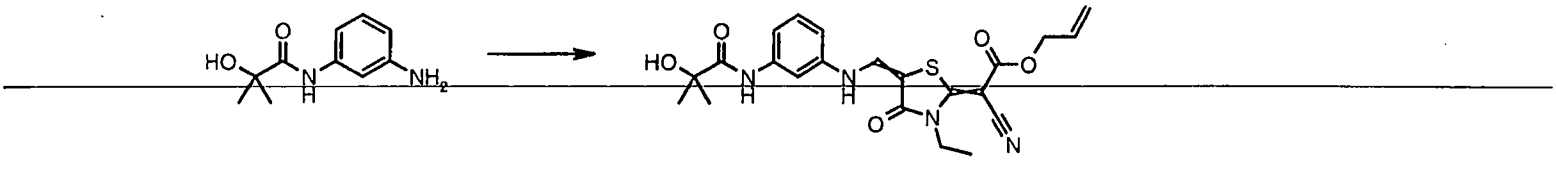
1,35 g der unter Intermediat INT3) beschriebenen Verbindung werden in 400 ml Ethanol gelöst. Es werden 2,19 g der unter Intermediat INTT5) beschriebenen

Verbindung zugegeben und 4 Stunden unter Rückfluß gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abkondensiert. Nach Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel werden 2,2 g der Titelverbindung als pH abhängiges 5-(E/Z)-Isomerengemisch erhalten.

1H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,24 (t, 3H); 1,69 (m, 4H); 2,50 (m, 4H); 2,66 (m, 2H); 2,76 (m, 2H); 4,25 (q, 2H); 4,71 (d, 2H); 5,26 (d, 1H); 5,38 (d, 1H); 5,90-6,08 (m, 1H); 6,96 (d, 1H); 7,12 (d, 1H); 7,22 (s, 1H); 7,26 (t, 1H); 8,22 (s, 1H); 10,53 (s,b, 1H) ppm.

Intermediat INTE3

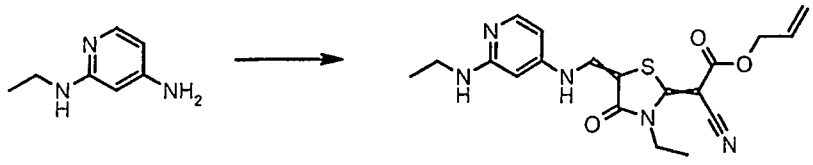
Cyano-[3-ethyl-5-[1-[3-(2-hydroxy-2-methyl-propionylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid allyl ester



1,26 g der unter Intermediat INT6) beschriebenen Verbindung werden in 400 ml Ethanol gelöst. Es werden 2,0 g der unter Intermediat INTT5) beschriebenen Verbindung zugegeben und 6 Stunden unter Rückfluß gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsmischung filtriert und der erhaltene Feststoff aus Ethanol umkristallisiert. Man erhält 1,4 g der Titelverbindung als pH abhängiges 5-(E/Z)-Isomerengemisch. Die bei der Filtration erhaltene Lösung wird am Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand ergibt nach Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel weitere 1,1 g der Titelverbindung als pH abhängiges 5-(E/Z)-Isomerengemisch.
1H-NMR (DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,28 (t, 3H); 1,38 (s, 6H); 4,26 (q, 2H); 4,72 (d, 2H); 5,27 (d, 1H); 5,39 (d, 1H); 5,76 (s, 1H); 5,90-6,08 (m, 1H); 6,99 (d, 1H); 7,27 (t, 1H); 7,46 (d, 1H); 7,89 (s, 1H); 8,16 (s, 1H); 9,67 (s, 1H); 10,63 (s, 1H) ppm.

Intermediat INTE4

Cyano-[3-ethyl-5-[1-(2-ethylamino-pyridin-4-ylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid allyl ester

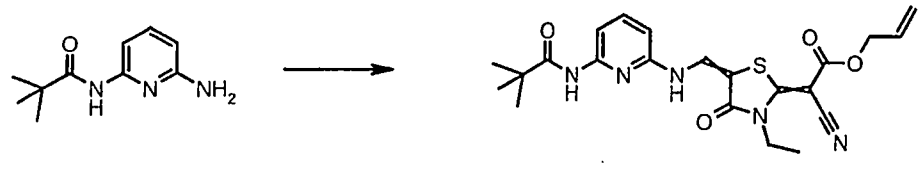


0,94 g der unter Intermediat INT12) beschriebenen Verbindung werden in 50 ml 1-Propanol gelöst. Es werden 1,85 g der unter Intermediat INTT5) beschriebenen Verbindung zugegeben und es wird 4 Stunden unter Rückfluß gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsmischung filtriert. Der erhaltene Feststoff ergibt nach Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel 1,48 g der Titelverbindung als pH abhängiges 5-(E/Z)-Isomerengemisch.

1H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,13 (t, 3H); 1,26 (t, 3H); 3,24 (pentuplett, 2H); 4,25 (q, 2H); 4,72 (d, 1H); 5,28 (d, 1H); 5,39 (d, 1H); 5,90-6,07 (m, 1H); 6,25 (d, 1H); 6,44 (dd, 1H); 6,49 (t, 1H); 7,85 (d, 1H); 8,13 (s, 1H); 10,47 (s, 1H) ppm.

Intermediat INTE5

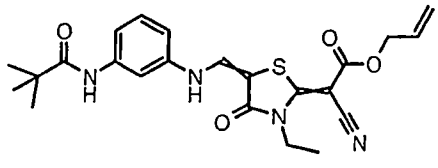
Cyano-[5-[1-[6-(2,2-dimethyl-propionylamino)-pyridin-2-ylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid allyl ester

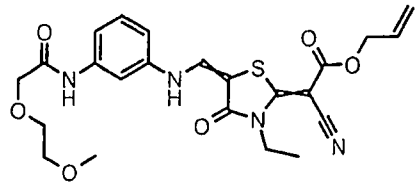
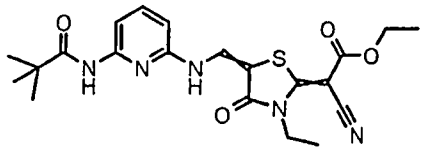


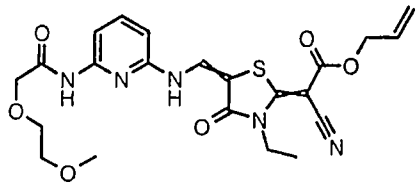
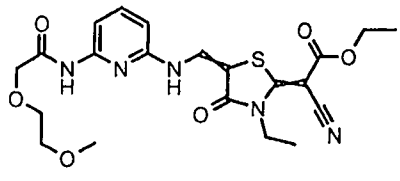
1,35 g der unter Intermediat INT9) beschriebenen Verbindung werden in 50 ml 1-Propanol gelöst. Es werden 2,0 g der unter Intermediat INTT5) beschriebenen Verbindung zugegeben und es wird 3 Stunden unter Rückfluß gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsmischung filtriert und der erhaltene Feststoff aus Ethanol umkristallisiert. Man erhält 2,47 g der Titelverbindung als pH abhängiges 5-(E/Z)-Isomerengemisch.

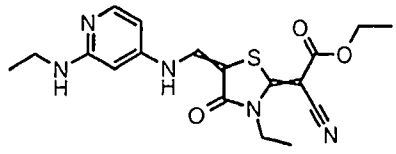
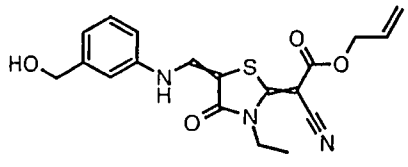
1H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,20-1,31 (m, 12H); 4,27 (q, 2H); 4,72 (d, 2H); 5,28 (d, 2H); 5,39 (d, 2H); 5,91-6,06 (m, 1H); 6,29 (d, 2H); 7,68-7,80 (m, 2H); 8,86 (s, 1H); 9,71 (s, 1H); 10,94 (s, 1H) ppm.

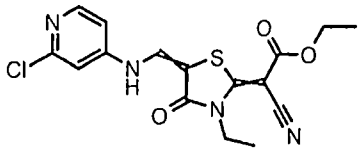
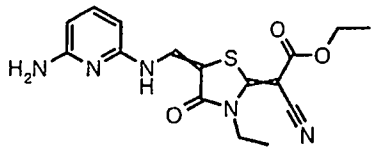
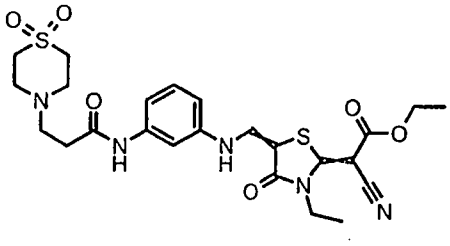
Die nachfolgenden Verbindungen werden analog der oben beschriebenen Verfahren hergestellt.

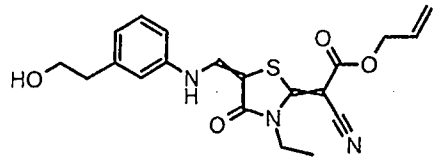
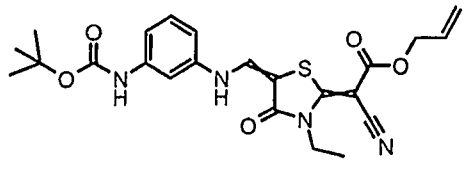
Beipiel Nr.	Struktur und Name	^{1}H-NMR	Mol. Gewicht / MS (ESI) $[M+1]^+$	Edukt / Synthese analog
INTE6	 Cyano-[5-[1-[3-(2,2-dimethyl-propionylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid allyl ester	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,19-1,32 (m, 12H); 4,27 (q, 2H); 4,72 (d, 2H); 5,27 (m, 1H); 5,39 (m, 1H); 5,91-6,07 (m, 1H); 6,99 (d, 1H); 7,28 (t, 1H); 7,39 (d, 1H); 7,78 (s, 1H); 8,13 (d, 1H); 9,28 (s, 1H); 10,67 (d, 1H) ppm.	454.55 / 455	INTT5 / INTE2

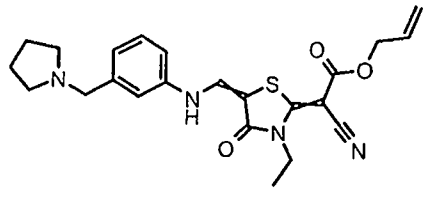
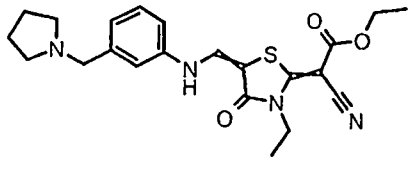
INTE7	 Cyano-[3-ethyl-5-[1-{3-[2-(2-methoxy-ethoxy)-acetylamino]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid allyl ester	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,25 (t, 3H); 3,30 (s, 3H); 3,55 (m, 2H); 3,68 (m, 2H); 4,10 (s, 2H); 4,26 (q, 2H); 4,72 (d, 2H); 5,77 (d, 1H); 5,89 (d, 1H); 5,90-6,07 (m, 1H); 7,03 (m, 1H); 7,24-7,36 (m, 2H); 7,78 (s, 1H); 8,15 (s, 1H); 9,72 (s, 1H); 10,69 (s, 1H) ppm.	486.55 / 487	INTT5 / INTE2
INTE8	 Cyano-[5-[1-[6-(2,2-dimethyl-propionylamino)-pyridin-2-ylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid ethyl ester	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,18-1,32 (m, 15H); 4,16-4,31 (m, 4H); 6,80 (d, 1H); 7,68-7,79 (m, 2H); 8,86 (s, 1H); 9,70 (s, 1H); 10,92 (s, 1H) ppm.	443.53 / 444	INTT3 / INTE1

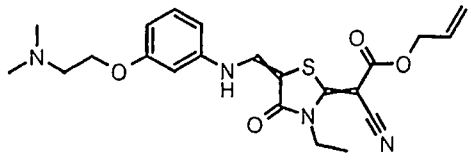
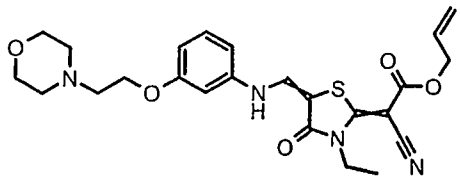
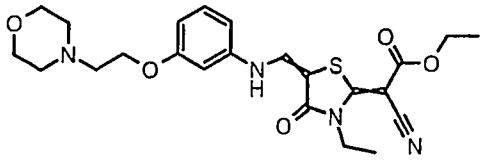
INTE9	 Cyano-[3-ethyl-5-[1-{6-[2-(2-methoxy-ethoxy)-acetylamino]-pyridin-2-ylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid allyl ester	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,26 (t, 3H); 3,33 (s, 3H); 3,52 (m, 2H); 3,70 (m, 2H); 4,26 (q, 2H); 4,71 (d, 1H); 5,27 (d, 1H); 5,39 (d, 1H); 5,92-6,07 (m, 1H); 6,80 (d, 1H); 7,70-7,83 (m, 2H); 8,80 (s, 1H); 9,97 (s, 1H); 11,01 (s, 1H) ppm.	487.53 / 488	INTT5 / INTE2
INTE10	 Cyano-[3-ethyl-5-[1-{6-[2-(2-methoxy-ethoxy)-acetylamino]-pyridin-2-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 = 1,20-1,32 (m, 6H); 3,32 (s, 3H); 3,53 (m, 2H); 3,70 (m, 2H); 4,25 (s, 2H); 4,20-4,31 (m, 4H); 6,82 (d, 1H); 7,71-8,84 (m, 2H); 8,74 (s, 1H); 10,00 (s, 1H); 10,98 (s, 1H) ppm.	475.52 / 476	INTT3 / INTE1

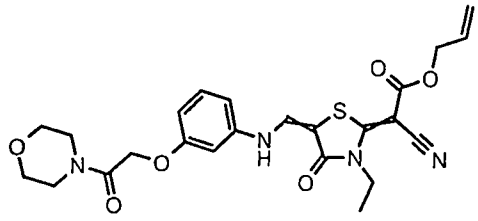
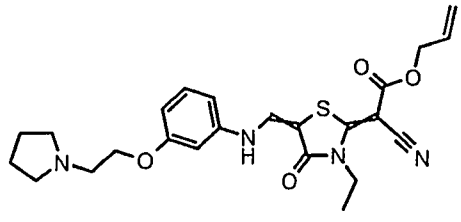
INTE11	 Cyano-[3-ethyl-5-[1-(2-ethylamino-pyridin-4-ylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid ethyl ester	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,12 (t, 3H); 1,19-1,32 (m, 6H); 3,23 (m, 2H); 4,15-4,31 (m, 4H); 6,25 (d, 1H); 6,44 (dd, 1H); 6,49 (t, 1H); 7,35 (d, 1H); 8,11 (s, 1H); 10,46 (s, 1H) ppm.	387.46 / 388	INTT3 / INTE1
INTE12	 Cyano-[3-ethyl-5-[1-(3-hydroxymethyl-phenylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid allyl ester	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,15 (t, 3H); 4,26 (q, 2H); 4,51 (d, 2H); 4,72 (d, 2H); 5,21-5,32 (m, 2H); 5,39 (d, 1H); 5,90-6,08 (m, 1H); 7,04 (d, 1H); 7,18 (d, 1H); 7,25-7,38 (m, 2H); 8,21 (s, 1H); 10,60 (s, 1H) ppm.	385.44 / 386	INTT5 / INTE2

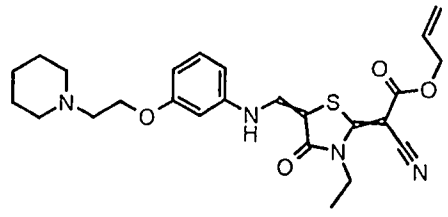
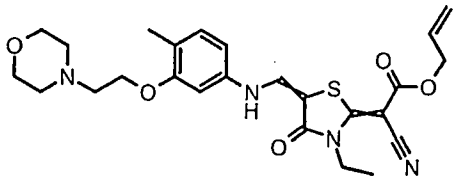
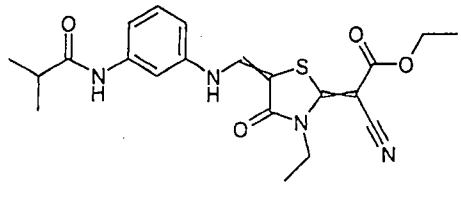
INTE13	 [5-[1-(2-Chloro-pyridin-4-ylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-cyano-acetic acid ethyl ester	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,19-1,32 (m, 6H); 4,19-4,31 (m, 4H); 7,30 (d, 1H); 7,44 (s, 1H); 8,21 (d, 1H); 8,32 (d, 1H); 10,67 (s, 1H) ppm.	378.84 / 379	INTT3 / INTE1
INTE14	 [5-[1-(6-Amino-pyridin-2-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); 4,15-4,31 (m, 4H); 6,09-6,25 (m, 4H); 7,33 (t, 1H); 8,77 (s, 1H); 10,73 (s, 1H) ppm.	359.41 / 360	INTT3 / INTE1
INTE15	 Cyano-[5-[1-{3-[3-(1,1-dioxo-1lambda*6*-thiomorpholin-4-yl)-propionylamino]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid ethyl ester	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,16-1,33 (m, 6H); 2,48 (m, 2H); 2,86 (m, 2H); 2,93 (m, 4H); 3,08 (m, 4H); 4,13-4,30 (m, 4H); 7,00 (d, 1H); 7,19 (d, 1H);	547.65 / 548	INTT3 / INTE1

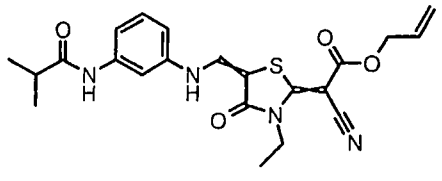
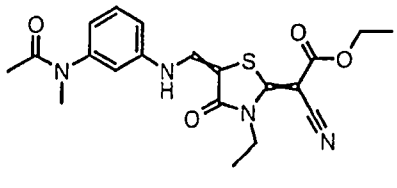
		7,28 (t, 1H); 7,73 (s, 1H); 8,10 (s, 1H); 10,40 (s, 1H); 10,64 (s, 1H) ppm.		
INTE16	 Cyano-[3-ethyl-5-[1-[3-(2-hydroxy-ethyl)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid allyl ester	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,25 (t, 3H); 2,72 (t, 2H); 3,61 (q, 2H); 4,24 (q, 2H); 4,65 (t, 1H); 4,70 (d, 2H); 5,27 (d, 1H); 5,39 (d, 1H); 5,91-6,08 (m, 1H); 6,94 (d, 1H); 7,11 (d, 1H); 7,18 (s, 1H); 7,24 (t, 1H); 8,23 (s, 1H); 10,55 (s, 1H) ppm.	399.47 / 400	INTT5 / INTE2
INTE17	 [5-[1-(3-tert-Butoxycarbonylamino-phenylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-cyano-	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,07 (t, 3H); 1,26 (t, 3H); 4,25 (q, 2H); 4,71 (d, 2H); 5,28 (d, 1H);	470.55 / 471	INTT5 / INTE2

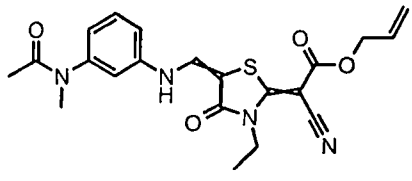
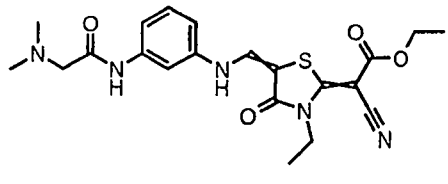
	acetic acid allyl ester	5,39 (d, 1H); 5,91-6,08 (m, 1H); 6,92 (d, 1H); 7,09 (d, 1H); 7,21 (t, 1H); 7,60 (s, 1H); 8,11 (s, 1H); 9,48 (s, 1H); 10,67 (s, 1H) ppm.		
INTE18	 Cyano-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-(3-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid allyl ester	^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) (selected peaks) δ = 1.38 (m, 3H); 1.75 (m, 4H); 2.48 (m, 4H); 3.59 (s, 2H); 4.41 (m, 2H); 4.72 (m, 2H); 5.23 (dd, 1H); 5.39 (dd, 1H); 5.97 (m, 1H); 6.97 (dd, 1H); 7.11 (m, 2H); 7.30 (m, 1H); 7.68 (s, 1H); 10.52 (s, 1H).	MW: 438.55 MS (ESI) $[M+1]^+$: 439	INTT5 / INTE2
INTE19	 Cyano-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-(3-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid ethyl ester	^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) (selected peaks) δ = 1.38 (m, 6H); 1.80 (m, 4H); 2.51 (m, 4H); 3.62 (s, 2H); 4.33 (m, 3H); 4.46 (m, 2H); 6.98 (dd, 1H); 7.10 (m, 2H); 7.30 (m, 1H); 7.68 (d, 1H); 10.58 (d, 1H).	MW: 426.54 MS (ESI) $[M+1]^+$: 427	INTT3 / INTE1

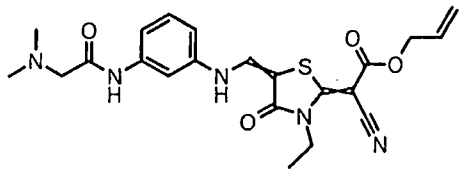
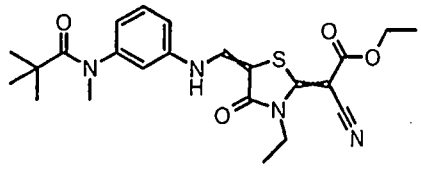
INTE20	 Cyano-[5-[1-[3-(2-dimethylamino-ethoxy)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid allyl ester	^{1}H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (selected peaks) δ = 1.29 (m, 3H); 2.22 (s, 6H); 2.63 (m, 2H); 4.08 (m, 2H); 4.27 (m, 2H); 4.71 (d, 2H); 5.28 (dd, 1H); 5.39 (dd, 1H); 6.00 (m, 1H); 6.67 (dd, 1H); 6.91 (m, 1H); 7.24 (m, 1H); 8.22 (s, 1H); 10.48 (s, 1H).	MW: 442.54 MS (ESI) $[M+1]^+$: 443	INTT5 / INTE2
INTE21	 Cyano-[3-ethyl-5-[1-[3-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid allyl ester	^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) (selected peaks) δ = 1.21 (m, 3H); 2.67 (m, 2H); 3.58 (m, 4H); 4.09 (m, 2H); 4.21 (m, 2H); 4.70 (d, 2H); 5.28 (dd, 1H); 5.40 (dd, 1H); 6.00 (m, 1H); 6.65 (dd, 1H); 6.86 (m, 2H); 7.21 (m, 1H); 8.16 (s, 1H); 10.39 (s, 1H).	MW: 484.57 MS (ESI) $[M+1]^+$: 485	INTT5 / INTE2
INTE22	 Cyano-[3-ethyl-5-[1-[3-(2-	^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) (selected peaks) δ = 1.36 (m, 6H); 2.59 (m, 4H); 2.81 (m, 2H);	MW: 472.56 MS (ESI)	INTT3 / INTE1

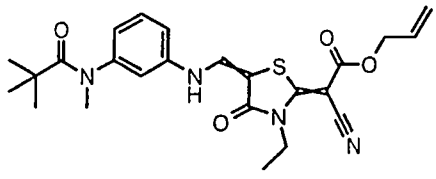
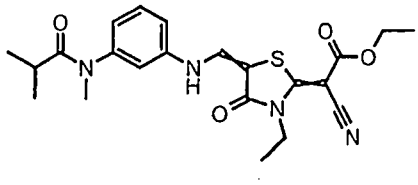
	morpholin-4-yl-ethoxy)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid ethyl ester	3.73 (m, 4H); 4.11 (m, 2H); 4.30 (m, 2H); 4.42 (m, 2H); 6.65 (m, 3H); 7.23 (m, 1H); 7.58 (d, 1H); 10.50 (d, 1H).	$[M+1]^+$: 473	
INTE23	 Cyano-[3-ethyl-5-[1-[3-(2-morpholin-4-yl-2-oxo-ethoxy)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid allyl ester	^{1}H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (selected peaks) δ = 1.29 (m, 3H); 3.36 (s, 2H); 3.62 (m, 4H); 4.28 (m, 2H); 4.71 (d, 2H); 4.87 (m, 2H); 5.29 (dd, 1H); 5.40 (dd, 1H); 6.01 (m, 1H); 6.68 (dd, 1H); 6.92 (m, 2H); 7.28 (m, 1H); 8.20 (d, 1H); 10.49 (d, 1H).	MW: 498.56 MS (ESI) $[M+1]^+$: 499	INTT5 / INTE2
INTE24	 Cyano-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-[3-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid allyl ester	^{1}H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (selected peaks) δ = 1.23 (m, 3H); 1.69 (m, 4H); 2.80 (m, 2H); 4.08 (m, 2H); 4.26 (m, 2H); 4.71 (d, 2H); 5.28 (dd, 1H); 5.40 (dd, 1H); 6.00 (m, 1H); 6.68 (dd, 1H); 6.90 (m, 2H); 7.27 (m, 1H); 8.27 (s, 1H);	MW: 468.58 MS (ESI) $[M+1]^+$: 469	INTT5 / INTE2

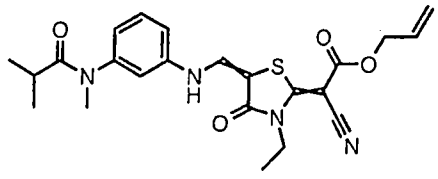
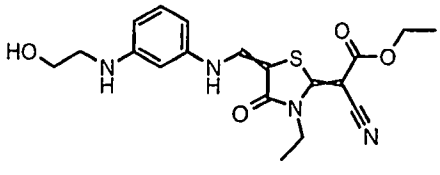
		10.48 (s, 1H).		
INTE25	 Cyano-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-[3-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid allyl ester	^{1}H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (selected peaks) δ = 1.25 (m, 3H); 1.39 (m, 2H); 1.49 (m, 4H); 2.63 (m, 2H); 4.10 (m, 2H); 4.25 (m, 2H); 4.72 (d, 2H); 5.28 (dd, 1H); 5.39 (dd, 1H); 5.98 (m, 1H); 6.65 (dd, 1H); 6.90 (m, 2H); 7.25 (m, 1H); 8.27 (s, 1H); 10.43 (s, 1H).	MW: 482.60 MS (ESI) $[M+1]^+$: 483	INTT5 / INTE2
INTE26	 Cyano-[3-ethyl-5-[1-[4-methyl-3-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid allyl ester	^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) (selected peaks) δ = 1.40 (m, 3H); 2.19 (s, 3H); 2.68 (m, 4H); 2.89 (m, 2H); 3.75 (m, 4H); 4.13 (m, 2H); 4.42 (m, 2H); 4.73 (m, 2H); 5.28 (dd, 1H); 5.41 (dd, 1H); 5.99 (m, 1H); 6.55 (m, 2H); 7.11 (m, 2H); 8.10 (d, 1H).	MW: 498.61 MS (ESI) $[M+1]^+$: 499	INTT5 / INTE2
INTE27		(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ =	428,51 / 429	INTT3 / INTE1

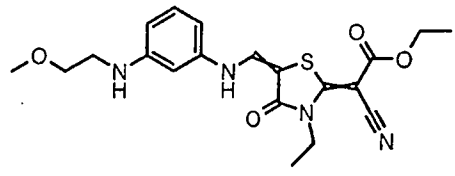
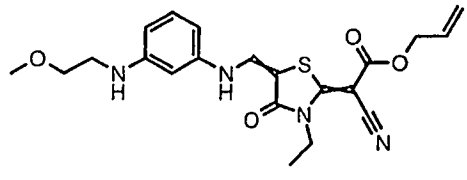
	Cyano-{3-ethyl-5-[1-(3-isobutyryl-amino-phenylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene}-acetic acid ethyl ester	1.10 (d, 6H); 1.21-1.28 (m, 6H); 2.58 (m, 1H); 4.19-4.25 (m, 4H); 6.93 (d, 1H); 7.17-7.25 (m, 2H); 7.72 (s, 1H); 8.06 (1H); 9.87 (s, 1H); 10.58 (1H) ppm.		
INTE28	 Cyano-{3-ethyl-5-[1-(3-isobutyryl-amino-phenylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene}-acetic acid allyl ester	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.10 (d, 6H); 1.24 (t, 3H); 2.58 (m, 1H); 4.23 (q, 2H); 4.27 (d, 2H); 5.23-5.26 (m,1H); 5.34-5.39 (m, 1H); 5.92-6.01 (m, 1H); 6.95 (d, 1H); 7.19-7.26 (m, 2H); 7.74 (s, 1H); 8.09 (1H); 9.88 (s, 1H); 10.62 (1H) ppm.	440,53 / 441	INTT5 / INTE2
INTE29	 {5-[1-[3-(Acetyl-methyl-amino)-	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.21-1.27 (2t, 6H);	414,49 / 415	INTT3 / INTE1

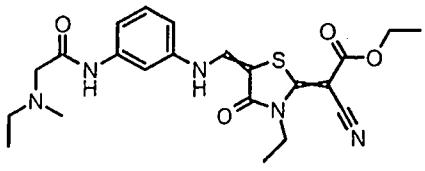
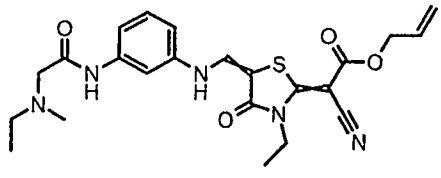
	phenyl-amino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene}-cyanoacetic acid ethyl ester	1.80 (3H); 3.15 (3H); 4.19-4.25 (m, 4H); 7.01 (d, 1H); 7.24-7.26 (m, 1H); 7.35-7.39 (m, 2H); 8.25 (d, 1H); 10.51 (1H) ppm.		
INTE30	 {5-[1-[3-(Acetyl-methyl-amino)-phenyl-amino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene}-cyano-acetic acid allyl ester	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.24 (t, 3H); 1.80 (3H); 3.15 (3H); 4.24 (q, 2H); 4.69-4.71 (m, 2H); 5.24-5.27 (m, 1H); 5.34-5.39 (m, 1H); 5.92-6.02 (m, 1H); 7.02 (d, 1H); 7.25-7.27 (m, 1H); 7.36-7.40 (m, 2H); 8.27 (1H); 10.51 (1H) ppm.	426,50 / 427	INTT5 / INTE2
INTE31	 Cyano-{5-[1-[3-(2-dimethylamino-acetyl-amino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.24 (t, 3H); 1.26 (t, 3H); 2.28 (s, 6H); 3.07 (s, 2H);	443,53 / 444	INTT3 / INTE1

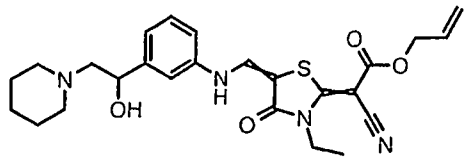
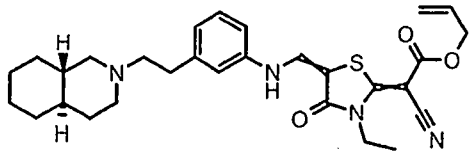
	(2-(E oder Z))-ylidene}-acetic acid ethyl ester	4.18-4.25 (m, 4H); 6.94-6.97 (m, 1H); 7.23 (t, 1H); 7.29-7.32 (m, 1H); 7.77 (1H); 8.09 (s, 1H); 9.76 (s, 1H); 10.58 (1H) ppm.		
INTE32	 Cyano-{5-[1-[3-(2-dimethylamino-acetyl-amino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene}-acetic acid allyl ester	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.24 (t, 3H); 2.28 (s, 6H); 3.08 (s, 2H); 4.24 (q, 2H); 4.69-4.71 (m, 2H); 5.23-5.27 (2q, 2H); 5.92-6.02 (m, 1H); 6.96-6.99 (m, 1H); 7.24 (t, 1H); 7.30-7.33 (m, 1H); 7.79 (1H); 8.12 (s, 1H); 9.78 (s, 1H); 10.62 (1H) ppm.	455,54 / 456	INTT5 / INTE2
INTE33	 Cyano-[5-[1-{3-[(2,2-dimethyl-propionyl)-methyl-amino]-phenylamino}-meth-(E/Z)-	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.00 (s, 9H); 1.24 (t, 3H); 1.26 (t, 3H);	456,57 / 457	INTT3 / INTE1

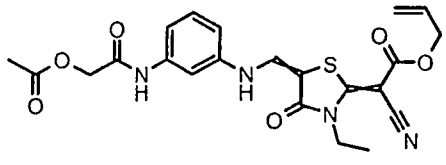
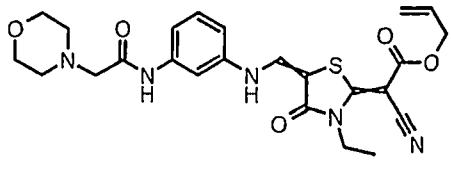
	ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid ethyl ester	3.10 (s, 3H); 4.19-4.26 (m, 4H); 6.99-7.01 (m, 1H); 7.28-7.39 (m, 3H); 8.23 (s, 1H); 10.49 (s, 1H) ppm.		
INTE34	 Cyano-[5-[1-{3-[(2,2-dimethyl-propionyl)-methyl-amino]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid allyl ester	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.00 (s, 9H); 1.25 (t, 3H); 3.10 (s, 3H); 4.23 (q, 2H); 4.68-4.70 (m, 2H); 5.22-5.26 (m, 1H); 5.33-5.39 (m, 1H); 5.91-6.00 (m, 1H); 6.98-7.00 (m, 1H); 7.28-7.38 (m, 3H); 8.23 (1H); 10.49 (1H) ppm.	468,58 / 467	INTT5 / INTE2
INTE35	 Cyano-{3-ethyl-5-[1-[3-(isobutyryl-methyl-amino)-phenylamino]-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 = 0.93 (d, 6H); 1.22-1.28 (m,6H); 2.47 (m, 1H); 3.14 (s, 3H); 4.20-4.26 (m, 4H); 7.00-7.02 (m, 1H); 7.29-7.42 (m, 3H);	442,54 / 443	INTT3 / INTE1

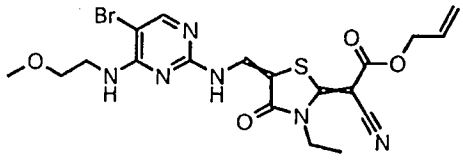
		8.25 (s, 1H); 10.51 (s, 1H) ppm.		
INTE36	 Cyano-{3-ethyl-5-[1-[3-(isobutyryl-methyl-amino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene}-acetic acid allyl ester	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 0.93 (d, 6H); 1.25 (t, 3H); 2.47 (m, 1H); 3.14 (s, 3H); 4.25 (q, 2H); 4.71 (d, 2H); 5.24-5.27 (m, 1H); 5.35-5.40 (m, 1H); 5.93-6.02 (m, 1H); 7.02 (d, 1H); 7.29-7.43 (m, 3H); 8.27 (s, 1H); 10.54 (s, 1H) ppm.	454,55 / 455	INTT5 / INTE2
INTE37	 Cyano-{3-ethyl-5-[1-[3-(2-hydroxy-ethyl-amino)-phenylamino]-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 = 1.21-1.28 (m, 6H); 3.09 (q, 2H); 3.54 (q, 2H); 4.19-4.26 (m, 4H); 4.70 (t, 1H); 5.75 (t, 1H); 6.32-6.35 (m, 1H); 6.43-6.49 (m,2H); 7.02 (t,1H); 8.10 (1H);	402,48 / 403	INTT3 / INTE1

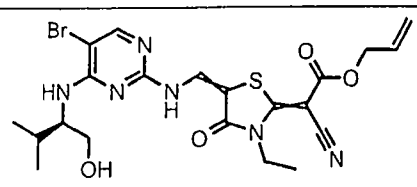
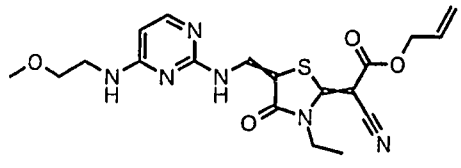
		10.39 (H) ppm.		
INTE38	 Cyano-{3-ethyl-5-[1-[3-(2-methoxy-ethylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene}-acetic acid ethyl ester	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.21-1.28 (m, 6H); 3.19 (q, 2H); 3.28 (s, 3H); 3.48 (t, 2H); 4.19-4.26 (m, 4H); 5.80 (t, 1H); 6.33-6.36 (dd, 1H); 6.44-6.49 (dd, 1H); 6.51 (m, 1H); 7.02 (t, 1H); 8.09-8.11 (m, 1H); 10.39 (1H) ppm.	416,50 / 417	INTT3 / INTE2
INTE39	 Cyano-{3-ethyl-5-[1-[3-(2-methoxy-ethylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene}-acetic acid allyl ester	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.24 (t, 3H); 3.19 (q, 2H); 3.28 (s, 3H); 3.47 (t, 2H); 4.23 (q,2H); 4.68-4.70 (m, 2H); 5.23-5.26 (m, 1H); 5.34-5.39 (m, 1H); 5.80 (t,1H); 5.92-6.01 (m, 1H); 6.32-6.35 (dd , 1H); 6.43-6.45 (dd, 1H);	428,51 / 429	INTT5 / INTE2

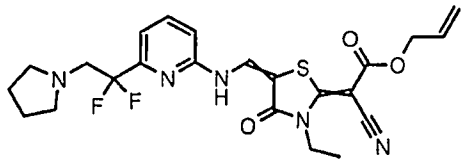
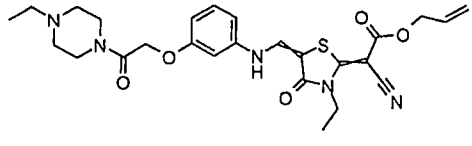
		6.49-6.51 (m, 1H); 7.01 (t, 1H); 8.10 (1H); 10.39 (1H) ppm.		
INTE40	 Cyano-[3-ethyl-5-[1-{3-[2-(ethyl-methyl-amino)-acetylamino]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid ethyl ester	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.04 (t, 3H); 1.22-1.28 (m, 6H); 2.28 (s, 3H); 3.12 (s, 3H); 4.20-4.26 (m, 4H); 6.97-6.99 (m, 1H); 7.24-7.34 (m, 2H); 7.78 (s, 1H); 8.13 (s, 1H); 8.73 (s, 1H); 10.61 (s, 1H) ppm.	457,56 / 458	INTT3 / INTE1
INTE41	 Cyano-[3-ethyl-5-[1-{3-[2-(ethyl-methyl-amino)-acetylamino]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid allyl ester	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.04 (t, 3H); 1.24 (t, 3H); 2.28 (s, 3H); 3.12 (s, 3H); 4.24 (q, 2H); 4.69-4.71 (m, 2H); 5.24-5.27 (m, 1H); 5.35-5.40 (m, 1H); 5.92-6.02 (m, 1H); 6.97-6.99 (m, 1H);	469,57 / 470	INTT5 / INTE2

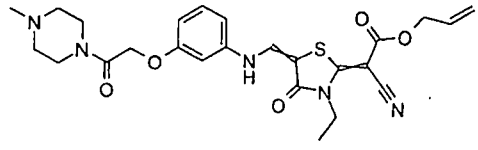
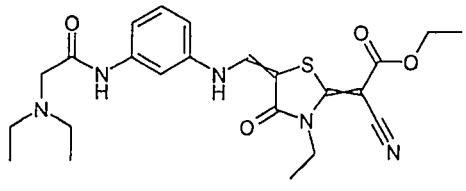
		7.23-7.33 (m, 2H); 7.78 (1H); 8.13 (1H); 9.73 (s, 1H); 10.62 (s, 1H) ppm.		
INTE42	 Cyano-[3-ethyl-5-[1-[3-(1-hydroxy-2-piperidin-1-yl-ethyl)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid allyl ester	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.20 (t, 3H); 1.26-1.54 (m, 6H); 2.22-2.44 (m, 6H); 4.21 (q, 2H); 4.58-4.74 (m, 3H); 4.92 (s,b, 1H); 5.22 (d, 1H); 5.33 (d, 1H); 5.84-6.04 (m, 1H); 6.91-7.11 (m, 2H); 7.13-7.33 (m, 2H); 8.20 (s, 1H); 10.56 (s,b, 1H) ppm.		INTT4 + INT54 / 5
INTE43	 Cyano-[3-ethyl-5-[1-{3-[(4aR,8aS)-2-(octahydro-isoquinolin-2-yl)-ethyl]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid allyl	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 0.72-1.28 (m, 10H); 1.40-1.69 (m, 6H); 1.90 (t, 1H); 2.37-2.50 (m, 2H); 2.62-2.72 (m, 2H); 2.76 (d, 2H); 2.90 (d, 2H);		INTT5 + INT57 / INTE2

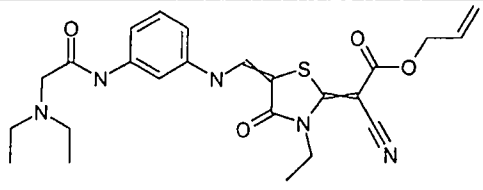
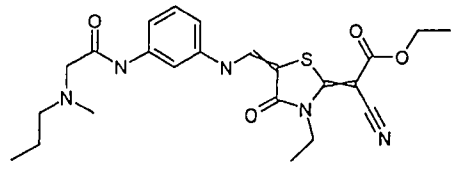
	ester	4.21 (q, 2H); 4.67 (d, 2H); 5.22 (d, 1H); 5.34 (d, 1H); 5.88-6.01 (m, 1H); 6.91 (d, 1H); 7.08 (d, 1H); 7.15-7.26 (m, 2H); 8.19 (s, 1H); 10.49 (s,b, 1H) ppm.		
INTE44	 [5-[1-[3-(2-Acetoxy-acetylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-cyano-acetic acid allyl ester	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.20 (t, 3H); 2.09 (s, 3H); 4.21 (q, 2H); 4.56-4.73 (m, 4H); 5.16-5.44 (dd, 1H); 5.83-6.06 (m, 1H); 6.98 (d, 1H); 7.16 (d, 1H); 7.25 (t, 1H); 7.64 (s, 1H); 8.09 (s, 1H); 10.11 (s, 1H); 10.63 (s, 1H) ppm.		INTT5 + INT27 / INTE2
INTE45	 Cyano-[3-ethyl-5-[1-[3-(2-	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.21 (t, 3H); 2.41-2.58 (m, 4H);		INTT5 + INT24 / INTE2

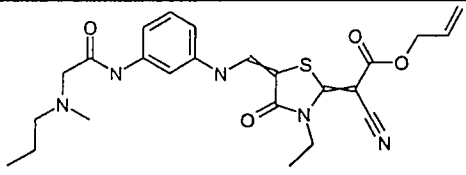
	morpholin-4-yl-acetylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid allyl ester	3.10 (s, 2H); 3.55-3.68 (m, 4H); 4.22 (q, 2H); 4.68 (d, 2H); 5.22 (dd, 1H); 5.35 (dd, 1H); 5.88-6.05 (m, 1H); 6.91-7.02 (m, 1H); 7.20-7.34 (m, 2H); 7.71 (s, 1H); 8.12 (s, 1H); 9.78 (s, 1H); 10.61 (s,b, 1H) ppm.		
INTE46	 [5-[1-[5-Bromo-4-(2-methoxy-ethylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-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 = 1.20 (t, 3H); 3.25 (s, 3H); 3.42-3.65 (m, 4H); 4.20 (q, 2H); 4.69 (d, 2H); 5.22 (d, 1H); 5.34 (d, 1H); 5.87-6.03 (m, 1H); 7.29 (t, 1H); 8.13 (s, 1H); 8.57 (s, 1H); 11.18 (s, 1H) ppm.		INTT5 + INT64 / INTE2

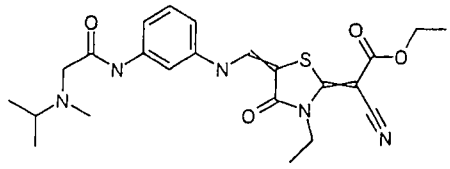
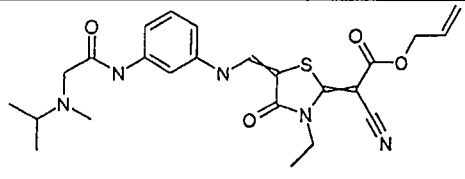
INTE47	 [5-[1-[5-Bromo-4-((R)-1-hydroxymethyl-2-methyl-propylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-cyano-acetic acid allyl ester	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 0.84 (d, 3H); 0.90 (d, 3H); 1.20 (t, 3H); 1.89-2.01 (m, 1H); 3.49-3.63 (m, 2H); 4.01 (m, 1H); 4.20 (q, 2H); 4.68 (d, 2H); 4.72 (t, 1H); 5.22 (d, 1H); 5.34 (d, 1H); 5.88-6.01 (m, 1H); 6.40 (s,b, 1H); 8.11 (s, 1H); 8.69 (s,b, 1H); 11.13 (s, 1H) ppm.		INTT5 + INT67 / INTE4
INTE48	 Cyano-[3-ethyl-5-[1-[4-(2-methoxy-ethylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid allyl ester	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.20 (t, 3H); 3.26 (s, 3H); 3.48 (b, 4H); 4.20 (q, 2H); 4.69 (d, 2H); 5.22 (d, 1H); 5.33 (d, 1H); 5.87-6.03 (m, 1H); 6.19 (d, 1H); 7.70 (s,b, 1H);		INTT5 + INT65 / INTE4

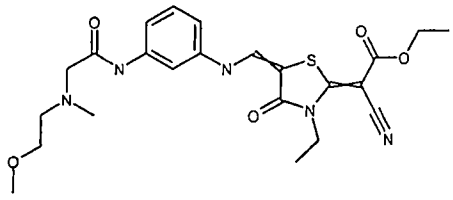
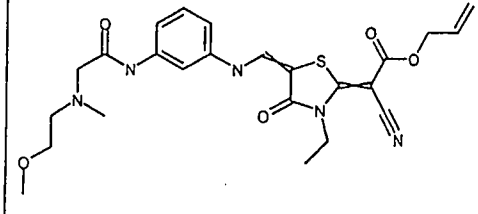
		7.81 (s,b, 1H); 8.69 (s, 1H); 11.08 (s,b, 1H) ppm.		
INTE49	 Cyano-[5-[1-[6-(1,1-difluoro-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-pyridin-2-ylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid allyl ester	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.22 (t, 3H); 1.57 (b, 4H); 2.50 (b, 4H); 3.18-3.36 (m, 2H); 4.21 (q, 2H); 4.69 (d, 2H); 5.23 (m, 1H); 5.35 (m, 1H); 5.84-6.06 (m, 1H); 7.16 (d, 1H); 7.32 (d, 1H); 7.87 (t, 1H); 8.67 (s, 1H); 11.11 (s, 1H) ppm.		INTT5 + INT75 / INTE4
INTE50	 Cyano-[3-ethyl-5-[1-{3-[2-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethoxy]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid allyl ester	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 0.99 (t, 3H); 1.20 (t, 3H); 2.32 (m, 6H); 3.41 (m, 4H); 4.23 (m, 2H); 4.69 (m, 2H); 4.82 (s, 2H); 5.21 (d, 1H);	525,63 / 526	INTE78 / INTE79

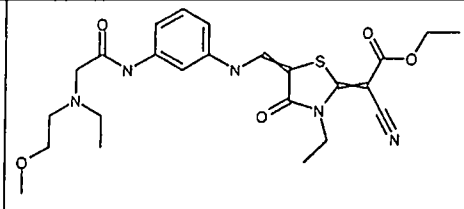
		5.32 (d, 1H); 5.97 (m, 1H); 6.62 (dd, 1H); 6.86 (s, 1H); 6.89 (d, 1H); 7.21 (t, 1H); 8.18 (s, 1H); 10.47 (s, 1H) ppm.		
INTE51	 Cyano-[3-ethyl-5-[1-{3-[2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethoxy]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid allyl ester	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.27 (m, 3H); 2.20 (s, 3H); 2.29 (m, 2H); 2.38 (m, 2H); 3.48 (m, 4H); 4.28 (m, 2H); 4.71 (m, 2H); 4.82 (s, 2H); 5.29 (d, 1H); 5.38 (d, 1H); 6.00 (m, 1H); 6.68 (dd, 1H); 6.89 (s, 1H); 6.92 (d, 1H); 7.28 (t, 1H); 8.20 (s, 1H); 10.51 (s, 1H) ppm.	511,60 / 512	INTE78 / INTE79
INTE52	 Cyano-[5-[1-[3-(2-diethylamino-	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.02 (t, 6H); 1.24 (t, 3H);	469,57 / 470	INTT3 / INTE1

	acetylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid ethyl ester	1.26 (t, 3H) ; 2.61 (q, 4H); 3.16 (s, 2H); 4.22 (q, 2H); 6.99-7.01 (m, 1H); 7.24-7.34 (m, 2H); 7.77 (1H); 8.14 (1H); 9.71 (s, 1H); 10.60 (s, 1H) ppm.		
INTE53	 Cyano-[5-[1-[3-(2-diethylamino-acetylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid allyl ester	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.02 (t, 6H); 1.24 (t, 6H); 2.60 (q, 4H); 3.16 (s, 2H); 4.24 (q, 2H); 4.71 (m, 2H); 5.24-5.27 (m, 1H); 5.36-5.40 (m, 1H); 5.93-6.02 (m, 1H); 6.99-7.01 (m, 1H); 7.24-7.35 (m, 2H); 7.78 (1H); 8.16 (1H); 9.72 (s, 1H); 10.64 (s, 1H) ppm.	483,59 / 484	INTT5 / INTE2
INTE54	 Cyano-[3-ethyl-5-[1-{3-[2-	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 0.87 (t, 3H); 1.22-1.28 (m, 6H);	471,58 / 472	INTT3 / INTE1

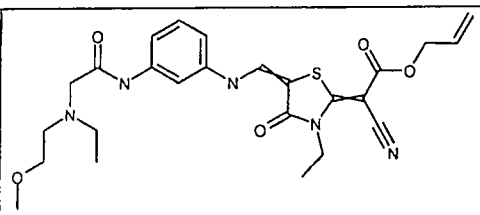
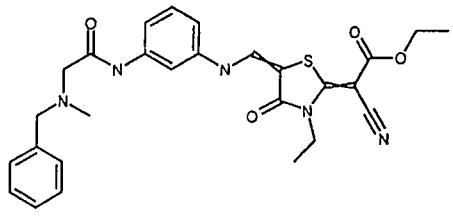
	(methyl-propyl-amino)-acetyl-amino]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid ethyl ester	1.45-1.50 (m, 2H); 2.29 (s, 3H) ; 2.40 (t, 2H); 3.12 (s, 2H); 4.19-4.26 (m, 4H); 6.90-6.99 (m, 1H); 7.24-7.30 (m, 2H); 7.77 (1H); 8.12 (1H); 9.69 (s, 1H); 10.61 (s, 1H) ppm.		
INTE55	 Cyano-[3-ethyl-5-[1-{3-[2-(methyl-propyl-amino)-acetyl-amino]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid allyl ester	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 0.88 (t, 3H); 1.24 (t, 3H); 1.43-1.52 (m, 2H); 2.29 (s, 3H) ; 2.40 (t, 2H); 3.13 (s, 2H); 4.24 (q, 2H); 4.71 (m, 2H); 5.24-5.27 (m, 1H); 5.36-5.40 (m, 1H); 5.93-6.02 (m, 1H); 6.99-7.01 (m, 1H); 7.24-7.31 (m, 2H); 7.78 (1H); 8.12-8.15 (1H); 9.72 (s, 1H); 10.63-10.66 (1H) ppm.	483,59 / 484	INTT5 / INTE2

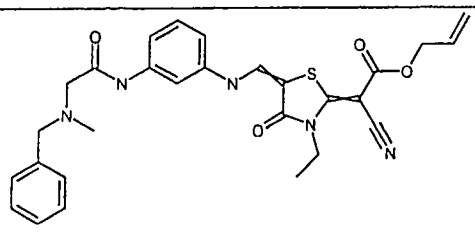
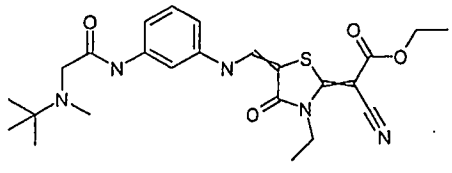
INTE56	 Cyano-[3-ethyl-5-[1-{3-[2-(isopropyl-methyl-amino)-acetyl-amino]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid ethyl ester	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.02 (d, 6H); 1.22-1.28 (m, 6H); 2.25 (s, 3H) ; 2.84-2.91 (m, 1H); 3.10 (s, 2H); 4.19-4.26 (m, 4H); 4.71 (m, 2H); 5.24-5.27 (m, 1H); 5.36-5.40 (m, 1H); 5.93-6.02 (m, 1H); 6.98-7.00 (m, 1H); 7.24-7.36 (m, 2H); 7.77 (1H); 8.14 (1H); 9.70 (s, 1H); 10.61 (s, 1H) ppm.	471,58 / 472	INTT3 / INTE1
INTE57	 Cyano-[3-ethyl-5-[1-{3-[2-(isopropyl-methyl-amino)-acetyl-amino]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid allyl ester	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.02 (d, 6H); 1.24 (t, 3H); 2.25 (s, 3H) ; 2.84-2.91 (m, 1H); 3.10 (s, 2H); 4.23 (q, 2H); 4.71 (m, 2H); 5.24-5.27 (m, 1H); 5.36-5.40 (m, 1H); 5.93-6.02 (m, 1H); 6.98-7.00 (m, 1H);	483,59 / 484	INTT5 / INTE2

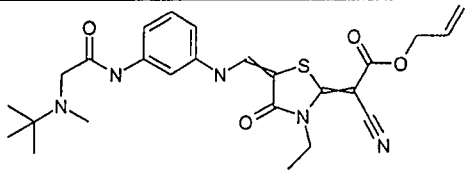
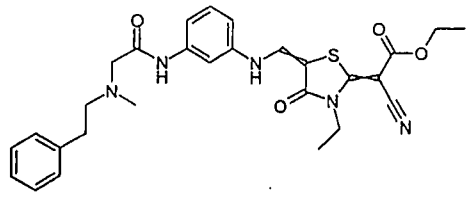
		7.24-7.36 (m, 2H); 7.77 (1H); 8.15 (1H); 9.69 (s, 1H); 10.63 (s, 1H) ppm.		
INTE58	 Cyano-[3-ethyl-5-[1-(3-{2-[(2-methoxy-ethyl)-methyl-amino]-acetylamino}-phenylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid ethyl ester	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.22-1.28 (m, 6H); 1.45-1.50 (m, 2H); 2.36 (s, 3H) ; 2.64 (t, 1H); 3.19 (s, 2H); 3.27 (s, 3H); 3.46 (t, 1H); 4.19-4.26 (m, 4H); 6.98-7.00 (m, 1H); 7.22-7.29 (m, 2H); 7.76 (1H); 8.12 (1H); 9.79 (s, 1H); 10.63 (s, 1H) ppm.	487,58 / 488	INTT3 / INTE1
INTE59	 Cyano-[3-ethyl-5-[1-(3-{2-[(2-methoxy-ethyl)-methyl-amino]-acetylamino}-phenylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid allyl ester	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.24 (t, 3H); 1.45-1.50 (m, 2H); 2.36 (s, 3H) ; 2.64 (t, 1H); 3.18 (s, 2H); 3.27 (s, 3H); 3.46 (t, 1H); 4.24 (q, 2H);	499,59 / 500	INTT5 / INTE2

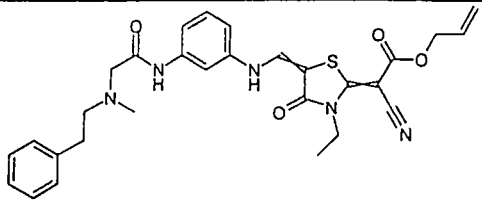
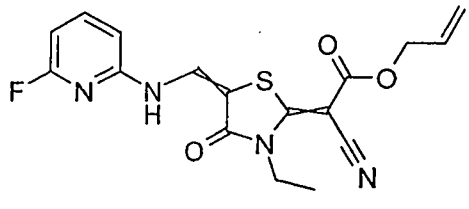
		4.71 (m, 2H); 5.24-5.27 (m, 1H); 5.36-5.40 (m, 1H); 5.93-6.03 (m, 1H); 6.99-7.01 (m, 1H); 7.22-7.30 (m, 2H); 7.77 (1H); 8.13 (1H); 9.79 (s, 1H); 10.65 (s, 1H) ppm.		
INTE60	 Cyano-[3-ethyl-5-[1-(3-{2-[ethyl-(2-methoxy-ethyl)-amino]-acetyl-amino}-phenylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid ethyl ester	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.01 (t, 3H); 1.24 (t, 3H); 1.26 (t, 3H); 2.36 (s, 3H) ; 2.66 (q, 2H); 2.72 (t, 2H); 3.21 (s, 2H); 3.26 (s, 3H); 3.44 (t, 1H); 4.20-4.26 (m, 4H); 7.00-7.02 (m, 1H); 7.21-7.30 (m, 2H); 7.74 (1H); 8.12-8.14 (1H); 9.79 (s, 1H); 10.62-10.64 (1H) ppm.	501,61 / 502	INTT3 / INTE1

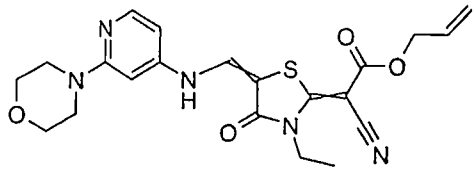
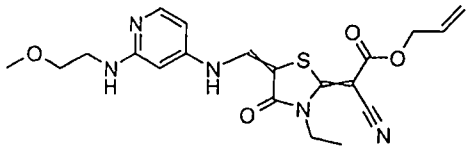
19 L

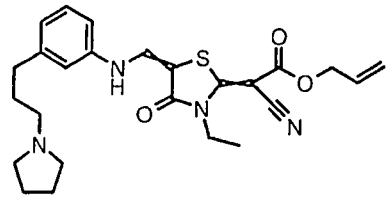
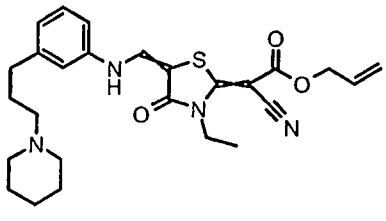
INTE61	 Cyano-[3-ethyl-5-[1-(3-{2-[ethyl-(2-methoxy-ethyl)-amino]-acetyl-amino}-phenylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid allyl ester	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.01 (t, 3H); 1.24 (t, 3H); 2.36 (s, 3H) ; 2.66 (q, 2H); 2.72 (t, 2H); 3.21 (s, 2H); 3.26 (s, 3H); 3.44 (t, 1H); 4.24 (q, 4H); 4.71 (m, 2H); 5.24-5.27 (m, 1H); 5.35-5.40 (m, 1H); 5.93-6.02 (m, 1H); 7.00-7.02 (m, 1H); 7.21-7.32 (m, 2H); 7.75 (1H); 8.13-8.15 (1H); 9.79 (s, 1H); 10.65-10.66 (1H) ppm.	513,62 / 514	INTT5 / INTE2
INTE62	 [5-[1-{3-[2-(Benzyl-methyl-amino)-acetylamino]-phenyl-amino}-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z)-ylidene]-cyano-acetic acid ethyl ester	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.22-1.28 (m, 6H); 1.26 (t, 3H); 2.27 (s, 3H) ; 3.19 (s, 2H); 3.65 (s, 2H); 4.19-4.26 (m, 4H); 6.98-7.00 (m, 1H);	519,63 / 520	INTT3 / INTE1

		7.21-7.40 (m, 7H); 7.78 (1H); 8.12 (1H); 9.81 (s, 1H); 10.63 (1H) ppm.		
INTE63	 [5-[1-{3-[2-(Benzyl-methyl-amino)-acetylamino]-phenyl-amino}-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-cyano-acetic acid allyl ester	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.24 (t, 3H); 2.27 (s, 3H) ; 3.19 (s, 2H); 3.65 (s, 2H); 4.22-4.27 (q, 2H); 4.71 (m, 2H); 5.24-5.27 (m, 1H); 5.35-5.40 (m, 1H); 5.93-6.03 (m, 1H); 6.98-7.00 (m, 1H); 7.21-7.40 (m, 7H); 7.78 (1H); 8.14 (1H); 9.81 (s, 1H); 10.66 (1H) ppm.	531,64 / 532	INTT5 / INTE2
INTE64	 [5-[1-{3-[2-(tert-Butyl-methyl-amino)-acetylamino]-phenyl-amino}-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2 (E oder Z)-ylidene]-cyano-acetic acid ethyl ester	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.09 (s, 9H); 1.22-1.28 (m, 6H); 2.25 (s, 3H) ; 3.11 (s, 2H); 4.19-4.26 (m, 4H); 7.00-7.02 (m, 1H); 7.25-7.37 (m, 2H);	485,61 / 486	INTT3 / INTE1

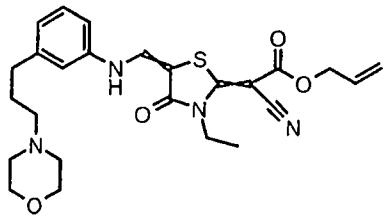
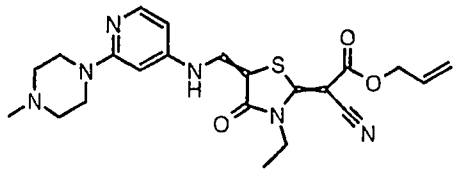
		7.74 (1H); 8.15 (1H); 9.68 (s, 1H); 10.61 (1H) ppm.		
INTE65	 [5-[1-{3-[2-(tert-Butyl-methyl-amino)-acetylamino]-phenyl-amino}-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-cyano-acetic acid allyl ester	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.09 (s, 9H); 1.25, (t, 3H); 2.25 (s, 3H) ; 3.11 (s, 2H); 4.24 (q, 2H); 4.71 (m, 2H); 5.24-5.27 (m, 1H); 5.36-5.40 (m, 1H); 5.93-6.02 (m, 1H); 7.01-7.03 (m, 1H); 7.25-7.37 (m, 2H); 7.75 (1H); 8.16 (1H); 9.69 (s, 1H); 10.64 (1H) ppm.	497,62 / 498	INTT5 / INTE2
INTE66	 Cyano-[3-ethyl-5-[1-{3-[2-(methyl-phenethyl-amino)-acetylamino]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid ethyl ester	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.22-1.28 (m, 6H); 2.37 (s, 3H) ; 2.71-2.81 (m, 4H); 3.20 (s, 2H); 4.19-4.27 (m, 4H); 6.97-6.99 (m, 1H); 7.12-7.30 (m, 7H); 7.64 (1H);	533,65 / 534	INTT3 / INTE1

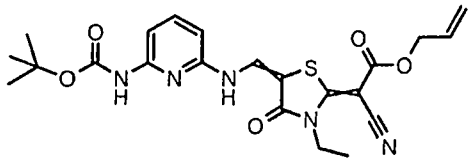
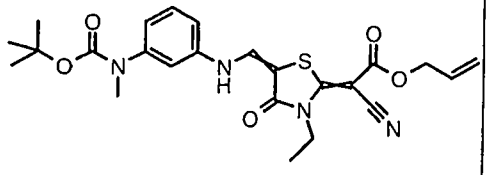
		8.11 (1H); 9.50 (s, 1H); 10.61 (1H) ppm.		
INTE67	 Cyano-[3-ethyl-5-[1-{3-[2-(methyl-phenethyl-amino)-acetylamino]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid allyl ester	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.24 (t, 3H); 2.37 (s, 3H) ; 2.71-2.81 (m, 4H); 3.20 (s, 2H); 4.25 (q, 4H); 4.70 (m, 2H); 5.24-5.27 (m, 1H); 5.35-5.40 (m, 1H); 5.93-6.02 (m, 1H); 6.97-6.99 (m, 1H); 7.12-7.30 (m, 2H); 7.64 (1H); 8.12 (1H); 9.50 (s, 1H); 10.64 (1H) ppm.	545,67 / 546	INTT5 / INTE2
INTE68	 Cyano-[3-ethyl-5-[1-(6-fluoro-pyridin-2-ylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid allyl ester	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.28 (t, 3H); 4.20 (q, 2H); 4.72 (d, 2H); 5.20-5.46 (m, 2H); 5.84-6.05 (m, 1H); 6.77 (d, 1H); 6.98 (d, 1H); 7.90 (q, 1H); 8.49 (d,1H);	374.397 / 375	INTT5 / INTE5

		11.26 (s, 1H) ppm.		
INTE69	 Cyano-[3-ethyl-5-[1-(2-morpholin-4-yl-pyridin-4-ylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid allyl ester	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.24 (t, 3H); 3.40 (m, 4H); 3.68 (m, 4H); 4.20 (q, 2H); 4.64 (d, 2H); 5.14-5.41 (m, 2H); 5.86-6.00 (m, 1H); 6.62 (m, 2H); 7.96(d, 1H); 8.46 (s,1H); 10.42 (s, 1H) ppm.	441.513 / 442	INTT5 + INT122 / INTE5
INTE70	 Cyano-[3-ethyl-5-[1-[2-(2-methoxy-ethylamino)-pyridin-4-ylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid allyl ester	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.40 (t, 3H); 3.38 (s, 3H); 3.42 (m, 2H); 3.56 (m, 2H); 4.4 (q, 2H); 4.78 (d, 2H) 5.24-5.48 (m, 2H); 5.86 (m, 1H); 6.32 (m, 1H); 7.60(d, 1H); 7.76 (d,1H); 8.00 (d,1H); 10.42 (s, 1H) ppm.	429.501 / 430	INTT5 / INTE5

INTE71	 Cyano-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-[3-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid allyl ester	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.18 (t, 3H); 1.67 (m, 4H); 1.72 (m, 2H); 2.42-2.50 (m, 6H); 2.55 (t, 2H); 4.21 (q, 2H); 4.67 (d, 2H); 5.22 (d, 2H); 5.34 (d, 2H); 5.87-6.01 (m, 1H); 6.89 (d, 1H); 7.08 (d, 1H); 7.14 (s, 1H); 7.21 (t, 1H); 8.18 (s, 1H); 10.52 (s, 1H) ppm.		INTT5 / INTE2
INTE72	 Cyano-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-[3-(3-piperidin-1-yl-propyl)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid allyl ester	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.20 (t, 3H); 1.34 (m, 2H); 1.46 (m, 4H); 1.70 (m, 2H); 2.20-2.37 (m, 6H); 2.53 (t, 2H); 4.20 (q, 2H); 4.67 (d, 2H); 5.22 (d, 2H);		INTT5 / INTE2

197

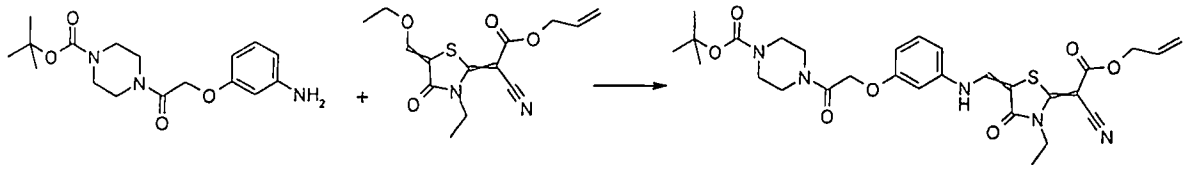
		5.34 (d, 2H); 5.87-6.01 (m, 1H); 6.88 (d, 1H); 7.08 (d, 1H); 7.12 (s, 1H); 7.21 (t, 1H); 8.16 (s, 1H); 10.45 (s, 1H) ppm.		
INTE73	 Cyano-[3-ethyl-5-[1-[3-(3-morpho477lin-4-yl-propyl)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid allyl ester	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.21 (t, 3H); 1.69 (m, 2H); 2.22 (t, 2H); 2.30 (m, 4H); 2.53 (t, 2H); 3.54 (t, 4H); 4.21 (q, 2H); 4.67 (d, 2H); 5.22 (d, 2H); 5.34 (d, 2H); 5.88-6.01 (m, 1H); 6.91 (d, 1H); 7.08 (d, 1H); 7.15 (s, 1H); 7.21 (t, 1H); 8.18 (m, 1H); 10.46 (m, 1H) ppm.		INTT5 / INTE2
INTE74			454.555 / 455	INTT5 + INT124 /

	Cyano-[3-ethyl-5-[1-[2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyridin-4-ylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid allyl ester			INTE5
INTE75	 [5-[1-(6-tert-Butoxycarbonylamino-pyridin-2-ylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-cyano-acetic acid allyl ester		471.539 / 472	INTT5 / INTE2
INTE76	 [5-[1-[3-(tert-Butoxycarbonyl-methyl-amino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-cyano-acetic acid allyl ester		484 / 485	INTT5 / INTE1

Intermediat INTE77

4-[2-(3-{[2-[1-Allyloxycarbonyl-1-cyano-meth-(E oder Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5-(E/Z))-ylidenemethyl]-amino}-phenoxy)-acetyl]-piperazine-1-carboxylic

acid tert-butyl ester

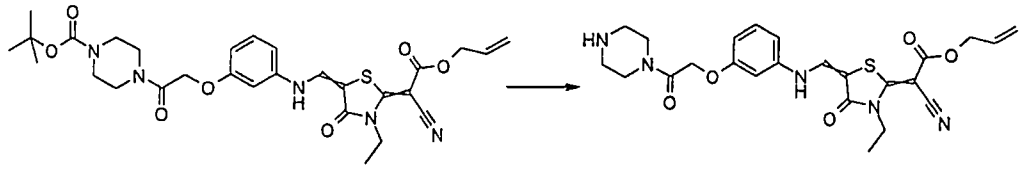


4.8 g der unter **INT77** beschriebenen Verbindung und 4.4 g der unter **INTT5** beschriebenen Verbindung werden in Ethanol (140 ml) gelöst und bei 95°C Badtemperatur unter Argon drei Stunden gerührt. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und mit Ethanol gewaschen. Man erhält die Titelverbindung (5,7 g) in 67% Ausbeute. Das Rohprodukt wird ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ =1.26 (t, 3H); 1.40 (s, 2H); 3.32 (m, 4H); 3.45 (m, 4H); 4.28 (m, 2H); 4.72 (d, 2H); 4.89 (s, 2H); 5.29 (dd, 1H); 5.40 (dd, 1H); 5.99 (m, 1H); 6.68 (dd, 1H); 6.90 (s, 1H); 6.93 (d, 1H); 7.28 (t, 1H); 8.21 (d, 1H); 10.47 (d, 1H) ppm.

Intermediat INTE78

Cyano-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-[3-(2-oxo-2-piperazin-1-yl-ethoxy)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid allyl ester



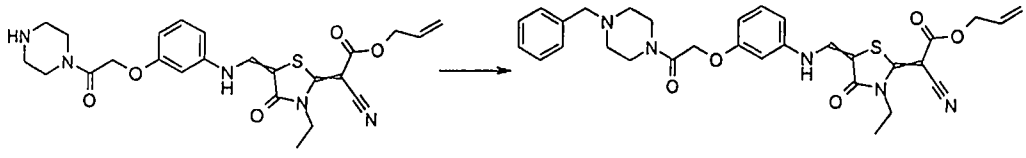
2.99 g der unter **INTE77** beschriebenen Verbindung werden in Dichlormethan (100 ml) gelöst und Trifluoressigsäure (10 ml) bei Raumtemperatur langsam zugegeben. Man rührt 2,5 Stunden unter Argon bei Raumtemperatur und beendet dann die Reaktion durch Zugabe von 10% iger wässriger Natriumcarbonatlösung (ca. 170 ml). Das Reaktionsgemisch wird mit Dichlormethan extrahiert (3 x 100 ml), die vereinigten organischen Phasen mit Natriumchloridlösung gewaschen (1 x 100 ml) und anschließend über Natriumsulfat getrocknet. Nach abdestillieren des Lösungsmittels

am Rotationsverdampfer erhält man die Titelverbindung (2 g) in 80% Ausbeute. Das Produkt wurde ohne weitere Aufreinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.23 (m, 3H); 2.68 (m, 2H); 2.71 (m, 2H); 4.25 (m, 2H); 4.73 (m, 2H); 4.82 (s, 2H); 5.29 (dd, 1H); 5.39 (dd, 1H); 5.99 (m, 1H); 6.64 (dd, 1H); 6.88 (s, 1H); 6.91 (d, 1H); 7.27 (t, 1H); 8.22 (s, 1H) ppm.

Intermediat INTE79

[5-[1-{3-[2-(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethoxy]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-cyano-acetic acid allyl ester



2.9 g der unter **INTE78** beschriebenen Verbindung und 0.92 mL Benzaldehyd werden in Methanol (240 ml) suspendiert und bei Raumtemperatur werden Essigsäure (24 ml) und Natriumcyanoborhydrid (0,7 g) zugegeben. Man rührt den Ansatz 5 Stunden bei Raumtemperatur unter Argon, neutralisiert das Reaktionsgemisch durch Zugabe von Natriumcarbonat und saugt den entstandenen Niederschlag ab. Man erhält die Titelverbindung (2,54 g) in 71 % Ausbeute. Das Produkt wird ohne weitere Aufreinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): ^{1}H-NMR δ = 1.29 (m, 3H); 2.32 (m, 2H); 2.41 (m, 2H); 3.43 (m, 4H); 4.26 (m, 2H); 4.72 (d, 2H); 4.86 (s, 2H); 5.29 (d, 1H); 5.40 (d, 1H); 6.00 (m, 1H); 6.68 (dd, 1H); 6.89 (s, 1H); 6.92 (d, 1H); 7.30 (m, 6H); 8.21 (d, 1H); 10.50 (d, 1H) ppm.

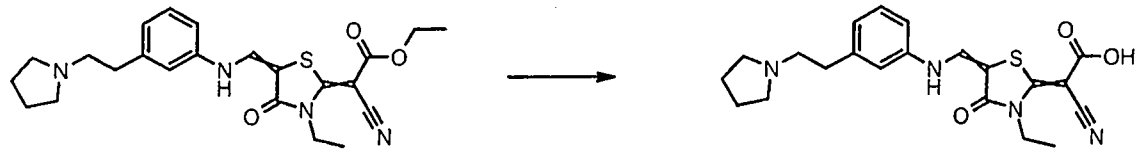
4. Synthese von Säuren-Intermediaten

Intermediat INTA1

Herstellungsvariante 1

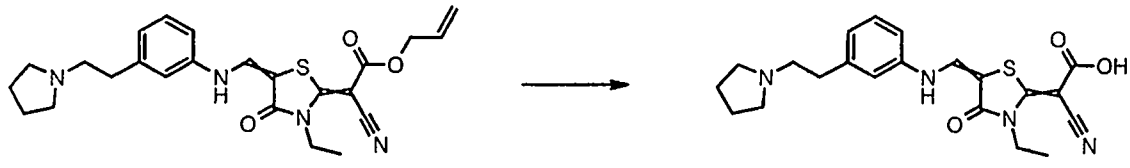
201

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



1,1 g Kalium-(tert)-butylat werden in 50 mL Tetrahydrofuran bei 0 °C vorgelegt und mit 45 µL Wasser versetzt. Es werden 540 mg der unter Intermediat INTE1) beschriebenen Verbindung zugegeben und 30 Minuten bei 0 °C, und 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Bei 0 °C werden 0,25 mL Triethylamin und 10,5 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.
MW: 412.51; MS (ESI) $[M+1]^+$: 413

Herstellungsvariante 2

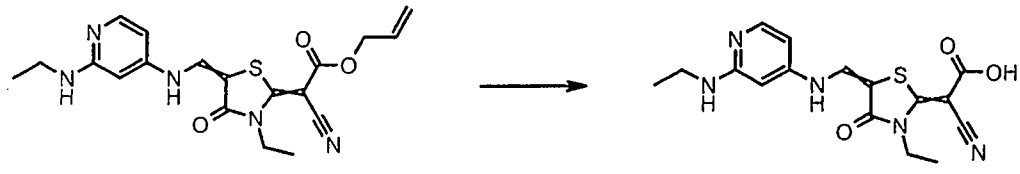


300 mg der unter Intermediat INTE2) beschriebenen Verbindung, 80 mg $Pd(PPh_3)_4$ und 0,6 ml Morpholin werden in 18 mL Tetrahydrofuran gelöst und 15 Stunden gerührt. Nach Zugabe von 40 mL Diethylether wird der erhaltene Feststoff abfiltriert, im Vakuum getrocknet und in 10 mL Dimethylformamid gelöst. Die Lösung wird zu einer Suspension von 770 mg PL-MIA Resin der Firma Polymer Laboratories GmbH in 5 mL Dimethylformamid gegeben und 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird filtriert und das Lösungsmittel wird im Hochvakuum abkondensiert. Es werden 280 mg der Titelverbindung als Rohprodukt erhalten.
1H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert): δ = 1,20 (t, 3H); 1,88 (m, 4H); 2,50 (m, 4H); 3,09 (m, 2H); 3,20 (m, 2H); 4,20 (q, 2H); 6,93 (d, 1H); 7,04-7,12 (m, 2H); 7,23 (t, 1H); 7,88 (s, 1H); 9,97 (s, 1H) ppm.

202

Intermediat INTA2

Cyano-[3-ethyl-5-[1-(2-ethylamino-pyridin-4-ylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid



1,2 g der unter Intermediat INTE4) beschriebenen Verbindung, 350 mg $Pd(PPh_3)_4$ und 2,6 ml Morpholin werden in 60 mL Tetrahydrofuran gelöst und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 40 mL Hexan wird der erhaltene Feststoff abfiltriert, im Vakuum getrocknet und in 20 mL Dimethylformamid gelöst. Die Lösung wird zu einer Suspension von 6,0 g PL-MIA Resin der Firma Polymer Laboratories GmbH in 30 mL Dimethylformamid gegeben und 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird filtriert und das Lösungsmittel wird im Hochvakuum abkondensiert. Es werden 970 mg der Titelverbindung als Rohprodukt erhalten.

MW: 359.41; MS (ESI) $[M+1]^+$: 360

1H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert): δ = 1,11 (t, 3H); 1,22 (t, 3H); 3,23 (m, 2H); 4,22 (q, 2H); 6,25 (s, 1H); 6,42 (d, 1H); 6,54 (s,b, 1H); 7,81 (d, 1H); 7,95 (s, 1H); 10,20 (s, 1H) ppm.

Intermediat INTA3

Cyano-[5-[1-[6-(2,2-dimethyl-propionylamino)-pyridin-2-ylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid

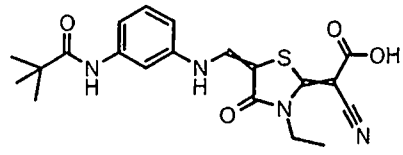
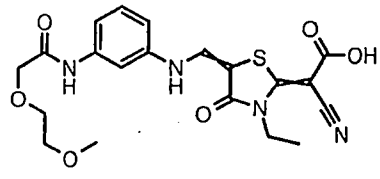


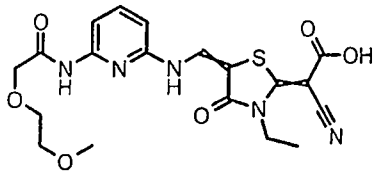
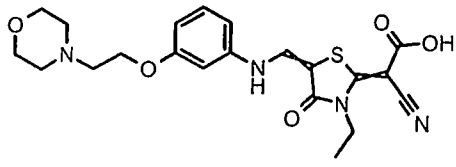
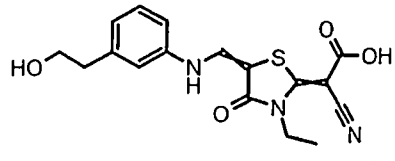
2,2 g der unter Intermediat INTE5) beschriebenen Verbindung, 560 mg $Pd(PPh_3)_4$ und 4,2 ml Morpholin werden in 110 mL Tetrahydrofuran gelöst und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 50 mL Hexan wird der ausgefallene Feststoff abfiltriert, im Vakuum getrocknet und in 25 mL Dimethylformamid gelöst. Die Lösung wird zu einer Suspension von 9,6 g PL-MIA Resin der Firma Polymer Laboratories GmbH in 50 mL Dimethylformamid gegeben und 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird filtriert und das Lösungsmittel wird im Hochvakuum abkondensiert. Es werden 2,1 g der Titelverbindung als Rohprodukt erhalten.

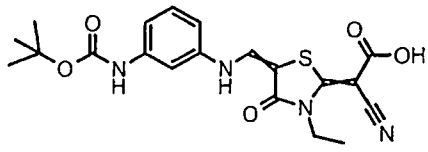
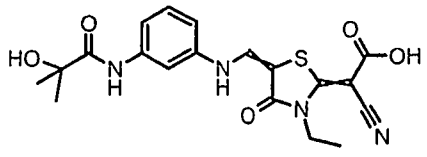
MW: 415.47; MS (ESI) $[M+1]^+$: 416

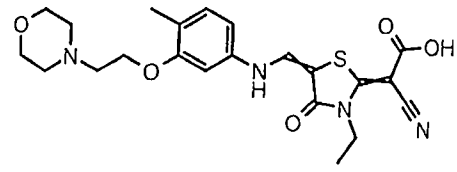
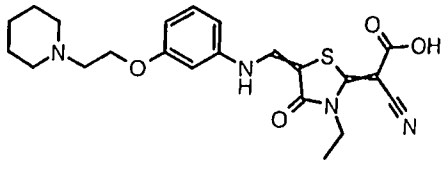
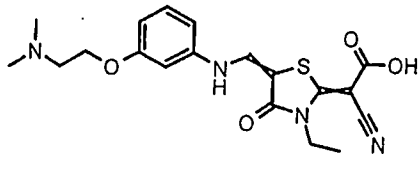
1H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert): δ = 1,15-1,30 (m, 12H); 4,23 (q, 2H); 6,80 (m, 1H); 7,64-7,74 (m, 2H); 8,73 (d, 1H); 9,68 (s, 1H); 10,68 (d, 1H) ppm.

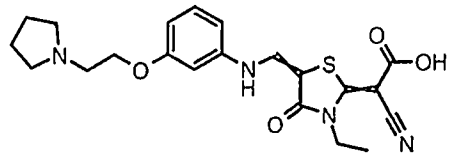
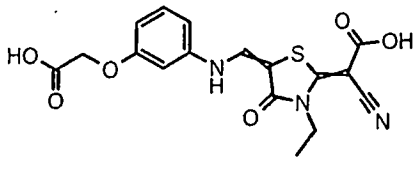
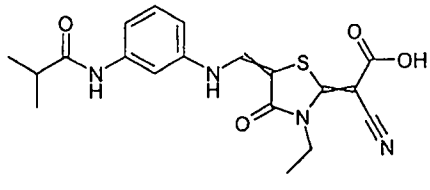
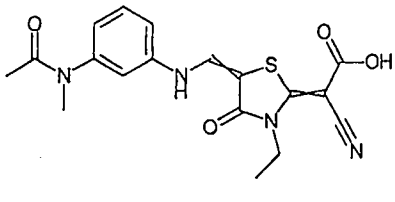
Die nachfolgenden Verbindungen werden analog der oben beschriebenen Verfahren hergestellt.

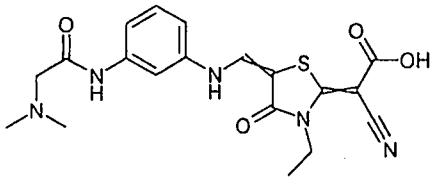
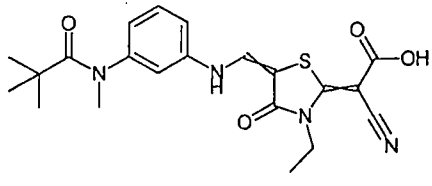
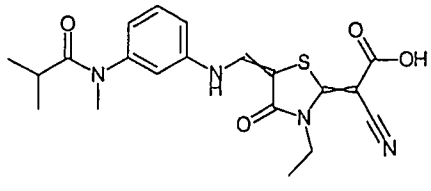
Beispiel Nr.	Struktur und Name	^{1}H-NMR	Mol. Gewicht / MS (ESI) $[M+1]^+$	Edukt / Synthese analog
INT A4	 Cyano-[5-[1-[3-(2,2-dimethyl-propionylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid		MW: 414.49 MS (ESI) $[M+1]^+$: 415	INTE6 / INTA3
INT A5	 Cyano-[3-ethyl-5-[1-{3-[2-(2-methoxy-ethoxy)-acetylamino]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert): δ = 1,22 (t, 3H); 3,30 (s, 2H); 3,54 (m, 2H); 3,68 (m, 2H); 4,09 (s, 2H); 4,23 (q, 2H); 7,01 (m, 1H); 7,22-7,32 (m, 2H); 7,75 (s, 1H); 8,04 (d, 1H); 9,71 (s, 1H); 10,50 (d, 1H) ppm.	MW: 446.48 MS (ESI) $[M+1]^+$: 447	INTE7 / INTA3

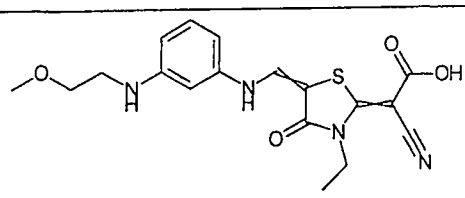
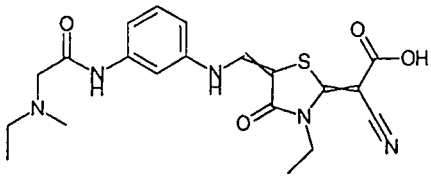
INT A6	 Cyano-[3-ethyl-5-[1-{6-[2-(2-methoxy-ethoxy)-acetylamino]-pyridin-2-ylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert): δ = 1,23 (t, 3H); 3,34 (s, 3H); 3,51 (m, 2H); 3,69 (m, 2H); 4,15 (s, 2H); 4,22 (q, 2H); 6,81 (dd, 1H); 7,69-7,78 (m, 2H); 7,95 (s, 1H); 8,64 (d, 1H); 9,98 (s, 1H); 10,73 (d, 1H) ppm.	MW: 447.47 MS (ESI) $[M+1]^+$: 448	INTE9 / INTA3
INT A7	 Cyano-[3-ethyl-5-[1-[3-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid		444.51 / 445	INTE21 / INTA3
INT A8	 Cyano-[3-ethyl-5-[1-[3-(2-hydroxy-ethyl)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert) (ausgewählte Signale): δ = 1,23 (t, 3H); 2,71 (t, 2H); 3,61 (t, 2H); 4,23 (q, 2H);	359.41 / 360	INTE16 / INTA3

		4,68 (b, 1H); 6,91 (d, 1H); 7,10 (d, 1H); 7,16 (s, 1H); 7,23 (t, 1H); 8,05 (d, 1H); 10,23 (d, 1H) ppm.		
INT A9	 [5-[1-(3-tert-Butoxycarbonylamino-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) (ausgewählte Signale): δ = 1,20 (t, 3H); 1,48 (s, 9H); 4,20 (q, 2H); 6,83 (d, 1H); 7,03 (d, 1H); 7,18 (t, 1H); 7,51 (s, 1H); 7,88 (d, 1H); 9,40 (s, 1H); 10,16 (d, 1H) ppm.	430.49 / 431	INTE17 / INTA3
INT A10	 Cyano-[3-ethyl-5-[1-[3-(2-hydroxy-2-methyl-propionylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid		416.46 / 417	INTE3 / INTA3

INT A11	 Cyano-[3-ethyl-5-[1-[4-methyl-3-(2-Morpholin-4-yl-ethoxy)-phenylamino] -meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid	^{1}H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (selected peaks) δ = 1.25 (m, 3H); 2.09 (s, 3H); 2.58 (m, 4H); 2.81 (m, 2H); 3.61 (m, 4H); 4.15 (m, 2H); 4.26 (m, 2H); 6.81 (dd, 1H); 6.92 (s, 1H); 7.10 (d, 1H); 8.20 (d, 1H); 10.35 (d, 1H); 11.08 (s, 1H).	MW: 458.536 MS (ESI) [M+1]$^+$: 459	INTE26 / INTA3
INT A12	 Cyano-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-[3-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid	^{1}H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (selected peaks) δ = 1.19 (m, 3H); 1.47 (m, 2H); 1.66 (m, 4H); 2.88 (m, 4H); 3.10 (m, 2H); 4.12 (m, 2H); 4.21 (m, 2H); 6.62 (dd, 1H); 6.82 (m, 2H); 7.21 (m, 1H); 8.00 (d, 1H); 10.00 (d, 1H).	MW: 442.537 MS (ESI) [M+1]$^+$: 443	INTE25 / INTA3
INT A13	 Cyano-[5-[1-[3-(2-dimethylamino-ethoxy)-phenylamino]-meth-(E/Z)-	^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) (selected peaks) δ = 1.23 (m, 3H); 2.88 (s, 6H); 4.23 (m, 2H); 4.37 (m, 2H); 6.73 (dd, 1H); 6.97 (m, 2H); 7.30 (m, 1H);	MW: 402.472 MS (ESI) [M+1]$^+$: 403	INTE20 / INTA3

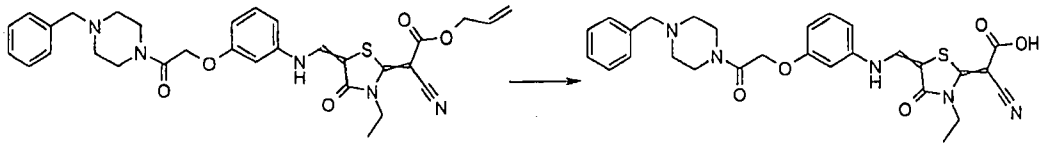
	ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid	8.20 (s, 1H).		
INT A14	 Cyano-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-[3-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylamino]-mEth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(Z oder E))-ylidene]-acetic acid		MW: 428.51 MS (ESI) $[M+1]^+$: 429	INTE24 / INTA3
INT A15	 [5-[1-(3-Carboxymethoxy-phenylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-cyano-acetic acid		MW: 389.39 MS (ESI) $[M+1]^+$: 390	INTE23 / INTA3
INT A16	 Cyano-[3-ethyl-5-[1-(3-isobutyryl-amino-phenylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid		MW: 400,460/ MS (ESI) $[M+1]^+$: 401	INTE28 / INTA3
INT A17			MW: 386,433 /	INTE30 / INTA3

	[5-[1-[3-(Acetyl-methyl-amino)-phen ylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-cyano-acetic acid		MS (ESI) $[M+1]^+$: 387	
INT A18	 Cyano-[5-[1-[3-(2-dimethylamino-acetylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid		MW: 415,474 / MS (ESI) $[M+1]^+$: 416	INTE32 / INTA3
INT A19	 Cyano-[5-[1-{3-[(2,2-dimethyl-propionyl)-methyl-amino]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid		MW: 428,514 / MS (ESI) $[M+1]^+$: 429	INTE34 / INTA3
INT A20	 Cyano-[3-ethyl-5-[1-[3-(isobutyryl-methyl-amino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-		MW: 414,486 / MS (ESI) $[M+1]^+$:	INTE36 / INTA3

	thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid		415	
INT A21	 Cyano-[3-ethyl-5-[1-[3-(2-methoxy-ethylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid		MW: 388,448 / MS (ESI) $[M+1]^+$: 389	INTE39 / INTA3
INT A22	 Cyano-[3-ethyl-5-[1-{3-[2-(ethyl-methyl-amino)-acetylamino]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2Z)-ylidene]-acetic acid		MW: 429,501 / MS (ESI) $[M+1]^+$: 430	INTE41 / INTA3

Intermediat INTA23

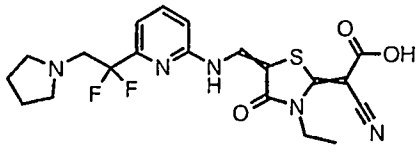
[5-[1-{3-[2-(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethoxy]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-cyano-acetic acid

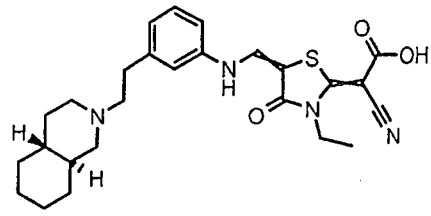
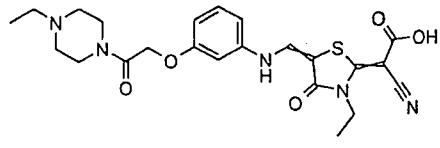
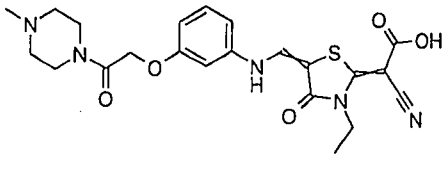


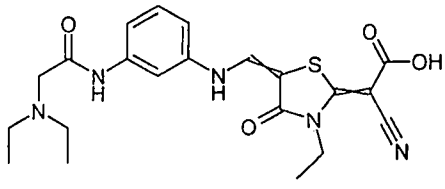
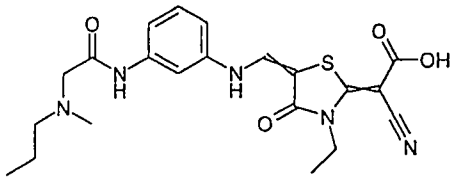
2.5 g der unter **INTE79** beschriebenen Verbindung werden in THF (320 ml) suspendiert und Barbitursäure (0,6 g) und $Pd(PPh_3)_4$ (0,49 g) zugegeben. Man rührt das Reaktionsgemisch über Nacht, engt das Reaktionsgemisch am Rotationsverdampfer ein bis eine Fällung eintritt und saugt den entstandenen Niederschlag ab. Man erhält die Titelverbindung (522 mg) in 23 % Ausbeute. Das Produkt wird ohne weitere Aufreinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

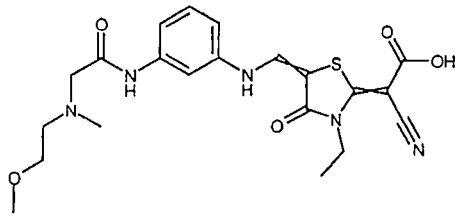
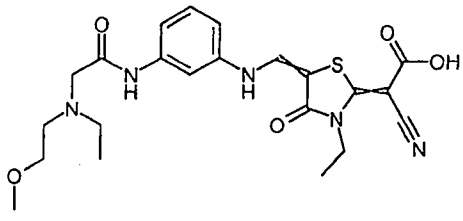
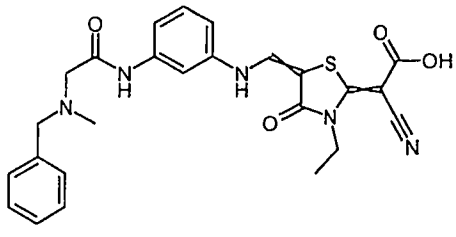
EI-MS = 548.

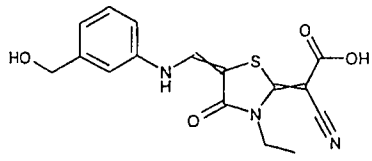
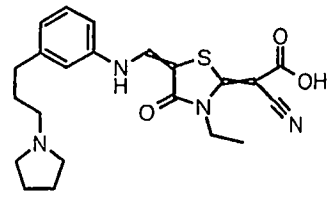
Die nachfolgenden Verbindungen werden analog der oben beschriebenen Verfahren hergestellt.

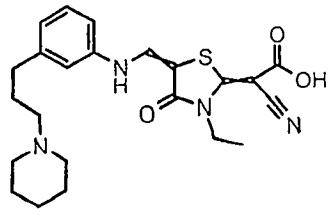
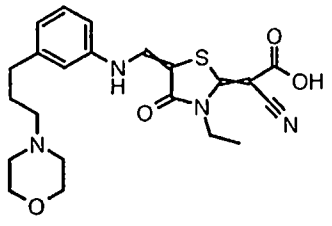
Beispiel Nr.	Struktur und Name	^{1}H-NMR	Mol. Gewicht / MS (ESI) $[M+1]^+$	Edukt / Synthese analog
INT A24	 Cyano-[5-[1-[6-(1,1-difluoro-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-pyridin-2-ylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, ausgewählte Signale): δ = 1.18 (t, 3H); 1.58 (b, 4H); 2.50 (b, 4H); 3.19-3.37 (m, 2H); 4.15 (q, 2H); 7.13 (d, 1H); 7.20 (d, 1H); 7.80 (t, 1H); 8.40 (s,b, 1H);		INTE49 / INTA3

		10.50 (s,b, 1H) ppm.		
INT A25	 Cyano-[3-ethyl-5-({3-[(4aR,8aS)-2-(octahydro-isoquinolin-2-yl)-ethyl]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene -4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid		480.63 / 481	INTE43 / INTA3
INT A26	 Cyano-[3-ethyl-5-[1-{3-[2-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethoxy]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.00 (m, 3H); 1.20 (m, 3H); 1.72 (m, 2H); 2.39 (m, 6H); 3.57 (m, 2H); 4.20 (m, 2H); 4.81 (s, 2H); 6.60 (dd, 1H); 6.82 (s, 1H); 6.88 (d, 1H); 7.20 (t, 1H); 8.09 (d, 1H); 10.29 (d, 1H) ppm.	485,57 / 486	INTE50 / INTA23
INT A27		(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer):	471,54 / 472	INTE51 /

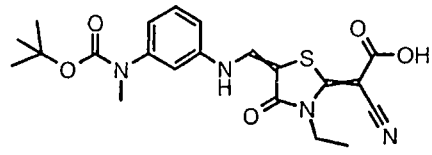
	Cyano-[3-ethyl-5-[1-{3-[2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethoxy]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid	δ = 1.21 (t, 3H); 2.22 (m, 2H); 2.41 (m, 2H); 3.43 (m, 4H); 4.19 (m, 2H); 4.81 (s, 2H); 6.60 (dd, 1H); 6.82 (s, 1H); 6.88 (d, 1H); 7.20 (t, 1H); 8.08 (d, 1H); 10.29 (d, 1H) ppm.		INTA23
INT A28	 Cyano-[5-[1-[3-(2-diethylamino-acetylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid		MW: 443,53 / MS (ESI) [M+1]+: 444	INTE53 / INTA3
INT A29	 Cyano-[3-ethyl-5-[1-{3-[2-(methyl-propyl-amino)-acetyl-amino]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid		MW: 443,53 / MS (ESI) [M+1]+: 444	INTE55 / INTA3

INT A30	 Cyano-[3-ethyl-5-[1-(3-{2-[(2-methoxy-ethyl)-methyl-amino]-acetylamino}-phenylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid		MW: 459,53 / MS (ESI) [M+1]+: 460	INTE59 / INTA3
INT A31	 Cyano-[3-ethyl-5-[1-(3-{2-[ethyl-(2-methoxy-ethyl)-amino]-acetylamino}-phenylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid		MW: 473,55 / MS (ESI) [M+1]+: 474	INTE61 / INTA3
INT A32	 [5-[1-{3-[2-(Benzyl-methyl-amino)-acetylamino]-phenyl-amino}-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazol-idin-(2-(E oder Z))-ylidene]-cyano-acetic acid		MW: 491,57 / MS (ESI) [M+1]+: 492	INTE63 / INTA3

INT A33	 Cyano-[3-ethyl-5-[1-(3-hydroxymethyl-phenylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.26 (t, 3H); 4.25 (q, 2H); 4.51 (s, 2H); 5.27 (s, 1H); 7.04 (d, 1H); 7.18 (d, 2H); 7.27-7.34 (m, 2H); 8.17 (d, 1H); 10.53 (d, 1H); 13.03 (s, 1H) ppm.		INTE12 / INTA23
INT A34	 Cyano-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-[3-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.22 (t, 3H); 1.94 (m, 4H); 2.05 (m, 2H); 2.54-2.62 (m, 6H); 2.70 (t, 2H); 4.25 (q, 2H); 6.98 (d, 1H); 7.10-7.18 (m, 2H); 7.32 (t, 1H); 7.95 (m, 1H); 10.08 (m, 1H); 11.60 (m, 1H) ppm.		INTE71 / INTA23

INT A35	 Cyano-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-[3-(3-piperidin-1-yl-propyl)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.15 (t, 3H); 1.46 (m, 2H); 1.62-1.70 (m, 4H); 1.94 (m, 2H); 2.47-2.61 (m, 4H); 2.78 (m, 2H); 2.92 (m, 2H); 4.15 (q, 2H); 6.86 (d, 1H); 7.00-7.08 (m, 2H); 7.20 (t, 1H); 7.86 (m, 1H); 9.98 (m, 1H); 11.48 (m, 1H) ppm.		INTE72 / INTA23
INT A36	 Cyano-[3-ethyl-5-[1-[3-(3-morpholin-4-yl-propyl)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.18 (t, 3H); 1.71 (m, 2H); 2.35 (t, 2H); 2.40-2.58 (m, 6H); 3.52-3.63 (m, 4H); 4.18 (q, 2H); 6.87 (d, 1H); 7.07 (d, 1H); 7.13 (s, 1H); 7.20 (t, 1H); 8.08 (d, 1H);		INTE73 / INTA23

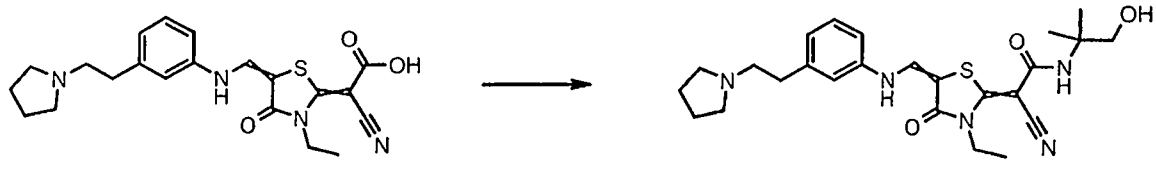
217

		10.29 (d, 1H); 11.47 (s, 1H) ppm.		
INT A37	 [5-[1-[3-(tert-Butoxycarbonyl-methyl-amino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-cyano-acetic acid		444 / 445	INTE76 / INTA2

5. Synthese von Amiden

Beispiel 1

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

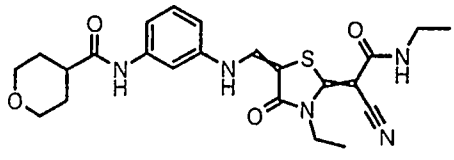


170 mg des unter Intermediat INTA1) beschriebenen Rohproduktes (ca. 0.42 mmol) werden in 10 ml Dimethylformamid gelöst, mit 248 mg Natriumhydrogencarbonat, 62 µL 2-Amino-2-methyl-propan-1-ol, und 200 mg TBTU versetzt und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit halb-gesättigter 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 61 mg der Titelverbindung als pH abhängiges 5-(E/Z)-Isomerengemisch erhalten.

1H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,30 (t, 3H); 1,36 (s, 6H); 1,74 (m, 4H); 2,54 (m, 4H); 2,69 (m, 2H); 2,79 (m, 2H); 3,43 (d, 2H); 4,27 (q, 2H); 5,27 (t, 1H); 6,74 (s, 1H); 7,00 (d, 1H); 7,18 (d, 1H); 7,25-7,35 (m, 2H); 8,19 (s, 1H); 10,31 (s, 1H) ppm.

Beispiel 2

Tetrahydro-pyran-4-carboxylic acid (3-{[2-[1-cyano-1-ethylcarbamoyl-meth-(E oder Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5-(E/Z))-ylidenemethyl]-amino}-phenyl)-amide



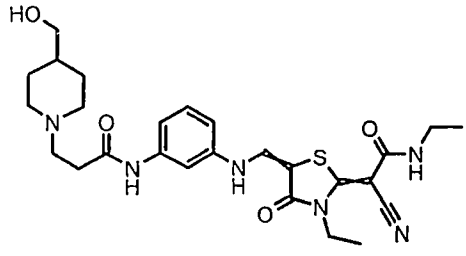
42 mg Tetrahydropyran-4-carbonsäure werden in 10 ml Tetrahydrofuran gelöst. Bei 0°C werden 80 µL Triethylamin und 42 µL Isobutylchloroformat zugegeben. Es wird 30

Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden 100 mg der unter Beispiel 6) beschriebenen Verbindung zugegeben. Es wird 12 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 49 mg der Titelverbindung als pH abhängiges 5-(E/Z)-Isomerengemisch erhalten.

(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,07 (t, 3H); 1,22 (t, 3H); 1,68 (m, 4H); 2,58 (m, 2H); 3,19 (pentuplett, 2H); 3,39 (m, 1H); 3,90 (m, 1H); 4,21 (q, 2H); 6,90 (s, 1H); 7,12-7,31 (m, 2H); 7,50-7,80 (m, 2H); 8,04 (s, 1H); 9,81-9,99 (s,b, 1H); 10,39 (s, 1H) ppm.

Beispiel 3

2-Cyano-N-ethyl-2-[3-ethyl-5-[1-{3-[3-(4-hydroxymethyl-piperidin-1-yl)-propionylamino]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide

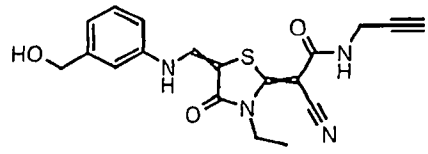


150 mg der unter Beispiel 19) beschriebenen Verbindung werden in 5 ml Tetrahydrofuran gelöst. Es werden 0,25 mL Triethylamin und 62 mg Piperidin-4-yl-methanol zugegeben. Es wird 12 Stunden unter Rückfluß gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit halb-gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt 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 37 mg der Titelverbindung als pH abhängiges 5-(E/Z)-Isomerengemisch erhalten.

(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 0,97-1,40 (m, 9H); 1,64 (d, 2H); 1,90 (t, 2H); 2,45 (m, 2H); 2,60 (t, 2H); 2,89 (m, 2H); 3,11-3,29 (m, 4H); 4,21 (q, 2H); 4,49 (t, 1H); 6,92 (s, 1H); 7,13 (d, 1H); 7,24 (t, 1H); 7,56-7,80 (m, 2H); 8,02 (s, 1H); 10,18 (s, 1H); 10,40 (s, 1H) ppm.

Beispiel 4

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

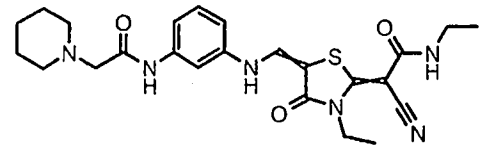


50 mg der unter Intermediat INT9) beschriebenen Verbindung werden in 5 ml Ethanol gelöst. Es werden 148 mg 3-Aminobenzylalkohol und 100 µL Triethylorthoformiat zugegeben. Es wird 3 Stunden unter Rückfluß gerührt. Nach dem Abkühlen der Reaktionsmischung wird das ausgefallene Produkt abfiltriert. Nach Reinigung durch Umkristallisieren aus Ethanol werden 56 mg der Titelverbindung erhalten.

1H-NMR (DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ =1,24 (t, 3H); 3,07 (s,b, 1H); 3,92 (m, 2H); 4,23 (q, 2H); 4,49 (d, 2H); 5,25 (t, 1H); 7,00 (d, 1H); 7,13 (d, 1H); 7,21-7,35 (m, 2H); 7,95-8,20 (m, 2H); 10,40 (s, 1H) ppm.

Beispiel 5

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

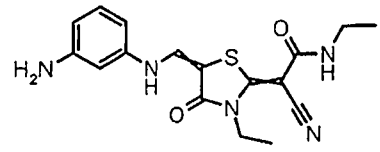


50 mg der unter Intermediat INTT7) beschriebenen Verbindung werden in 10 ml Ethanol gelöst. Es werden 140 mg der unter Intermediat INT20) beschriebenen Verbindung und 100 µL Triethylorthoformiat zugegeben. Es wird 3 Stunden unter Rückfluß gerührt. Die Reaktionsmischung wird eingeengt. Nach Reinigung durch Umkristallisieren aus Ethanol werden 26 mg der Titelverbindung als pH abhängiges 5-(E/Z)-Isomerengemisch erhalten.

1H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,07 (t, 1H); 1,25 (t, 3H); 1,41 (m, 2H); 1,59 (m, 4H); 2,44 (m, 4H); 3,06 (s, 2H); 3,20 (pentuplett, 2H); 4,23 (q, 2H); 6,96 (d, 1H); 7,20-7,33 (m, 2H); 7,60-7,77 (m, 2H); 8,03 (s, 1H); 9,70 (s, 1H); 10,39 (s, 1H) ppm.

Beispiel 6

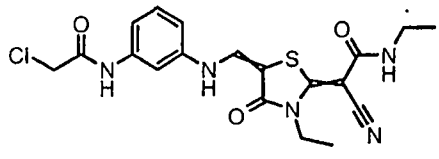
2-[5-[1-(3-Amino-phenylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-2-cyano-N-ethyl-acetamide



7,75 g der unter Beispiel 79) hergestellten Verbindung werden in 120 mL Dichlormethan suspendiert. Es werden 70 mL Trifluoressigsäure zugegeben.Es wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird eingeengt, mit Dichlormethan und Hexan versetzt und erneut eingeengt. Nach gutem Trocknen im Vakuum werden 11,2 g der Titelverbindung als Trifluoressigsäuresalz erhalten. Dies Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung für die folgenden Reaktionen eingesetzt. 1H-NMR (DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,07 (t, 3H); 1,26 (t, 3H); 3,20 (m, 2H); 4,22 (q, 2H); 6,80 (d, 1H); 7,01 (s, 1H); 7,05 (d, 1H); 7,30 (t, 1H); 7,74 (t, 1H); 8,01 (d, 1H); 9,20 (s,b,3H); 10,35 (d, 1H) ppm.

Beispiel 7

2-[5-[1-[3-(2-Chloro-acetylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-2-cyano-N-ethyl-acetamide

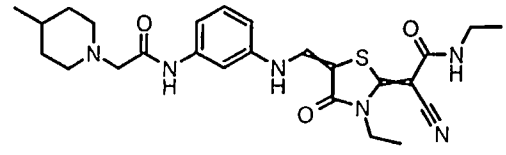


Ca. 16,9 mmol des Rohproduktes der unter Beispiel 6) hergestellten Verbindung (11,2 g) werden in 500 mL Tetrahydrofuran suspendiert. Es werden 5,15 mL Triethylamin bei Raumtemperatur zugegeben und anschließend werden 3,28 g Chloressigsäureanhydrid bei 15°C portionsweise zugegeben. Es wird zwei Stunden 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 Umkristallisieren aus Ethanol werden 5,26 g der Titelverbindung als pH abhängiges 5-(E/Z)-Isomerengemisch erhalten.

1H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,09 (t, 3H); 1,26 (t, 3H); 3,21 (pentuplett, 2H); 4,21 (q, 2H); 4,28 (s, 2H); 7,00 (d, 1H); 7,20 (d, 1H); 7,29 (t, 1H); 7,58-7,77 (m, 1H); 8,01 (s, 1H); 10,35 (s, 1H); 10,41 (s, 1H) ppm.

Beispiel 8

2-Cyano-N-ethyl-2-[3-ethyl-5-[1-{3-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-acetylamino]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide

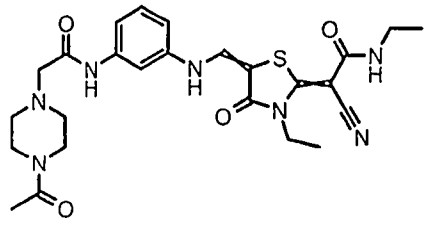


100 mg der unter Beispiel 7) beschriebenen Verbindung werden in 5 ml Dimethylformamid gelöst. Es werden 0,15 mL Triethylamin, 6 mg Kaliumiodid und 38 µL 4-Methylpiperidin zugegeben. Es wird 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit halb-gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung 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 62 mg der Titelverbindung als pH abhängiges 5-(E/Z)-Isomerengemisch erhalten.

1H-NMR (DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 0,91 (d, 3H); 1,08 (t, 3H); 1,14-1,40 (m, 6H); 1,59 (d, 2H); 2,12 (t, 2H); 2,83 (d, 2H); 3,09 (s, 2H); 3,21 (m, 2H); 4,22 (q, 4H); 6,96 (d, 2H); 7,20-7,33 (m, 2H); 7,58-7,78 (m, 2H); 8,04 (s, 1H); 9,69 (s, 1H); 10,40 (s, 1H) ppm.

Beispiel 9

2-[5-[1-{3-[2-(4-Acetyl-piperazin-1-yl)-acetylamino]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-2-cyano-N-ethyl-acetamide

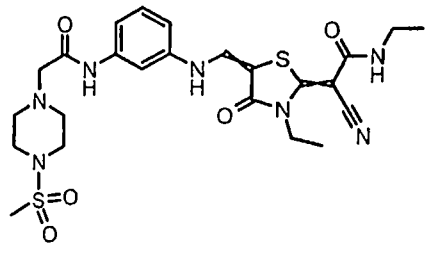


94 mg der unter Beispiel 80) hergestellten Verbindung werden in 5 mL Dichlormethan suspendiert. Es werden 2,5 mL Trifluoressigsäure zugegeben. Es wird 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird eingeengt, mit Dichlormethan und Hexan versetzt und erneut eingeengt. Nach gutem Trocknen im Vakuum wird der so erhaltene Rückstand in 5 mL Dimethylformamid suspendiert. Es werden 50 µL Essigsäure, 67 mg Natriumhydrogencarbonat und 62 mg TBTU zugegeben. Es wird 12 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 Umkristallisieren aus Ethanol werden 48 mg der Titelverbindung als pH abhängiges 5-(E/Z)-Isomerengemisch erhalten.

1H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,07 (t, 3H); 1,25 (t, 3H); 2,00 (s, 3H); 2,41-2,60 (m, 4H); 3,14-3,28 (m, 4H); 3,50 (m, 4H); 4,22 (q, 2H); 6,98 (m, 1H); 7,21-7,31 (m, 2H); 7,63-7,76 (m, 2H); 8,00 (s, 1H); 9,81 (s, 1H); 10,40 (s, 1H) ppm.

Beispiel 10

2-Cyano-N-ethyl-2-[3-ethyl-5-[1-{3-[2-(4-methanesulfonyl-piperazin-1-yl)-acetylamino]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide



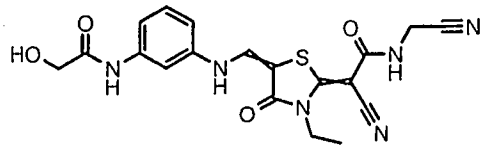
120 mg der unter Beispiel 80) hergestellten Verbindung werden in 5 mL Dichlormethan suspendiert. Es werden 2,5 mL Trifluoressigsäure zugegeben. Es wird 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird eingeengt, mit Dichlormethan und Hexan versetzt und erneut eingeengt. Nach gutem Trocknen im Vakuum wird der so erhaltene Rückstand in 5 mL Tetrahydrofuran suspendiert. Es werden 150 µL Triethylamin, 20 µL Methansulfonsäurechlorid zugegeben. Es wird 3 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 Umkristallisieren aus Ethanol werden 46 mg der Titelverbindung als pH abhängiges 5-(E/Z)-Isomerengemisch erhalten.

1H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,08 (t, 3H); 1,24 (t, 3H); 2,63 (m, 4H); 2,91 (s, 3H); 3,10-3,28 (m, 8H); 4,22 (q, 2H); 6,95 (s, 1H); 7,20-7,30 (m, 2H); 7,56-7,75 (m, 2H); 8,05 (s, 1H); 9,80 (s, 1H); 10,40 (s, 1H) ppm.

Beispiel 11

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

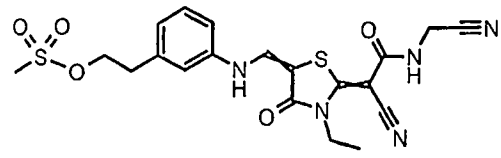


100 mg der unter Beispiel 95) hergestellten Verbindung werden in 10 mL Methanol gelöst. Es werden 1 mL Wasser und 30 mg Kaliumcarbonat zugegeben. Es wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Wasser versetzt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Lösung wird mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, eingeengt und nach Reinigung durch Umkristallisieren aus Ethanol werden 72 mg der Titelverbindung als pH abhängiges 5-(E/Z)-Isomerengemisch erhalten.

1H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,26 (t, 3H); 4,01 (d, 1H); 4,17 (d, 2H); 4,25 (q, 2H); 5,70 (t, 1H); 6,99 (d, 2H); 7,28 (t, 1H); 7,40 (d, 1H); 7,81 (s, 1H); 8,09 (s, 1H); 8,35 (s, 1H); 9,73 (s, 1H); 10,53 (s, 1H) ppm.

Beispiel 12

Methanesulfonic acid 2-(3-{[2-[1-cyano-1-(cyanomethyl-carbamoyl)-meth-(E oder Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5-(E/Z))-ylidenemethyl]-amino}-phenyl)-ethyl ester



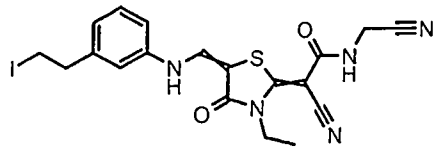
1,0 g der unter Beispiel 71) hergestellten Verbindung werden in 10 mL Dimethylformamid und 200 mL Tetrahydrofuran gelöst. Es werden bei –10°C 0,9 mL

Triethylamin und 0,31 mL Mathansulfonsäurechlorid zugegeben. Es wird eine Stunde 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 und eingeengt. Der erhaltene Feststoff wird mit Dichlormethan versetzt, eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt und abfiltriert. Es wird 1,0g der Titelverbindung als pH abhängiges 5-(E/Z)-Isomerengemisch erhalten.

1H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,26 (t, 3H); 3,00 (t, 2H); 3,11 (s, 3H); 4,17 (m, 2H); 4,24 (q, 2H); 4,45 (t, 2H); 7,01 (d, 1H); 7,19 (d, 1H); 7,25-7,36 (m, 2H); 8,19 (s, 1H); 8,34 (t, 1H); 10,41 (s, 1H) ppm.

Beispiel 13

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



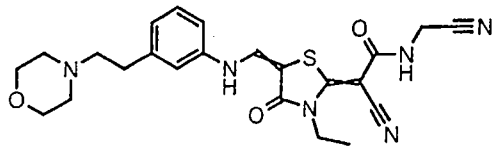
4,5 g der unter Beispiel 12) hergestellten Verbindung werden in 400 mL Butanon gelöst. Es werden bei 1,72 g Natriumiodid zugegeben. Es wird acht Stunden unter Rückfluß gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Wasser versetzt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Aus der wäßrigen Phase werden durch Filration 1,6 g des Ausgangsmaterials zurückgewonnen. Die organische Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Es werden 3,0 g der Titelverbindung als pH abhängiges 5-(E/Z)-Isomerengemisch erhalten.

1H-NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,27 (t, 3H); 3,12 (t, 2H); 3,50 (t, 2H); 4,16 (d, 2H); 4,24 (q, 2H); 6,98 (d, 1H); 7,18 (d, 1H); 7,22-7,34 (m, 2H); 8,20 (d, 1H); 8,35 (t, 1H); 10,41 (d, 1H) ppm.

Beispiel 14

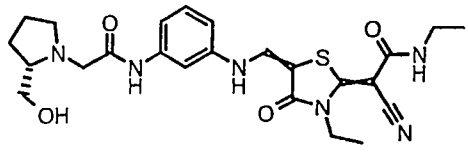
2-Cyano-N-cyanomethyl-2-[3-ethyl-5-[1-[3-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide

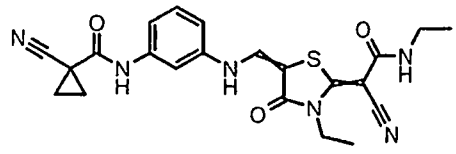
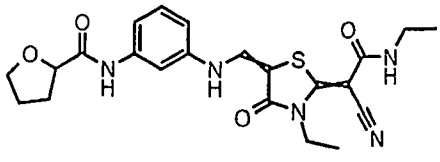
226

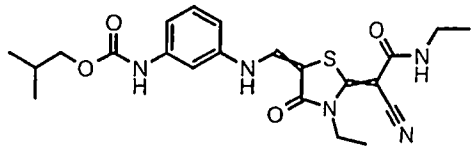


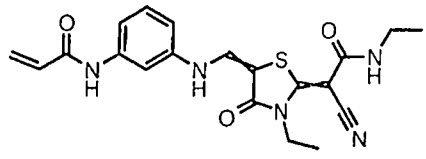
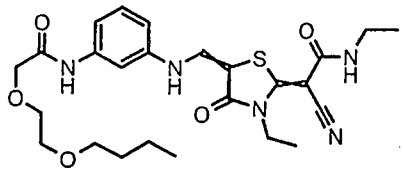
120 mg der unter Beispiel 13) hergestellten Verbindung werden in 5 mL Dimethylformamid gelöst. Es werden 42 mg Morpholin und 65 mg Kaliumcarbonat zugegeben. Es wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Wasser versetzt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Lösung wird mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, eingeengt und nach Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel werden 40 mg der Titelverbindung als pH abhängiges 5-(E/Z)-Isomerengemisch erhalten.
1H-NMR (DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ =1,27 (t, 3H); 2,43 (m, 4H); 2,52 (m, 2H); 2,74 (m, 2H); 3,59 (m, 4H); 4,17 (m, 2H); 4,23 (q, 2H); 6,95 (d, 1H); 7,11 (d, 1H); 7,19-7,30 (m, 2H); 8,18 (s, 1H); 8,32 (s, 1H); 10,39 (s, 1H) ppm.

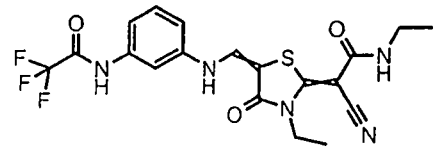
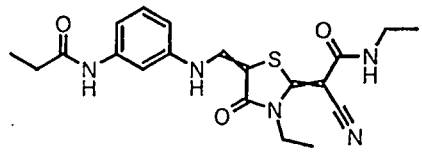
Die nachfolgenden Verbindungen werden analog der oben beschriebenen Verfahren hergestellt.

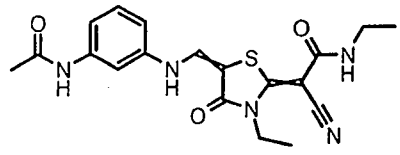
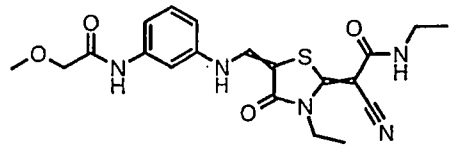
Beispiel Nr.	Struktur und Name	^{1}H-NMR	Mol. Gewicht / MS (ESI) $[M+1]^+$	Edukt / Synthese analog
15	 2-Cyano-N-ethyl-2-[3-ethyl-5-[1-{3-[2-((S)-2-hydroxymethyl-pyrrolidin-1-yl)-acetylamino]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,06 (t, 3H); 1,23 (t, 3H); 1,51-1,91 (m, 4H); 2,44 (m, 1H);	498.61 / 499	7 / 8

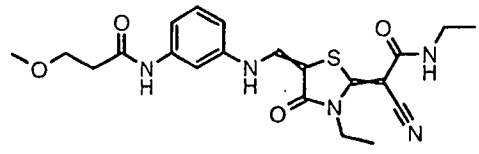
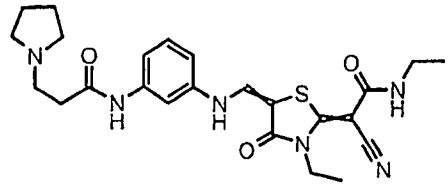
	acetamide	2,62-2,75 (m, 1H); 3,01-3,77 (m, 4H); 3,38 (m, 2H); 3,54 (d, 1H); 4,22 (q, 2H); 4,68 (t, 1H); 6,97 (s, 1H); 7,20-7,32 (m, 2H); 7,56-7,78 (m, 2H); 8,04 (s, 1H); 9,81 (s, 1H); 10,40 (s, 1H) ppm.		
16	 1-Cyano-cyclopropanecarboxylic acid (3-{[2-[1-cyano-1-ethylcarbamoyl-meth-(E oder Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5-(E/Z))-ylidenemethyl]-amino}-phenyl)-amide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,08 (t, 3H); 1,23 (t, 3H); 1,69 (s, 4H); 3,20 (pentuplett, 2H); 4,21 (q, 2H); 7,00 (s, 1H); 7,21-7,33 (m, 2H); 7,52-7,77 (m, 2H); 8,02 (s, 1H); 10,03 (s, 1H); 10,38 (s, 1H) ppm.	450.52 / 451	6 / 2
17	 Tetrahydro-furan-2-carboxylic acid	($CDCl_3$, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,21 (t, 3H);	455.54 / 456	6 / 2

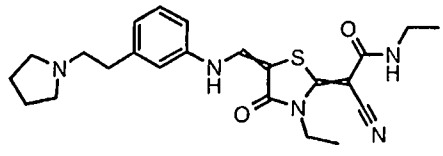
	(3-{[2-[1-cyano-1-ethylcarbamoyl-meth-(E oder Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5-(E/Z))-ylidenemethyl]-amino}-phenyl)-amide	1,39 (t, 3H); 1,85-1,97 (m, 4H); 3,30-3,48 (m, 2H); 3,89-4,11 (m, 2H); 4,37 (m, 2H); 4,48 (m, 1H); 6,19 (m, 1H); 6,80 (d, 1H); 7,05 (d, 1H); 7,25-7,42 (m, 1H); 7,58 (d, 1H); 7,70 (s, 1H); 8,56 (s, 1H); 10,49 (d, 1H) ppm.		
18	 (3-{[2-[1-Cyano-1-ethylcarbamoyl-meth-(E oder Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5-(E/Z))-ylidenemethyl]-amino}-phenyl)-carbamic acid isobutyl ester	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 0,93 (d, 6H); 1,08 (t, 3H); 1,24 (t, 3H); 1,93 (m, 1H); 3,20 (pentuplett, 2H); 3,89 (d, 2H); 4,22 (q, 2H); 7,39 (s, 1H); 7,09 (d, 1H); 7,21 (t, 1H); 7,49 (s, 1H); 7,68 (s, 1H); 8,00 (s, 1H); 9,68 (s, 1H);	457.55 / 458	6 / 7

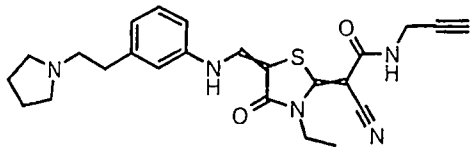
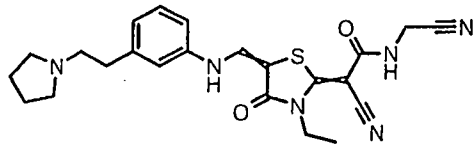
		10,40 (s, 1H) ppm.		
19	 N-(3-{[2-[1-Cyano-1-ethylcarbamoyl-meth-(E oder Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5-(E/Z))-ylidenemethyl]-amino}-phenyl)-acrylamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,08 (t, 3H); 1,24 (t, 3H); 3,20 (pentuplett, 2H); 4,21 (q, 2H); 5,28 (m, 1H); 6,27 (m, 1H); 6,44 (m, 1H); 6,91-7,04 (m, 1H); 7,21-7,32 (m, 2H); 7,69 (m, 1H); 7,77 (s, 1H); 8,00 (s, 1H); 10,22 (s, 1H) ppm.	411.48 / 412	6 / 2
20	 2-[5-[1-{3-[2-(2-Butoxy-ethoxy)-acetylamino]-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): δ = 0,88 (t, 3H); 1,08 (t, 3H); 1,18-1,38 (m, 5H); 1,49 (pentuplett, 2H); 3,21 (pentuplett, 2H); 3,42 (t, 2H); 3,57 (t, 2H); 3,68 (t, 2H);	515.63 / 516	6 / 2

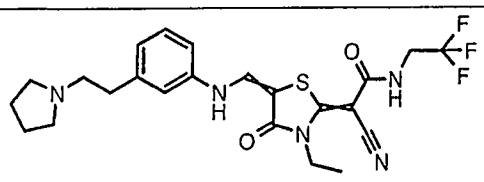
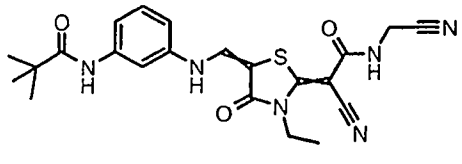
		4,10 (s, 2H); 4,23 (q, 2H); 6,99 (m, 1H); 7,21-7,32 (m, 2H); 7,64-7,78 (m, 2H); 8,01 (d, 1H); 9,69 (s, 1H); 10,40 (d, 1H) ppm.		
21	 2-Cyano-N-ethyl-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-[3-(2,2,2-trifluoro-acetylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,08 (t, 3H); 1,25 (t, 3H); 3,21 (pentuplett, 2H); 4,22 (q, 2H); 7,04 (s, 1H); 7,23-7,35 (m, 2H); 7,53-7,67 (m, 2H); 8,05 (s, 1H); 10,30-11,20 (b, 2H) ppm.	453.44 / 454	6 / 2
22	 2-Cyano-N-ethyl-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-(3-propionylamino-phenylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,00-1,14 (m, 6H); 1,26 (t, 3H); 3,32 (q, 2H); 3,21 (pentuplett, 2H); 4,22 (q, 2H);	413.50 / 414	6 / 2

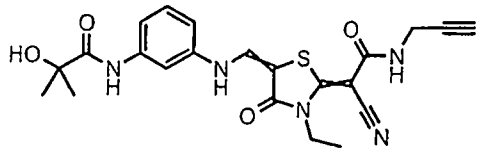
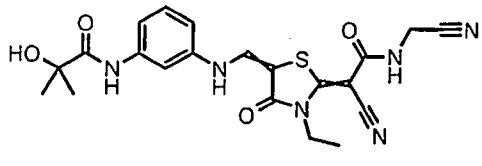
		6,92 (d, 1H); 7,14-7,29 (m, 2H); 7,61-7,74 (m, 2H); 7,99 (s, 1H); 9,92 (s, 1H); 10,40 (s, 1H) ppm.		
23	 2-[5-[1-(3-Acetylamino-phenylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-2-cyano-N-ethyl-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,09 (t, 3H); 1,24 (t, 3H); 2,05 (s, 3H); 3,21 (pentuplett, 2H); 4,22 (q, 2H); 6,94 (d, 1H); 7,16 (d, 1H); 7,24 (t, 1H); 7,60-7,76 (m, 2H); 7,99 (s, 1H); 10,00 (s, 1H); 10,40 (s, 1H) ppm.	399.47 / 400	6 / 2
24	 2-Cyano-N-ethyl-2-[3-ethyl-5-[1-[3-(2-methoxy-acetylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,09 (t, 3H); 1,26 (t, 3H); 3,21 (pentuplett, 2H); 3,39 (s, 3H); 4,02 (s, 2H);	429.50 / 430	6 / 2

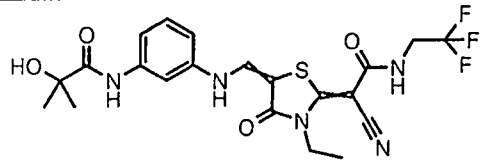
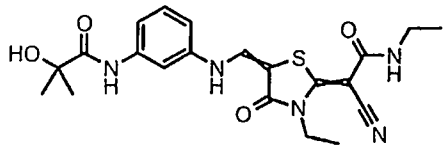
		4,22 (q, 2H); 6,98 (d, 1H); 7,26 (t, 1H); 7,34 (d, 1H); 7,71 (t, 1H); 7,76 (s, 1H); 8,00 (d, 1H); 9,82 (s, 1H); 10,40 (d, 1H) ppm.		
25	 2-Cyano-N-ethyl-2-[3-ethyl-5-[1-[3-(3-methoxy-propionylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,08 (t, 3H); 1,25 (t, 3H); 2,55 (t, 2H); 3,20 (pentuplett, 2H); 3,25 (s, 3H); 3,62 (t, 2H); 4,22 (q, 2H); 6,93 (d, 1H); 7,19 (d, 1H); 7,24 (t, 1H); 7,58-7,79 (m, 2H); 8,00 (s, 1H); 10,00 (s, 1H); 10,38 (s, 1H) ppm.	443.53 / 444	6 / 2
26	 2-Cyano-N-ethyl-2-[3-ethyl-4-oxo-	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,08 (t, 3H);	482.60 / 483	19 / 3

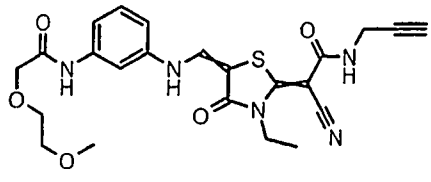
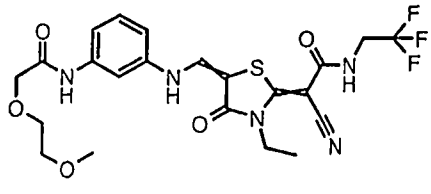
	5-[1-[3-(3-pyrrolidin-1-yl-propionylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	1,24 (t, 3H); 1,70 (m, 4H); 2,39-2,60 (m, 6H); 2,73 (t, 2H); 3,20 (pentuplett, 2H); 4,23 (q, 2H); 6,96 (d, 1H); 7,16 (d, 1H); 7,25 (t, 1H); 7,65-7,77 (m, 2H); 7,99 (d, 1H); 10,14 (s, 1H); 10,39 (d, 1H) ppm.		
27	 2-Cyano-N-ethyl-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-[3-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,08 (t, 3H); 1,27 (t, 3H); 1,68 (m, 4H); 2,47 (m, 4H); 2,64 (m, 2H); 2,72 (m, 2H); 3,20 (pentuplett, 2H); 4,22 (q, 2H); 6,92 (d, 1H); 7,10 (d, 1H); 7,16-7,28 (m, 2H); 7,70 (t, 1H); 8,09 (s, 1H); 10,24 (s, 1H) ppm.	439.58 / 440	INTA1 / 1

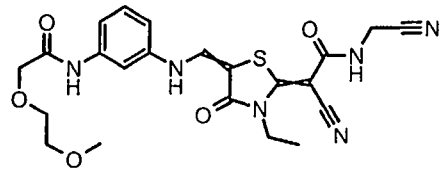
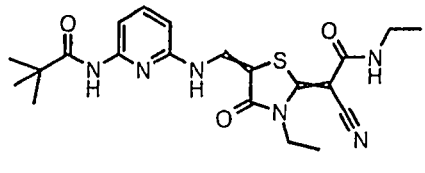
28	 2-Cyano-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-[3-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-prop-2-ynyl-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,25 (t, 3H); 1,68 (m, 4H); 2,48 (m, 4H); 2,62 (m, 2H); 2,73 (m, 2H); 3,06 (s,b, 1H); 3,93 (m, 2H); 4,23 (q, 2H); 6,93 (d, 1H); 7,10 (d, 1H); 7,16-7,30 (m, 2H); 8,08 (t, 1H); 8,12 (s, 1H); 10,30 (s, 1H) ppm.	449.58 / 450	INTA1 / 1
29	 2-Cyano-N-cyanomethyl-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-[3-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,25 (t, 3H); 1,68 (m, 4H); 2,50 (m, 4H); 2,64 (m, 2H); 2,73 (m, 2H); 4,17 (d, 2H); 4,23 (q, 2H); 6,94 (d, 1H); 7,10 (d, 1H); 7,17-7,31 (m, 2H); 8,16 (s, 1H);	450.56 / 451	INTA1 / 1

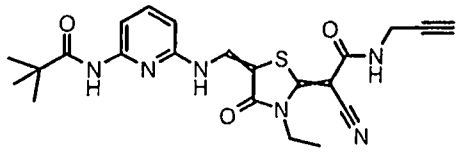
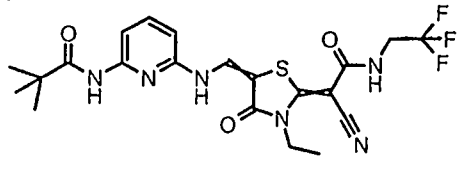
		8,35 (s, 1H); 10,38 (s, 1H) ppm.		
30	 2-Cyano-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-[3-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,26 (t, 3H); 1,70 (m, 4H); 2,47 (m, 4H); 2,63 (m, 2H); 2,74 (m, 2H); 3,97 (m, 2H); 4,25 (q, 2H); 6,95 (d, 1H); 7,12 (d, 1H); 7,19-7,30 (m, 2H); 8,15 (s, 1H); 8,21 (t, 1H); 10,38 (s, 1H) ppm.	493.55 / 494	INTA1 / 1
31	 2-Cyano-N-cyanomethyl-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): δ = 1,19-1,30 (m, 12H); 4,16 (d, 2H); 4,24 (q, 2H); 6,95 (d, 1H); 7,24 (t, 1H); 7,37 (d, 1H); 7,72 (s, 1H); 8,09 (s, 1H); 8,32 (s, 1H);	452.54 / 453	INTA4 / 1

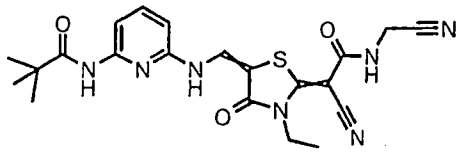
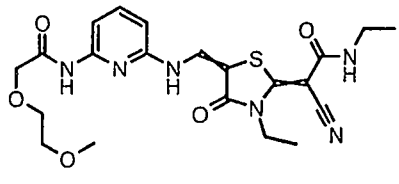
		9,25 (s, 1H); 10,53 (s, 1H) ppm.		
32	 2-Cyano-2-[3-ethyl-5-[1-[3-(2-hydroxy-2-methyl-propionylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-prop-2-ynyl-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,26 (t, 3H); 1,38 (s, 6H); 3,08 (s,b, 1H); 3,93 (m, 2H); 4,24 (q, 2H); 5,76 (s, 1H); 6,97 (d, 1H); 7,25 (t, 1H); 7,43 (d, 1H); 7,87 (s, 1H); 8,00-8,16 (m, 2H); 9,65 (s, 1H); 10,42 (d, 1H) ppm.	453.52 / 454	INTA1 0 / 1
33	 2-Cyano-N-cyanomethyl-2-[3-ethyl-5-[1-[3-(2-hydroxy-2-methyl-propionylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,27 (t, 3H); 1,37 (s, 6H); 4,17 (d, 2H); 4,25 (q, 2H); 5,76 (s, 1H); 6,98 (d, 1H); 7,26 (t, 1H); 7,45 (d, 1H); 7,38 (s, 1H); 8,09 (d, 1H);	454.51 / 455	INTA1 0 / 1

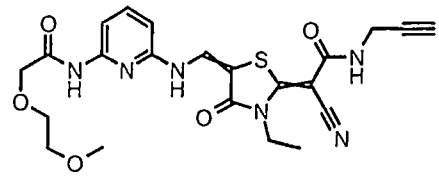
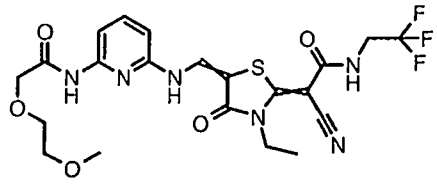
		8,34 (t, 1H); 9,66 (s, 1H); 10,50 (d, 1H) ppm.		
34	 2-Cyano-2-[3-ethyl-5-[1-[3-(2-hydroxy-2-methyl-propionylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,27 (t, 3H); 1,35 (s, 6H); 3,95 (m, 2H); 4,25 (q, 2H); 5,75 (s, 1H); 6,08 (d, 1H); 7,25 (t, 1H); 7,43 (d, 1H); 7,88 (s, 1H); 8,09 (d, 1H); 8,21 (t, 1H); 9,65 (s, 1H); 10,48 (d, 1H) ppm.	497.50 / 498	INTA1 0 / 1
35	 2-Cyano-N-ethyl-2-[3-ethyl-5-[1-[3-(2-hydroxy-2-methyl-propionylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,18 (t, 3H); 1,25 (t, 3H); 1,35 (s, 6H); 3,21 (pentuplett, 2H); 4,24 (q, 2H); 5,75 (s, 1H); 6,96 (d, 1H); 7,24 (t, 1H);	443.53 / 444	INTA1 0 / 1

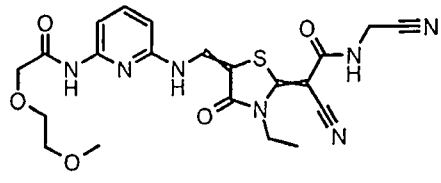
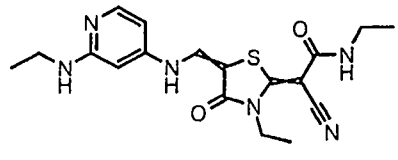
		7,42 (d, 1H); 7,70 (t, 1H); 7,85 (s, 1H); 8,03 (d, 1H); 9,64 (s, 1H); 10,36 (d, 1H) ppm.		
36	 2-Cyano-2-[3-ethyl-5-[1-{3-[2-(2-methoxy-ethoxy)-acetylamino]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-prop-2-ynyl-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,24 (t, 3H); 3,06 (m, 1H); 3,31 (s, 3H); 3,54 (m, 2H); 3,68 (m, 2H); 3,93 (m, 2H); 4,10 (s, 2H); 4,23 (q, 2H); 7,01 (m, 1H); 7,23-7,34 (m, 2H); 7,75 (s, 1H); 8,03 (d, 1H); 8,10 (t, 1H); 9,70 (s, 1H); 10,45 (d, 1H) ppm.	483.55 / 484	INTA5 / 1
37	 2-Cyano-2-[3-ethyl-5-[1-{3-[2-(2-methoxy-ethoxy)-acetylamino]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,26 (t, 3H); 3,31 (s, 3H); 3,54 (m, 2H); 3,69 (m, 2H);	527.52 / 528	INTA5 / 1

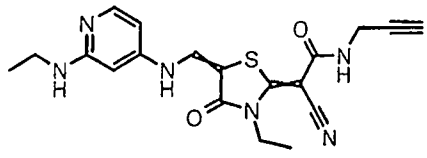
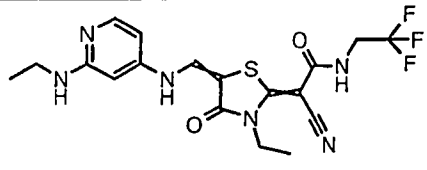
	4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-acetamide	3,97 (m, 2H); 4,10 (s, 2H); 4,25 (q, 2H); 7,01 (m, 1H); 7,22-7,34 (m, 2H); 7,76 (s, 1H); 8,07 (d, 1H); 8,23 (t, 1H); 9,71 (s, 1H); 10,51 (d, 1H) ppm.		
38	 2-Cyano-N-cyanomethyl-2-[3-ethyl-5-[1-{3-[2-(2-methoxy-ethoxy)-acetylamino]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,26 (t, 3H); 3,31 (s, 3H); 3,54 (m, 2H); 3,68 (m, 2H); 4,10 (s, 2H); 4,18 (d, 2H); 4,25 (q, 2H); 7,02 (m, 1H); 7,23-7,35 (m, 2H); 7,75 (s, 1H); 8,08 (d, 1H); 8,35 (t, 1H); 9,71 (s, 1H); 10,55 (d, 1H) ppm.	484.54 / 485	INTA5 / 1
39		(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,09 (t, 3H);	442.54 / 443	INTA3 / 1

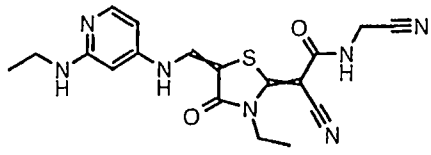
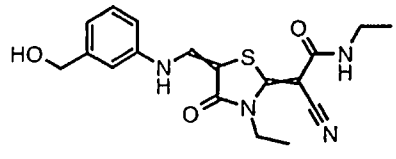
	2-Cyano-2-[5-[1-[6-(2,2-dimethyl-propionylamino)-pyridin-2-ylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-ethyl-acetamide	1,18-1,30 (m, 12H); 3,21 (m, 2H); 4,23 (q, 2H); 6,78 (dd, 1H); 7,63-7,79 (m, 3H); 8,74 (s, 1H); 9,68 (s, 1H); 10,67 (s, 1H) ppm.		
40	 2-Cyano-2-[5-[1-[6-(2,2-dimethyl-propionylamino)-pyridin-2-ylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-prop-2-ynyl-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,19-1,31 (m, 12H); 3,08 (m, 1H); 3,92 (m, 2H); 4,22 (q, 2H); 6,78 (dd, 1H); 7,65-7,76 (m, 2H); 8,14 (s, 1H); 8,78 (s, 1H); 9,68 (s, 1H); 10,75 (s, 1H) ppm.	452.54 / 453	INTA3 / 1
41	 2-Cyano-2-[5-[1-[6-(2,2-dimethyl-propionylamino)-pyridin-2-ylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,15-1,31 (m, 12H); 3,95 (m, 2H); 4,22 (q, 2H); 6,71 (d, 1H);	496.51 / 497	INTA3 / 1

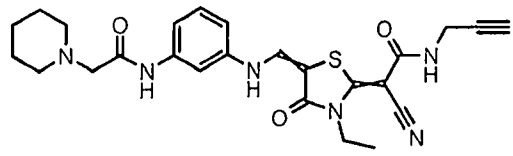
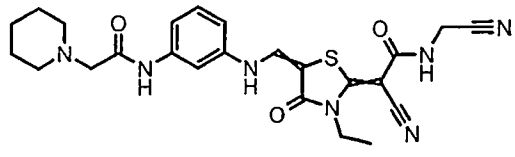
	N-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-acetamide	7,58-7,72 (m, 2H); 8,02 (s, 1H); 8,88 (s, 1H); 9,55 (s, 1H); 10,80 (s, 1H) ppm.		
42	 2-Cyano-N-cyanomethyl-2-[5-[1-[6-(2,2-dimethyl-propionylamino)-pyridin-2-ylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,19-1,32 (m, 12H); 4,18 (d, 2H); 4,25 (q, 2H); 6,80 (d, 1H); 7,65-7,78 (m, 2H); 8,40 (t, 1H); 8,80 (s, 1H); 9,70 (s, 1H); 10,81 (s, 1H) ppm.	453.52 / 454	INTA3 / 1
43	 2-Cyano-N-ethyl-2-[3-ethyl-5-[1-{6-[2-(2-methoxy-ethoxy)-acetylamino]-pyridin-2-ylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,08 (t, 3H); 1,25 (t, 3H); 3,21 (m, 2H); 3,33 (s, 3H); 3,52 (m, 2H); 3,69 (m, 2H); 4,15 (s, 2H); 4,22 (q, 2H); 6,79 (dd, 1H); 7,64-7,81 (m, 3H);	474.54 / 475	INTA6 / 1

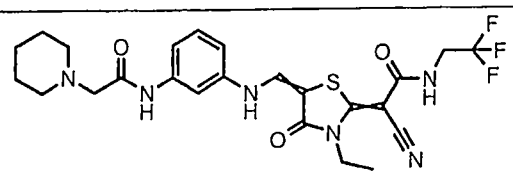
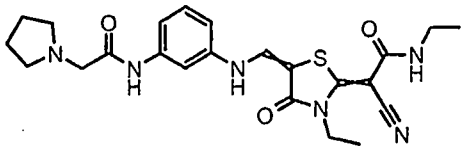
		8,67 (s, 1H); 9,94 (s, 1H); 10,75 (s, 1H) ppm.		
44	 2-Cyano-2-[3-ethyl-5-[1-{6-[2-(2-methoxy-ethoxy)-acetylamino]-pyridin-2-ylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-prop-2-ynyl-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,24 (t, 3H); 3,09 (m, 1H); 3,35 (s, 3H); 3,51 (m, 2H); 3,69 (m, 2H); 3,92 (m, 2H); 4,15 (s, 2H); 4,22 (q, 2H); 6,82 (dd, 1H); 7,69-7,81 (m, 2H); 8,17 (t, 1H); 8,68 (s, 1H); 9,99 (s, 1H); 10,85 (s, 1H) ppm.	484.53 / 485	INTA6 / 1
45	 2-Cyano-2-[3-ethyl-5-[1-{6-[2-(2-methoxy-ethoxy)-acetylamino]-pyridin-2-ylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,25 (t, 3H); 3,33 (s, 3H); 3,51 (m, 2H); 3,69 (m, 2H); 3,97 (m, 2H); 4,15 (s, 2H); 4,24 (q, 2H); 6,80 (dd, 1H);	528.51 / 529	INTA6 / 1

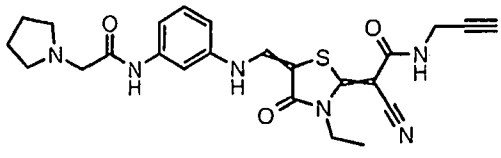
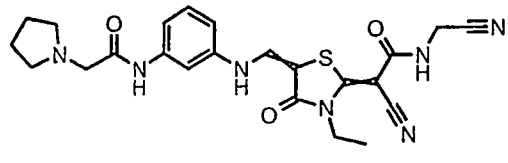
		7,68-7,82 (m, 2H); 8,28 (t, 1H); 8,70 (s, 1H); 9,99 (s, 1H); 10,87 (s, 1H) ppm.		
46	 2-Cyano-N-cyanomethyl-2-[3-ethyl-5-[1-{6-[2-(2-methoxy-ethoxy)-acetylamino]-pyridin-2-ylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,25 (t, 3H); 3,34 (s, 3H); 3,52 (m, 2H); 3,69 (m, 2H); 4,08-4,32 (m, 6H); 6,79 (d, 1H); 7,65-7,81 (m, 2H); 8,35 (s, 1H); 8,73 (s, 1H); 9,95 (s, 1H); 10,88 (s, 1H) ppm.	485.52 / 486	INTA6 / 1
47	 2-Cyano-N-ethyl-2-[3-ethyl-5-[1-(2-ethylamino-pyridin-4-ylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 0,99-1,17 (m, 6H); 1,25 (t, 3H); 3,12-3,29 (m, 4H); 4,21 (q, 1H); 6,22 (s, 1H); 6,38-6,50 (m, 2H); 7,75 (t, 1H); 7,83 (d, 1H); 7,99 (d, 1H);	386.48 / 387	INTA2 / 1

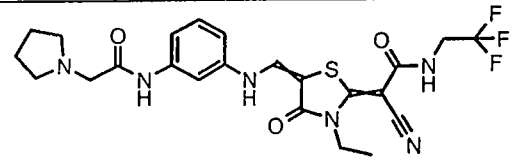
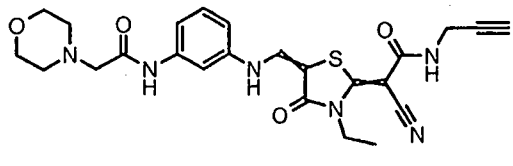
		10,20 (d, 1H) ppm.		
48	 2-Cyano-2-[3-ethyl-5-[1-(2-ethylamino-pyridin-4-ylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-prop-2-ynyl-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,11 (t, 3H); 1,26 (t, 3H); 3,07 (m, 1H); 3,23 (m, 2H); 3,92 (m, 2H); 4,22 (q, 2H); 6,28 (d, 1H); 6,44 (dd, 1H); 6,53 (t, 1H); 7,84 (d, 1H); 8,01 (d, 1H); 8,17 (t, 1H); 10,30 (d, 1H) ppm.	396.47 / 397	INTA2 / 1
49	 2-Cyano-2-[3-ethyl-5-[1-(2-ethylamino-pyridin-4-ylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,11 (t, 3H); 1,26 (t, 3H); 3,22 (m, 2H); 3,97 (m, 2H); 4,24 (q, 2H); 6,24 (d, 1H); 6,40-6,50 (m, 2H); 7,84 (d, 1H); 8,03 (s, 1H); 8,27 (t, 1H); 10,31 (s, 1H) ppm.	440.45 / 441	INTA2 / 1

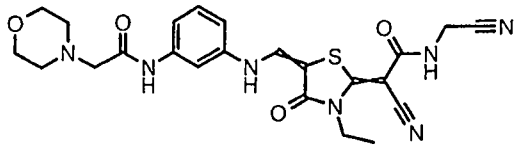
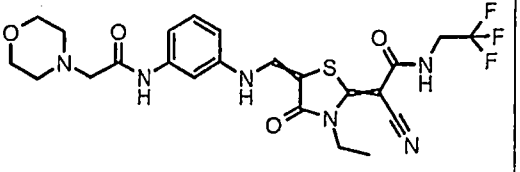
50	 2-Cyano-N-cyanomethyl-2-[3-ethyl-5-[1-(2-ethylamino-pyridin-4-ylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,11 (t, 3H); 1,26 (t, 3H); 3,22 (m, 2H); 4,18 (d, 2H); 4,23 (q, 2H); 6,26 (d, 1H); 6,38-6,51 (m, 2H); 7,35 (d, 1H); 8,06 (d, 1H); 8,40 (t, 1H); 10,34 (d, 1H) ppm.	397.46 / 398	INTA2 / 1
51	 2-Cyano-N-ethyl-2-[3-ethyl-5-[1-(3-hydroxymethyl-phenylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,08 (t, 3H); 1,25 (t, 3H); 3,21 (pentuplett, 2H); 4,23 (q, 2H); 4,50 (d, 2H); 5,24 (t, 1H); 7,00 (d, 1H); 7,14 (d, 1H); 7,23-7,33 (m, 2H); 7,69 (t, 1H); 8,08 (s, 1H); 10,33 (s, 1H) ppm.	372.45 / 373	INTT7 / 4

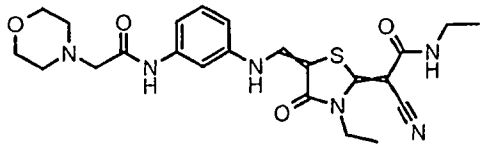
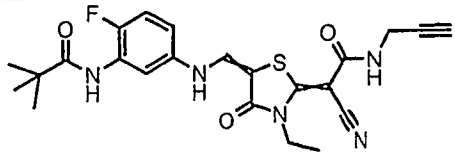
52	 2-Cyano-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-[3-(2-piperidin-1-yl-acetylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-prop-2-ynyl-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,26 (t, 3H); 1,41 (m, 2H); 1,59 (m, 4H); 2,45 (m, 4H); 3,01-3,11 (m, 3H); 3,92 (m, 2H); 4,24 (q, 2H); 7,00 (d, 1H); 7,21-7,35 (m, 2H); 7,72 (s, 1H); 8,00-8,15 (m, 2H); 9,71 (s, 1H); 10,43 (d, 1H) ppm.	492.60 / 493	INTT9 + INT20 / 5
53	 2-Cyano-N-cyanomethyl-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-[3-(2-piperidin-1-yl-acetylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,27 (t, 3H); 1,42 (m, 2H); 1,58 (m, 4H); 2,47 (m, 4H); 3,08 (s, 2H); 4,17 (d, 2H); 4,24 (q, 2H); 6,94-7,05 (m, 1H); 7,21-7,34 (m, 2H); 7,75 (s, 1H); 8,09 (d, 1H); 8,36 (t, 1H);	493.59 / 494	INTT1 0 + INT20 / 5

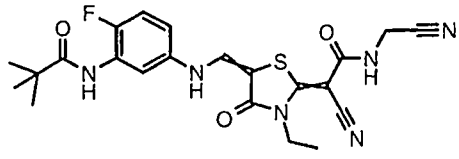
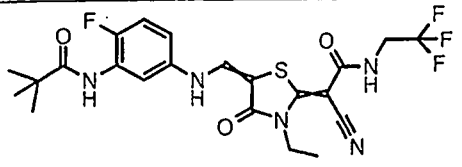
		9,74 (s, 1H); 10,52 (d, 1H) ppm.		
54	 2-Cyano-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-[3-(2-piperidin-1-yl-acetylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,27 (t, 3H); 1,41 (m, 2H); 1,59 (m, 4H); 2,45 (m, 4H); 3,08 (s, 2H); 3,97 (m, 2H); 4,24 (q, 2H); 7,00 (d, 1H); 7,21-7,34 (m, 2H); 7,74 (s, 1H); 8,08 (s, 1H); 8,21 (t, 1H); 9,72 (s, 1H); 10,50 (s, 1H) ppm.	536.58 / 537	INTT8 + INT20 / 5
55	 2-Cyano-N-ethyl-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-[3-(2-pyrrolidin-1-yl-acetylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,08 (t, 3H); 1,25 (t, 3H); 1,77 (m, 4H); 2,60 (m, 4H); 3,21 (pentuplett, 2H); 3,26 (s, 2H); 4,23 (q, 2H); 6,97 (d, 2H);	468.58 / 469	INTT7 + INT22 / 5

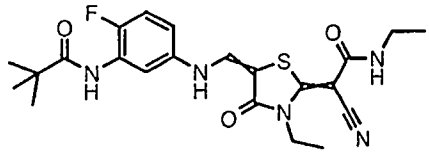
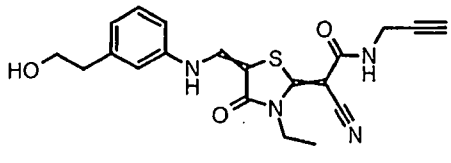
		7,20-7,37 (m, 2H); 7,62-7,78 (m, 2H); 8,02 (s, 1H); 9,76 (s, 1H); 10,39 (s, 1H) ppm.		
56	 2-Cyano-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-[3-(2-pyrrolidin-1-yl-acetylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-prop-2-ynyl-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,24 (t, 3H); 1,76 (m, 4H); 2,60 (m, 4H); 3,05 (m, 1H); 3,25 (s, 2H); 3,91 (m, 2H); 4,23 (q, 2H); 6,88 (s, 1H); 7,20 (t, 1H); 7,29 (d, 1H); 7,61 (s, 1H); 7,73-8,01 (b, 1H); 8,12 (s, 1H); 9,70 (s, 1H); 10,45 (s, 1H) ppm.	478.57 / 479	INTT9 + INT22 / 5
57	 2-Cyano-N-cyanomethyl-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-[3-(2-pyrrolidin-1-yl-acetylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,26 (t, 3H); 1,87 (m, 4H); 3,02 (m, 4H); 3,80 (s, 2H); 4,17 (d, 2H);	479.56 / 480	INTT1 0 + INT22 / 5

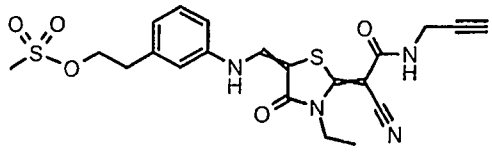
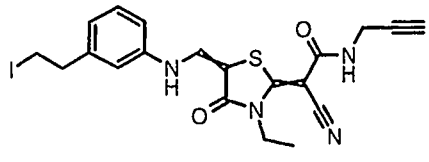
	Z))-ylidene]-acetamide	4,24 (q, 2H); 6,99-7,09 (m, 1H); 7,24-7,38 (m, 2H); 7,74 (s, 1H); 8,07 (d, 1H); 8,36 (t, 1H); 10,35 (s, 1H); 10,58 (d, 1H) ppm.		
58	 2-Cyano-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-[3-(2-pyrrolidin-1-yl-acetylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,26 (t, 3H); 1,75 (m, 4H); 2,60 (m, 4H); 3,25 (s, 2H); 3,96 (m, 2H); 4,24 (q, 2H); 6,98 (d, 1H); 7,21-7,38 (m, 2H); 7,75 (s, 1H); 8,08 (s, 1H); 8,21 (t, 1H); 9,78 (s, 1H); 10,50 (s, 1H) ppm.	522.55 / 523	INTT8 + INT22 / 5
59	 2-Cyano-2-[3-ethyl-5-[1-[3-(2-morpholin-4-yl-acetylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,25 (t, 3H); 2,51 (m, 4H); 3,06 (m, 1H); 3,13 (s, 2H);	494.57 / 495	INTT9 + INT24 / 5

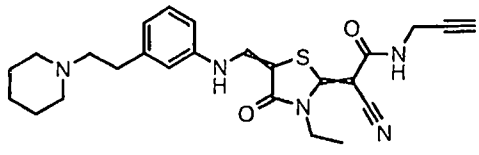
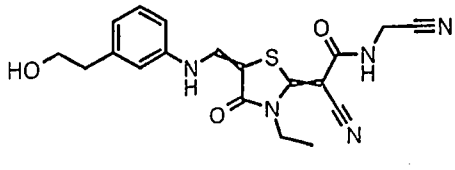
	ylidene]-N-prop-2-ynyl-acetamide	3,65 (m, 4H); 3,92 (m, 2H); 4,24 (q, 2H); 6,95 (s, 1H); 7,20-7,33 (m, 2H); 7,67 (s, 1H); 7,92-8,15 (m, 2H); 9,78 (s, 1H); 10,45 (s, 1H) ppm.		
60	 2-Cyano-N-cyanomethyl-2-[3-ethyl-5-[1-[3-(2-morpholin-4-yl-acetylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,27 (t, 3H); 2,51 (m, 4H); 3,15 (s, 2H); 3,64 (m, 4H); 4,15 (d, 2H); 4,24 (q, 2H); 6,96-7,06 (m, 1H); 7,23-7,36 (m, 2H); 7,74 (s, 1H); 8,08 (d, 1H); 8,35 (t, 1H); 9,81 (s, 1H); 10,53 (d, 1H) ppm.	495.56 / 496	INTT10 + INT24 / 5
61	 2-Cyano-2-[3-ethyl-5-[1-[3-(2-morpholin-4-yl-acetylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,27 (t, 3H); 2,51 (m, 4H); 3,14 (s, 2H);	538.55 / 539	INTT8 + INT24 / 5

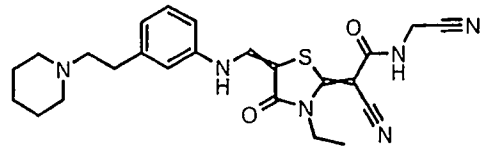
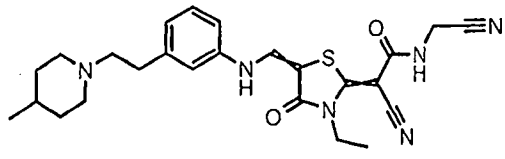
	4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-acetamide	3,64 (m, 4H); 3,97 (m, 2H); 4,25 (q, 2H); 6,95-7,04 (m, 1H); 7,22-7,33 (m, 2H); 7,73 (s, 1H); 8,07 (d, 1H); 8,21 (t, 1H); 9,80 (s, 1H); 10,50 (d, 1H) ppm.		
62	 2-Cyano-N-ethyl-2-[3-ethyl-5-[1-[3-(2-morpholin-4-yl-acetylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,08 (t, 3H); 1,25 (t, 3H); 2,50 (m, 4H); 3,13 (s, 2H); 3,20 (m, 2H); 3,65 (m, 4H); 4,23 (q, 2H); 6,91-7,02 (m, 1H); 7,20-7,33 (m, 2H); 7,63-7,75 (m, 2H); 8,01 (s, 1H); 9,79 (s, 1H); 10,39 (s, 1H) ppm.	484.58 / 485	INTT7 + INT24 / 5
63	 2-Cyano-2-[5-[1-[3-(2,2-dimethyl-	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,19-1,30 (m, 12H);	469.54 / 470	INTT9 + INT19 / 5

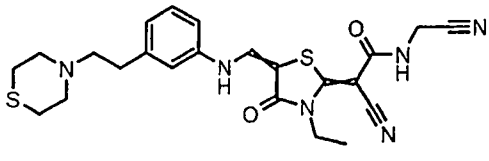
	propionylamino)-4-fluoro-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-prop-2-ynyl-acetamide	3,07 (m, 1H); 3,92 (m, 2H); 4,23 (q, 2H); 7,09-7,18 (m, 1H); 7,22 (t, 1H); 7,51 (m, 1H); 8,02 (d, 1H); 8,10 (t, 1H); 9,08 (s, 1H); 10,39 (d, 1H) ppm.		
64	 2-Cyano-N-cyanomethyl-2-[5-[1-[3-(2,2-dimethyl-propionylamino)-4-fluoro-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,16-1,31 (m, 12H); 4,17 (d, 2H); 4,23 (q, 2H); 7,11-7,19 (m, 1H); 7,24 (t, 1H); 7,03 (m, 1H); 8,07 (d, 1H); 8,36 (t, 1H); 9,09 (s, 1H); 10,45 (d, 1H) ppm.	470.53 / 471	INTT10 + INT19 / 5
65	 2-Cyano-2-[5-[1-[3-(2,2-dimethyl-propionylamino)-4-fluoro-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,17-1,33 (m, 12H); 3,97 (m, 2H); 4,23 (q, 2H);	513.51 / 514	INTT8 + INT19 / 5

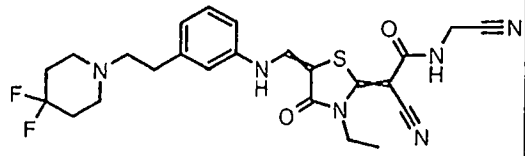
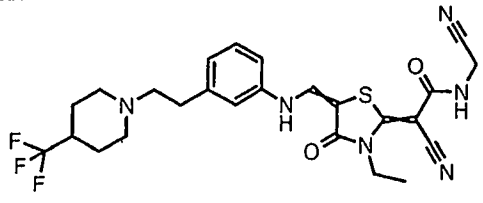
	3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-acetamide	7,11 (s, 1H); 7,21 (t, 1H); 7,49 (s, 1H); 8,08 (s, 1H); 8,13 (s, 1H); 9,06 (s, 1H); 10,44 (s, 1H) ppm.		
66	 2-Cyano-2-[5-[1-[3-(2,2-dimethyl-propionylamino)-4-fluoro-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-ethyl-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,08 (t, 3H); 1,15-1,30 (m, 12H); 3,20 (pentuplett, 2H); 4,21 (q, 2H); 7,08-7,16 (m, 1H); 7,21 (t, 1H); 7,51 (m, 1H); 7,70 (t, 1H); 8,00 (s, 1H); 9,08 (s, 1H); 10,31 (s, 1H) ppm.	459.54 / 460	INTT7 + INT19 / 5
67	 2-Cyano-2-[3-ethyl-5-[1-[3-(2-hydroxy-ethyl)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-prop-2-ynyl-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,25 (t, 3H); 2,72 (t, 2H); 3,07 (m, 1H); 3,62 (q, 2H); 3,92 (m, 2H);	396.47 / 397	INTA8 / 1

		4,23 (q, 2H); 4,65 (t, 1H); 6,92 (d, 1H); 7,11 (d, 1H); 7,17 (s, 1H); 7,23 (t, 1H); 8,06 (s, 1H); 8,12 (s, 1H); 10,33 (s, 1H) ppm.		
68	 Methanesulfonic acid 2-(3-{[2-[1-cyano-1-prop-2-ynylcarbamoyl-meth-(E oder Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5-(E/Z))-ylidenemethyl]-amino}-phenyl)-ethyl ester	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,26 (t, 3H); 3,01 (t, 2H); 3,07 (m, 1H); 3,12 (s, 3H); 3,93 (m, 2H); 4,24 (q, 2H); 4,43 (t, 2H); 7,00 (d, 1H); 7,18 (d, 1H); 7,23-7,34 (m, 2H); 8,09 (t, 1H); 8,16 (s, 1H); 10,32 (s, 1H) ppm.	474.56 / 475	67 / 12
69	 2-Cyano-2-[3-ethyl-5-[1-[3-(2-iodo-ethyl)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,25 (t, 3H); 3,06 (m, 1H); 3,13 (t, 2H);	506.37 / 507	68 / 13

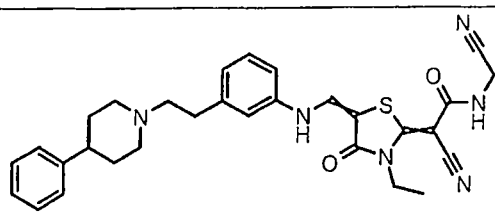
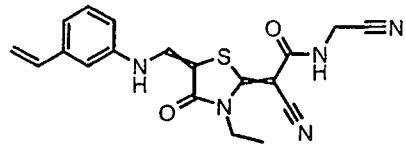
	oder Z))-ylidene]-N-prop-2-ynyl-acetamide	3,50 (t, 2H); 3,92 (m, 2H); 4,21 (q, 2H); 6,96 (d, 1H); 7,16 (d, 1H); 7,20-7,32 (m, 2H); 8,08 (s,b, 1H); 8,15 (s, 1H); 10,31 (s, 1H) ppm.		
70	 2-Cyano-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-[3-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-prop-2-ynyl-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,25 (t, 3H); 1,39 (m, 1H); 1,50 (m, 4H); 2,30-2,52 (m, 6H); 2,72 (m, 2H); 3,07 (m, 1H); 3,92 (m, 2H); 4,24 (q, 2H); 6,93 (d, 1H); 7,11 (d, 1H); 7,17-7,29 (m, 2H); 8,04-8,18 (m, 2H); 10,30 (s,b, 1H) ppm.	463.60 / 464	69 / 14
71	 2-Cyano-N-cyanomethyl-2-[3-ethyl-5-[1-[3-(2-hydroxy-ethyl)-	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,26 (t, 3H); 2,72 (t, 2H);	397.46 / 398	INTA8 / 1

	phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	3,61 (q, 2H); 4,17 (d, 2H); 4,23 (q, 2H); 4,65 (t, 1H); 6,93 (d, 1H); 7,13 (d, 1H); 7,19 (s, 1H); 7,24 (t, 1H); 8,15 (s, 1H); 8,32 (t, 1H); 10,41 (s, 1H) ppm.		
72	 2-Cyano-N-cyanomethyl-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-[3-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,25 (t, 3H); 1,39 (m, 2H); 1,50 (m, 4H); 2,40 (m, 4H); 2,49 (t, 2H); 2,53 (t, 2H); 4,16 (d, 2H); 4,25 (q, 2H); 6,94 (d, 1H); 7,11 (d, 1H); 7,16-7,30 (m, 2H); 8,16 (s, 1H); 8,32 (s, 1H); 10,48 (s,b, 1H) ppm.	464.59 / 465	13 / 14
73		(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer):	478.62 / 479	13 / 14

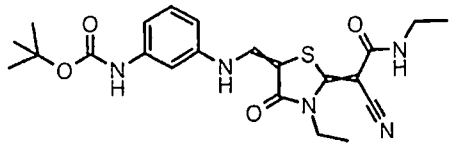
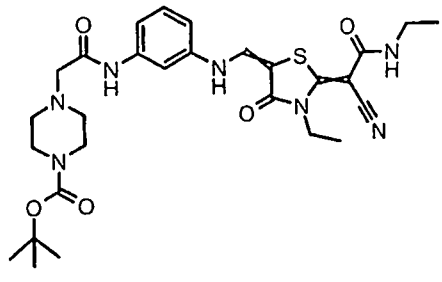
	2-Cyano-N-cyanomethyl-2-[3-ethyl-5-[1-{3-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	δ = 0,88 (d, 3H); 1,02-1,20 (m, 2H); 1,20-1,39 (m, 4H); 1,57 (d, 2H); 1,91 (t, 2H); 2,40-2,55 (m, 2H); 2,71 (t, 2H); 2,88 (d, 2H); 4,17 (m, 2H); 4,23 (q, 2H); 6,93 (d, 1H); 7,10 (d, 1H); 7,26-7,30 (m, 2H); 8,18 (s, 1H); 8,31 (s, 1H); 10,39 (s, 1H) ppm.		
74	 2-Cyano-N-cyanomethyl-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-[3-(2-thiomorpholin-4-yl-ethyl)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,25 (t, 3H); 2,51-2,67 (m, 6H); 2,67-2,81 (m, 6H); 4,17 (m, 2H); 4,24 (q, 2H); 6,93 (d, 1H); 7,11 (d, 1H); 7,20 (s, 1H); 7,24 (t, 1H); 8,17 (s, 1H); 8,32 (s, 1H); 10,39 (s, 1H) ppm.	482.63 / 483	13 / 14

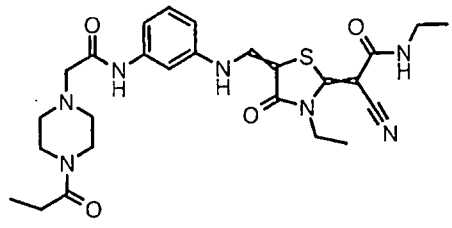
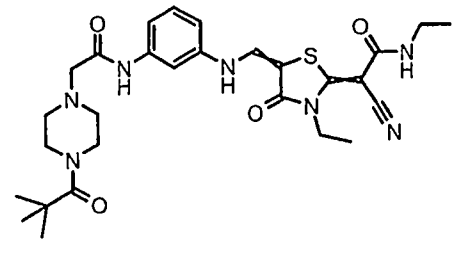
75	 2-Cyano-N-cyanomethyl-2-[5-[1-{3-[2-(4,4-difluoro-piperidin-1-yl)-ethyl]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,26 (t, 3H); 1,85-2,07 (m, 4H); 2,50-2,67 (m, 6H); 2,75 (m, 2H); 4,17 (d, 2H); 4,26 (q, 2H); 6,93 (d, 1H); 7,10 (m, 1H); 7,15-7,31 (m, 2H); 8,18 (s, 1H); 8,28 (s,b, 1H); 10,39 (s, 1H) ppm.	500.57 / 501	13 / 14
76	 2-Cyano-N-cyanomethyl-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-{3-[2-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,24 (t, 3H); 1,36-1,52 (m, 2H); 1,78 (d, 2H); 1,99 (t, 2H); 2,13-2,36 (m, 1H); 2,54 (m, 2H); 2,73 (m, 2H); 3,01 (d, 2H); 4,16 (m, 2H); 4,23 (q, 2H); 6,92 (d, 1H); 7,01-7,30 (m, 3H); 8,19 (s, 1H);	532.59 / 533	13 / 14

259

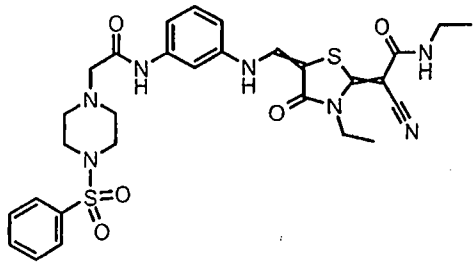
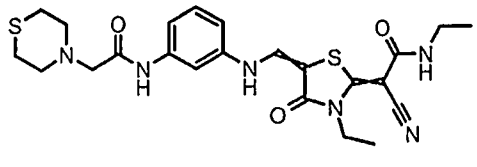
		8,27 (s, 1H); 10,40 (s, 1H) ppm.		
77	 2-Cyano-N-cyanomethyl-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-{3-[2-(4-phenyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer; ausgewählte Signale): δ = 1,24 (t, 3H); 1,56-1,99 (m, 4H); 2,09 (t, 2H); 2,56 (m, 2H); 2,76 (m, 2H); 3,04 (d, 2H); 4,13 (d, 2H); 4,24 (q, 2H); 6,94 (d, 1H); 7,01-7,40 (m, 8H); 8,10-8,35 (m, 2H); 10,40 (s, 1H) ppm.	540.69 / 541	13 / 14
78	 2-Cyano-N-cyanomethyl-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-(3-vinyl-phenylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,25 (t, 3H); 4,17 (d, 2H); 4,23 (q, 2H); 5,31 (d, 1H); 5,90 (d, 1H); 6,74 (dd, 1H); 7,13-7,26 (m, 2H); 7,32 (t, 1H); 7,44 (s, 1H); 8,20 (s, 1H);	379.44 / 380	13 / 14

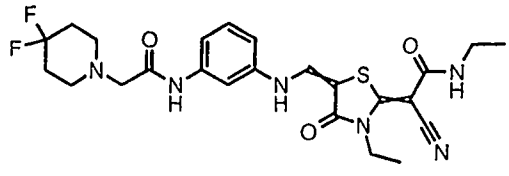
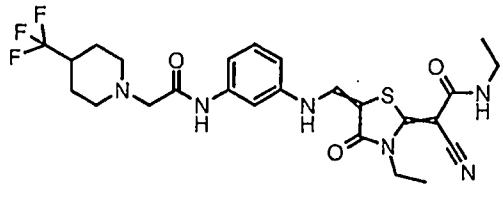
260

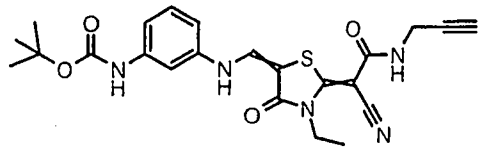
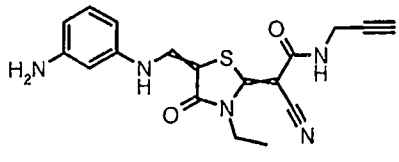
		8,34 (t, 1H); 10,41 (s, 1H) ppm.		
79	 (3-{[2-[1-Cyano-1-ethylcarbamoyl-meth-(E oder Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5-(E/Z))-ylidenemethyl]-amino}-phenyl)-carbamic acid tert-butyl ester	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,06 (t, 3H); 1,23 (t, 3H); 1,49 (s, 9H); 3,20 (m, 2H); 4,22 (q, 2H); 6,88 (d, 1H); 7,14 (d, 1H); 7,20 (t, 1H); 7,55 (s, 1H); 7,70 (t, 1H); 7,99 (d, 1H); 9,43 (s, 1H); 10,39 (d, 1H) ppm.	457.56 / 458	INTA9 / 1
80	 4-[(3-{[2-[1-Cyano-1-ethylcarbamoyl-meth-(E oder Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5-(E/Z))-ylidenemethyl]-amino}-phenylcarbamoyl)-methyl]-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,08 (t, 3H); 1,25 (t, 3H); 1,40 (s, 9H); 2,48 (m, 4H); 3,17 (s, 3H); 3,21 (m, 2H); 3,40 (m, 4H); 4,23 (q, 2H); 6,98 (m, 1H); 7,21-7,34 (m, 2H);	583.71 / 584	7 / 8

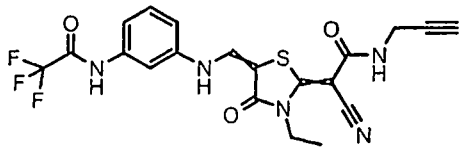
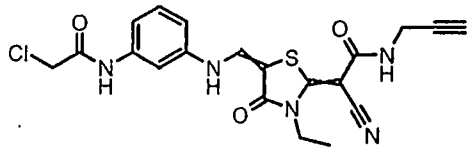
		7,64-7,77 (m, 2H); 8,02 (s, 1H); 9,80 (s, 1H); 10,39 (s, 1H) ppm.		
81	 2-Cyano-N-ethyl-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-{3-[2-(4-propionyl-piperazin-1-yl)-acetylamino]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,00 (t, 3H); 1,08 (t, 3H); 1,24 (t, 3H); 2,31 (q, 2H); 2,40-2,60 (m, 4H); 3,12-3,28 (m, 4H); 3,50 (m, 4H); 4,22 (q, 2H); 6,98 (m, 1H); 7,21-7,33 (m, 2H); 7,61-7,76 (m, 2H); 8,01 (s, 1H); 9,80 (s, 1H); 10,39 (s, 1H) ppm.	539.66 / 540	80 / 9
82	 2-Cyano-2-[5-[1-(3-{2-[4-(2,2-dimethyl-propionyl)-piperazin-1-yl]-acetylamino}-phenylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-ethyl-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,08 (t, 3H); 1,20 (s, 9H); 1,26 (t, 3H); 2,42-2,58 (m, 4H); 3,17 (s, 2H); 3,21 (m, 2H); 3,61 (m, 4H);	567.72 / 568	80 / 10

262

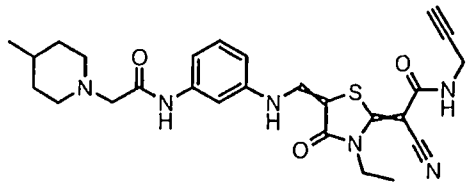
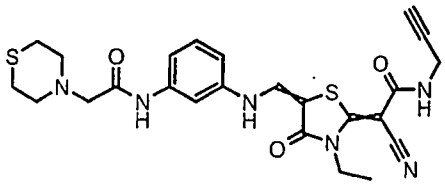
		4,22 (q, 2H); 6,99 (d, 1H); 7,21-7,32 (m, 2H); 7,62-7,76 (m, 2H); 8,01 (s, 1H); 9,80 (s, 1H); 10,40 (s, 1H) ppm.		
83	 2-[5-[1-{3-[2-(4-Benzenesulfonyl-piperazin-1-yl)-acetylamino]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-2-cyano-N-ethyl-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,08 (t, 3H); 1,25 (t, 3H); 2,60 (m, 4H); 2,99 (m, 4H); 3,15 (s, 2H); 3,20 (m, 2H); 4,22 (q, 2H); 6,92 (s, 1H); 7,16-7,28 (m, 2H); 7,52-7,82 (m, 7H); 8,00 (s, 1H); 9,67 (s, 1H); 10,36 (s, 1H) ppm.	623.76 / 624	80 / 10
84	 2-Cyano-N-ethyl-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-[3-(2-thiomorpholin-4-yl-acetylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert Hauptisomer): δ = 1,07 (t, 3H); 1,24 (t, 3H); 2,70 (m, 4H); 2,79 (m, 4H); 3,17 (s, 2H);	500.65 / 501	7 / 8

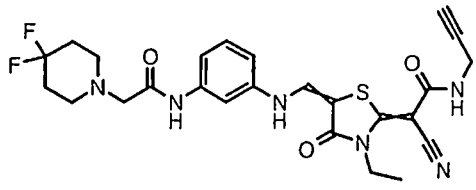
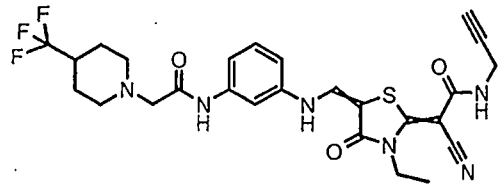
		3,20 (m, 2H); 4,22 (q, 2H); 6,97 (d, 1H); 7,20-7,34 (m, 2H); 7,55-7,77 (m, 2H); 8,05 (s, 1H); 9,71 (s, 1H); 10,39 (s, 1H) ppm.		
85	 2-Cyano-2-[5-[1-{3-[2-(4,4-difluoro-piperidin-1-yl)-acetylamino]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-ethyl-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,08 (t, 3H); 1,25 (t, 3H); 1,94-2,14 (m, 4H); 2,67 (m, 4H); 3,12-3,28 (m, 4H); 4,22 (q, 2H); 6,98 (d, 1H); 7,21-7,35 (m, 2H); 7,60-7,77 (m, 2H); 8,01 (s, 1H); 9,79 (s, 1H); 10,39 (s, 1H) ppm.	518.59 / 519	7 / 8
86	 2-Cyano-N-ethyl-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-{3-[2-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-yl)-acetylamino]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,08 (t, 3H); 1,25 (t, 3H); 1,50-1,70 (m, 2H); 1,80 (d, 2H); 2,12-2,37 (m, 3H);	550.61 / 551	7 / 8

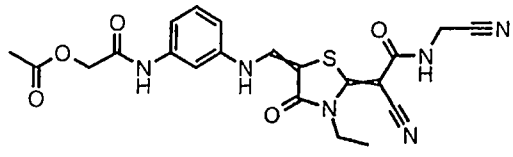
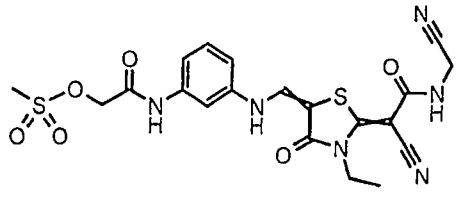
	thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	2,95 (d, 2H); 3,15 (s, 2H); 3,21 (m, 2H); 4,22 (q, 2H); 6,99 (d, 1H); 7,20-7,35 (m, 2H); 7,64-7,76 (m, 2H); 8,01 (d, 1H); 9,73 (s, 1H); 10,39 (d, 1H) ppm.		
87	 (3-{[2-[1-Cyano-1-prop-2-ynylcarbamoyl-meth-(E oder Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5-(E/Z))-ylidenemethyl]-amino}-phenyl)-carbamic acid tert-butyl ester	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,25 (t, 3H); 1,49 (s, 9H); 3,06 (m, 1H); 3,92 (m, 2H); 4,22 (q, 2H); 6,89 (d, 1H); 7,06 (d, 1H); 7,20 (t, 1H); 7,55 (s, 1H); 7,94-8,13 (m, 2H); 9,43 (s, 1H); 10,44 (s, 1H) ppm.	467.55 / 468	INTA9 / 1
88	 2-[5-[1-(3-Amino-phenylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,25 (t, 3H); 3,06 (m, 1H); 3,92 (m, 2H);	367.43 / 368	87 / 6

	2-cyano-N-prop-2-ynyl-acetamide	4,23 (q, 2H); 6,27 (d, 1H); 6,99-7,09 (m, 2H); 7,29 (t, 1H); 8,04 (d, 1H); 8,13 (t, 1H); 8,65 (b, 3H); 10,40 (d, 1H) ppm.		
89	 2-Cyano-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-[3-(2,2,2-trifluoro-acetylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-prop-2-ynyl-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,25 (t, 3H); 3,08 (m, 1H); 3,93 (m, 2H); 4,24 (q, 2H); 7,17 (m, 1H); 7,32-7,40 (m, 2H); 7,70 (s, 1H); 8,05 (s, 1H); 8,11 (t, 1H); 10,50 (s, 1H); 11,29 (s, 1H) ppm.	463.44 / 464	87 / 9
90	 2-[5-[1-[3-(2-Chloro-acetylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-2-cyano-N-prop-2-ynyl-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,26 (t, 3H); 3,06 (m, 1H); 3,92 (m, 2H); 4,15-4,30 (m, 4H); 7,02 (d, 1H); 7,20 (d, 1H);	443.92 / 444	88/ 203

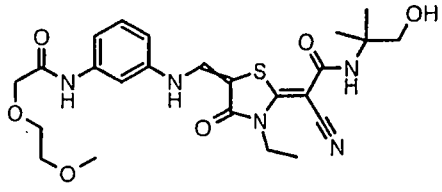
266

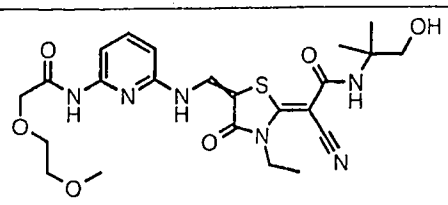
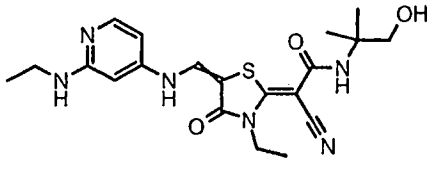
		7,30 (t, 1H); 7,68 (s, 1H); 7,99-8,15 (m, 2H); 10,36 (s, 1H); 10,48 (s, 1H) ppm.		
91	 2-Cyano-2-[3-ethyl-5-[1-{3-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-acetylamino]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-prop-2-ynyl-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 0,91 (d, 3H); 1,20-1,37 (m, 6H); 1,60 (d, 2H); 2,13 (t, 2H); 2,83 (d, 2H); 3,06 (m, 1H); 3,09 (s, 2H); 3,92 (m, 2H); 4,24 (q, 2H); 6,99 (d, 1H); 7,21-7,35 (m, 2H); 7,71 (s, 1H); 7,98-8,15 (m, 2H); 9,70 (s, 1H); 10,45 (s, 1H) ppm.	506.63 / 507	90 / 8
92	 2-Cyano-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-[3-(2-thiomorpholin-4-yl-acetylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-prop-2-ynyl-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,25 (t, 3H); 2,70 (m, 4H); 2,79 (m, 4H); 3,08 (m, 1H); 3,18 (s, 2H);	510,64 / 511	90 / 8

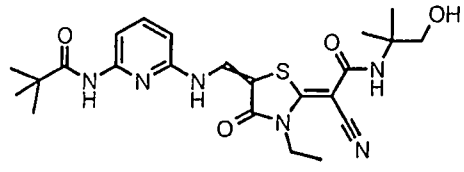
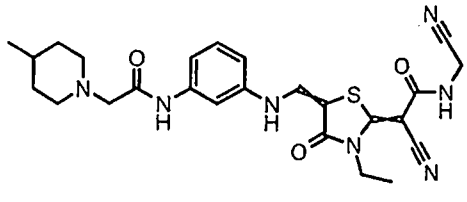
		3,93 (m, 2H); 4,24 (q, 2H); 6,99 (d, 1H); 7,21-7,36 (m, 2H); 7,73 (s, 1H); 8,00-8,15 (m, 2H); 9,74 (s, 1H); 10,45 (s, 1H) ppm.		
93	 2-Cyano-2-[5-[1-{3-[2-(4,4-difluoro-piperidin-1-yl)-acetylamino]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-prop-2-ynyl-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,26 (t, 3H); 1,97-2,13 (m, 4H); 2,68 (m, 4H); 3,07 (m, 1H); 3,24 (s, 2H); 3,92 (m, 2H); 4,22 (q, 2H); 6,99 (d, 1H); 7,22-7,36 (m, 2H); 7,73 (s, 1H); 8,00-8,15 (m, 2H); 9,80 (s, 1H); 10,47 (s, 1H) ppm.	528.59 / 529	90 / 8
94	 2-Cyano-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-{3-[2-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-yl)-acetylamino]-phenylamino}-meth-	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,24 (t, 3H); 1,50-1,70 (m, 2H); 1,79 (d, 2H); 2,13-2,36 (m, 3H);	560.60 / 561	90 / 8

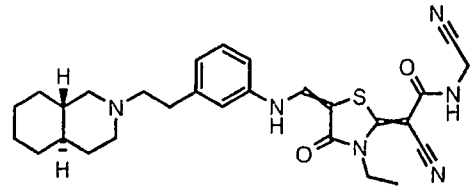
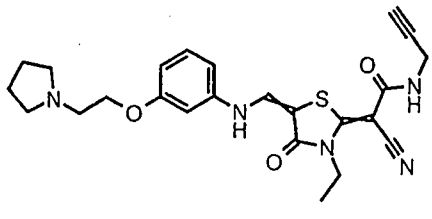
	(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-prop-2-ynyl- . acetamide	2,95 (d, 2H); 3,08 (m, 1H); 3,15 (s, 2H); 3,92 (m, 2H); 4,23 (q, 2H); 6,99 (d, 1H); 7,20-7,37 (m, 2H); 7,71 (s, 1H); 7,97-8,19 (m, 2H); 9,75 (s, 1H); 10,46 (s, 1H) ppm.		
95	 Acetic acid (3-{[2-[1-cyano-1-(cyanomethyl-carbamoyl)-meth-(E oder Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5-(E/Z))-ylidenemethyl]-amino}-phenylcarbamoyl)-methyl ester	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,26 (t, 3H); 2,13 (s, 3H); 4,17 (d, 2H); 4,24 (q, 2H); 4,66 (s, 2H); 7,02 (d, 1H); 7,20 (d, 1H); 7,30 (t, 1H); 7,69 (s, 1H); 8,06 (d, 1H); 8,35 (t, 1H); 10,17 (s, 1H); 10,54 (d, 1H) ppm.	468.49 / 469	INTT10 + INT27 / 5
96	 Methanesulfonic acid (3-{[2-[1-	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,24 (t, 3H);	504.55 / 505	11 / 203

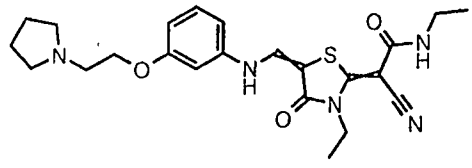
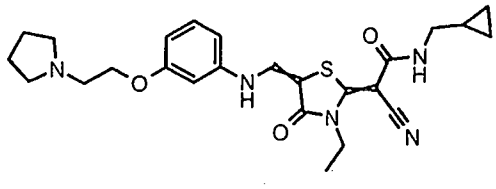
269

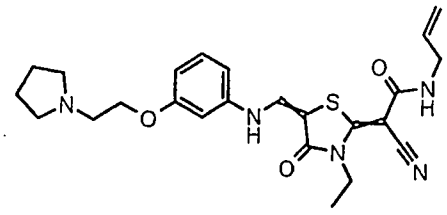
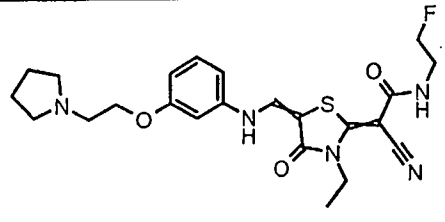
	cyano-1-(cyanomethyl-carbamoyl)-meth-(E oder Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5-(E/Z))-ylidenemethyl]-amino}-phenylcarbamoyl)-methyl ester	3,31 (s, 3H); 4,17 (d, 2H); 4,25 (q, 2H); 4,88 (s, 2H); 7,07 (d, 1H); 7,24 (d, 1H); 7,31 (t, 1H); 7,70 (s, 1H); 8,07 (s,b, 1H); 8,37 (s, 1H); 10,26 (s, 1H); 10,57 (s, 1H) ppm.		
97	 2-Cyano-2-[3-ethyl-5-[1-{3-[2-(2-methoxy-ethoxy)-acetylamino]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-(2-hydroxy-1,1-dimethyl-ethyl)-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,24 (t, 3H); 1,30 (s, 6H); 3,31 (s, 3H); 3,38 (d, 2H); 3,55 (m, 2H); 3,69 (m, 2H); 4,09 (s, 2H); 4,21 (q, 2H); 5,20 (t, 1H); 6,70 (s, 1H); 7,01 (m, 1H); 7,23-7,32 (m, 2H); 7,74 (s, 1H); 8,02 (d, 1H); 9,70 (s, 1H); 10,40 (d, 1H) ppm.	517.60 / 518	INTA5 / 1

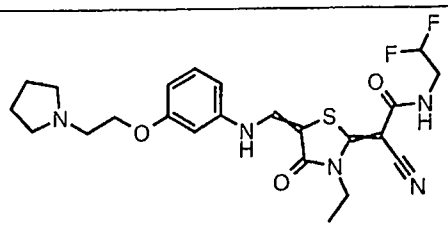
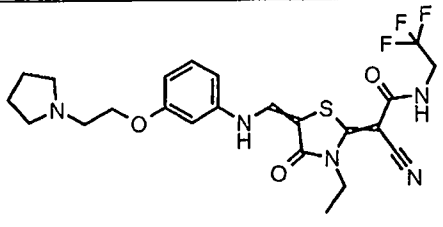
98	 2-Cyano-2-[3-ethyl-5-[1-{6-[2-(2-methoxy-ethoxy)-acetylamino]-pyridin-2-ylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-(2-hydroxy-1,1-dimethyl-ethyl)-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,23 (t, 3H); 1,30 (s, 6H); 3,32 (s, 3H); 3,38 (d, 2H); 3,51 (m, 2H); 3,68 (m, 2H); 4,15 (s, 2H); 4,20 (q, 2H); 5,71 (t, 1H); 6,71 (s, 1H); 6,80 (d, 1H); 7,69-7,80 (m, 2H); 8,69 (s, 1H); 9,95 (s, 1H); 10,75 (s, 1H) ppm.	518.59 / 519	INTA6 / 1
99	 2-Cyano-2-[3-ethyl-5-[1-(2-ethylamino-pyridin-4-ylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-(2-hydroxy-1,1-dimethyl-ethyl)-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,11 (t, 3H); 1,24 (t, 3H); 1,30 (s, 6H); 3,22 (m, 2H); 3,28 (d, 2H); 4,20 (q, 2H); 5,20 (t, 1H); 6,23 (s, 1H); 6,37-6,49 (m, 2H); 6,71 (s, 1H);	430.53 / 431	INTA2 / 1

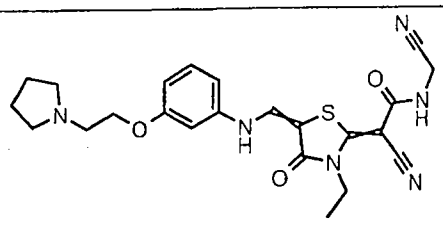
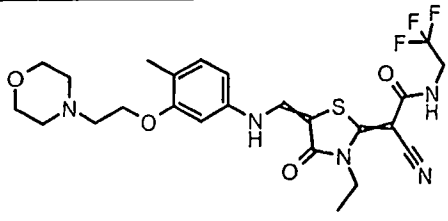
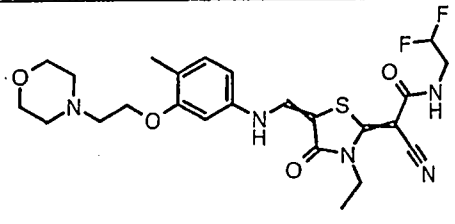
		7,83 (d, 1H); 8,00 (s, 1H); 10,20 (s, 1H) ppm.		
100	 2-Cyano-2-[5-[1-[6-(2,2-dimethyl-propionylamino)-pyridin-2-ylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-(2-hydroxy-1,1-dimethyl-ethyl)-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1,06 (t, 3H); 1,25 (s, 9H); 1,30 (s, 6H); 3,39 (d, 2H); 4,21 (q, 2H); 5,20 (t, 1H); 6,72 (s, 1H); 6,79 (dd, 1H); 7,65-7,77 (m, 2H); 8,55 (s, 1H); 9,68 (s, 1H); 10,68 (s, 1H) ppm.	486.59 / 487	INTA3 / 1
101	 2-Cyano-N-cyanomethyl-2-[3-ethyl-5-[1-{3-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-acetylamino]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 0,91 (d, 3H); 1,15-1,40 (m, 6H); 1,60 (d, 2H); 2,11 (t, 2H); 2,81 (d, 2H); 3,09 (s, 2H); 4,17 (d, 2H); 4,23 (q, 2H); 7,00 (d, 1H); 7,21-7,35 (m, 2H);	507.62 / 508	96 / 8

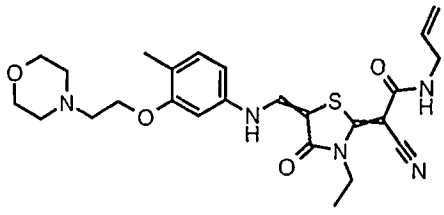
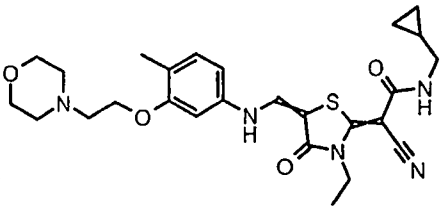
		7,73 (s, 1H); 8,10 (s, 1H); 8,34 (s, 1H); 9,71 (s, 1H); 10,51 (s, 1H) ppm.		
102	 2-Cyano-N-cyanomethyl-2-[3-ethyl-5-[1-{3-[(4a-(R oder S),8a-(R oder S))-2-(octahydro-isoquinolin-2-yl)-ethyl]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 0,74-1,02 (m, 3H); 1,02-1,35 (m, 7H); 1,43-1,88 (m, 6H); 1,98 (m, 1H); 2,35-2,53 (m, 2H); 2,63-3,06 (m, 4H); 4,16 (d, 2H); 4,24 (q, 2H); 6,93 (d, 1H); 7,11 (d, 1H); 7,18-7,31 (m, 2H); 8,17 (s, 1H); 8,36 (t, 1H); 10,39 (s, 1H) ppm.	518.69 / 519	13 / 14
103	 2-Cyano-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-[3-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-prop-2-ynyl-acetamide	^{1}H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (selected peaks) δ = 1.26 (m, 3H); 1.71 (m, 4H); 2.79 (m, 2H); 3.06 (m, 1H); 3.94 (m, 2H); 4.10 (m, 2H); 4.28 (m,	465.58 / 466	INTA14 / 1

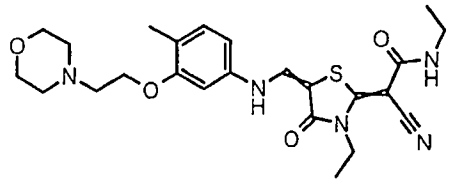
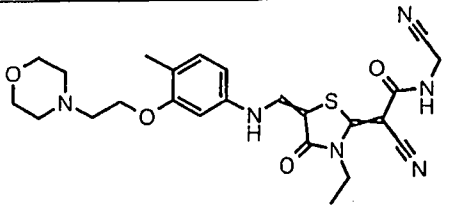
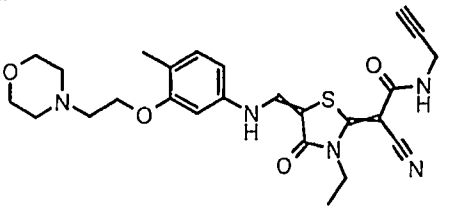
		2H); 6.63 (dd, 1H); 6.89 (m, 2H); 7.22 (m, 1H); 8.13 (m, 2H); 10.28 (s, 1H).		
104	 2-Cyano-N-ethyl-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-[3-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	^{1}H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (selected peaks) δ = 1.02 (m, 3H); 1.25 (m, 3H); 1.68 (m, 4H); 2.79 (m, 2H); 3.21 (m, 2H); 4.09 (m, 2H); 4.22 (m, 2H); 6.62 (dd, 1H); 6.88 (m, 2H); 7.22 (m, 1H); 7.70 (m, 1H); 8.10 (s, 1H); 10.18 (s, 1H).	455.58 / 456	INTA1 4 / 1
105	 2-Cyano-N-cyclopropylmethyl-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-[3-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	^{1}H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (selected peaks) δ = 0.22 (m, 2H); 0.40 (m, 2H); 1.02 (m, 1H); 1.26 (m, 3H); 1.69 (m, 4H); 2.79 (m, 2H); 3.03 (m, 2H); 4.09 (m, 2H); 4.22 (m, 2H); 6.62 (dd, 1H); 6.88 (m, 2H); 7.24 (m, 1H); 7.73 (m, 1H); 8.10	481.62 / 482	INTA1 4 / 1

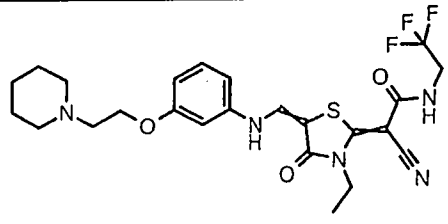
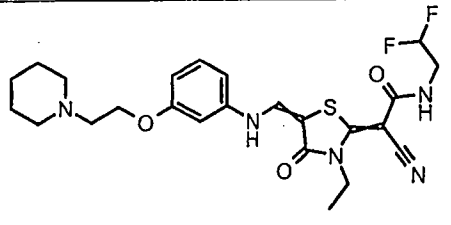
		(s, 1H); 10.19 (s, 1H).		
106	 N-Allyl-2-cyano-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-[3-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	^{1}H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (selected peaks) δ = 1.23 (m, 3H); 1.68 (m, 4H); 2.80 (m, 2H); 3.79 (m, 2H); 4.09 (m, 2H); 4.21 (m, 2H); 5.08 (dd, 1H); 5.11 (dd, 1H); 5.83 (m, 1H); 6.62 (dd, 1H); 6.88 (m, 1H); 7.22 (m, 1H); 7.98 (m, 1H); 8.12 (s, 1H); 10.20 (s, 1H).	467.59 / 468	INTA1 4 / 1
107	 2-Cyano-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-[3-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-(2-fluoro-ethyl)-acetamide	^{1}H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (selected peaks) δ = 1.27 (m, 3H); 1.70 (m, 4H); 2.81 (m, 2H); 3.42 (m, 1H); 3.50 (m, 1H); 4.10 (m, 2H); 4.20 (m, 2H); 4.42 (m, 1H); 4.54 (m, 1H); 6.63 (dd, 1H); 6.88 (m, 2H); 7.21 (m, 1H); 7.80 (m, 1H); 8.12 (s, 1H); 10.22 (s,	473.57 / 474	INTA1 4 / 1

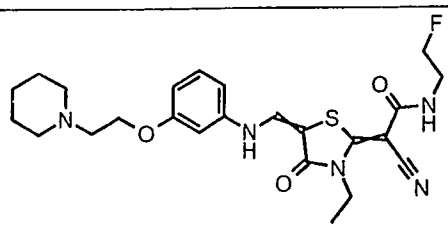
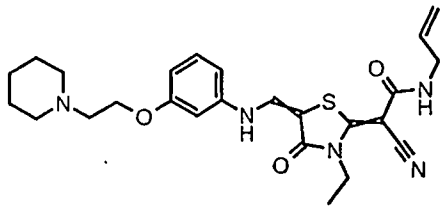
		1H).		
108	 2-Cyano-N-(2,2-difluoro-ethyl)-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-[3-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-hiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	^{1}H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (selected peaks) δ = 1.27 (m, 3H); 1.69 (m, 4H); 2.79 (m, 2H); 3.58 (m, 2H); 4.10 (m, 2H); 4.25 (m, 2H); 6.09 (tt, 1H); 6.65 (dd, 1H); 6.89 (m, 2H); 7.24 (m, 1H); 7.97 (m, 1H); 8.14 (s, 1H); 10.28 (s, 1H).	491.56 / 492	INTA1 4 / 1
109	 2-Cyano-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-[3-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-acetamide	^{1}H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (selected peaks) δ = 1.22 (m, 3H); 1.70 (m, 4H); 2.81 (m, 2H); 3.96 (m, 2H); 4.09 (m, 2H); 4.22 (m, 2H); 6.66 (dd, 1H); 6.88 (m, 2H); 7.22 (m, 1H); 8.18 (m, 2H); 10.29 (s, 1H).	509.55 / 510	INTA1 4 / 1

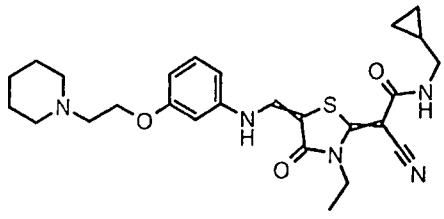
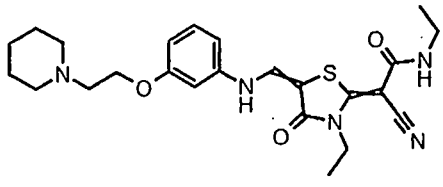
110	 2-Cyano-N-cyanomethyl-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-[3-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	^{1}H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (selected peaks) δ = 1.26 (m, 3H); 1.70 (m, 4H); 2.81 (m, 2H); 4.09 (m, 2H); 4.19 (d, 2H); 4.23 (m, 2H); 6.64 (dd, 1H); 6.89 (m, 2H); 7.25 (m, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.35 (m, 1H); 10.32 (s, 1H).	466.56 / 467	INTA1 4 / 1
111	 2-Cyano-2-[3-ethyl-5-[1-[4-methyl-3-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-acetamide	^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 1.40 (m, 3H); 2.17 (s, 3H); 2.61 (m, 4H); 2.87 (m, 2H); 3.71 (m, 4H); 3.97 (m, 2H); 4.07 (m, 2H); 4.35 (m, 2H); 6.60 (m, 3H); 7.09 (d, 1H); 7.57 (m, 1H); 10.50 (d, 1H).	MW: 539.58 MS (ESI) $[M+1]^+$: 540	INTA1 1 / 1
112	 2-Cyano-N-(2,2-difluoro-ethyl)-2-[3-ethyl-5-[1-[4-methyl-3-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenylamino]-meth-(E or Z)-	^{1}H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (selected peaks) δ = 1.22 (m, 3H); 2.10 (s, 3H); 2.72 (m, 2H); 3.58 (m, 4H); 4.11 (m, 2H); 4 .21 (m, 2H); 6.05 (tt, 1H); 6.79 (dd,	MW: 521.59 MS (ESI) $[M+1]^+$: 522	INTA1 1 / 1

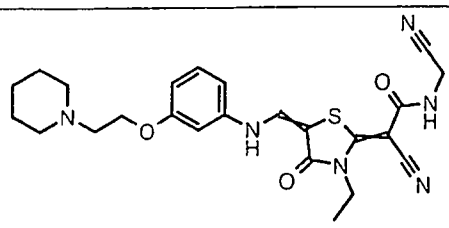
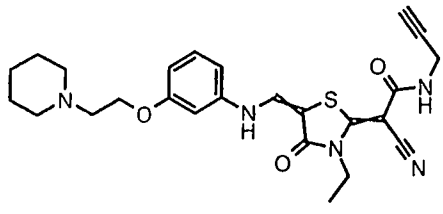
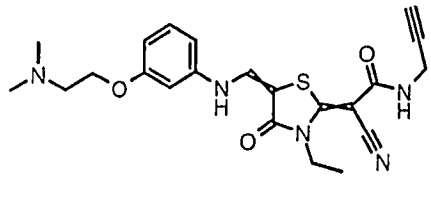
	ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2Z/E)-ylidene]-acetamide	1H); 6.91 (s, 1H); 7.08 (d, 1H); 7.95 (m, 1H); 8.16 (s, 1H); 10.27 (s, 1H).		
113	 N-Allyl-2-cyano-2-[3-ethyl-5-[1-[4-methyl-3-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenylamino]-meth-(E or Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2Z/E)-ylidene]-acetamide	^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 1.39 (m, 3H); 2.17 (s, 3H); 2.58 (m, 4H); 2.86 (m, 2H); 3.72 (m, 4H); 3.95 (m, 2H); 4.07 (m, 2H); 4.36 (m, 2H); 5.20 (m, 2H); 5.86 (m, 1H); 6.27(m, 1H); 6.50 (d, 1H); 6.58 (m, 1H); 7.08 (d, 1H); 7.56 (d, 1H); 10.45 (d, 1H).	MW: 497.62 MS (ESI) $[M+1]^+$: 498	INTA1 1 / 1
114	 2-Cyano-N-cyclopropylmethyl-2-[3-et hyl-5-[1-[4-methyl-3-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) (selected peaks) δ = 0.19 (m, 2H); 0.50 (m, 2H); 0.99 (m, 1H); 1.38 (m, 3H); 2.12 (s, 3H); 2.60 (m, 4H); 3.17 (m, 2H); 3.70 (m, 4H); 4.09 (m, 2H); 4.32 (m, 2H); 6.30 (m, 1H); 6.60 (m, 2H); 7.05 (m, 1H); 7.55 (d, 1H); 10.42 (d, 1H).	MW: 511.64 MS (ESI) $[M+1]^+$: 512	INTA1 1 / 1

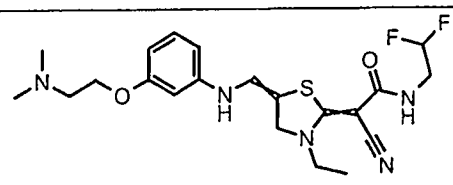
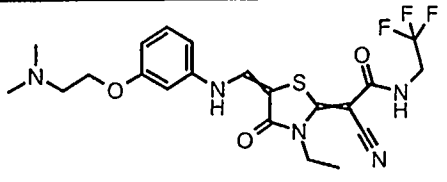
115	 2-Cyano-N-ethyl-2-[3-ethyl-5-[1-[4-methyl-3-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	^{1}H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (selected peaks) δ = 1.10 (m, 3H); 1.22 (m, 3H); 2.11 (s, 3H); 2.73 (m, 2H); 3.21 (m, 2H); 3.60 (m, 4H); 4.11 (m, 2H); 4.21 (m, 2H); 6.78 (dd, 1H); 6.91 (d, 1H); 7.08 (d, 1H); 7.68 (m, 1H); 8.11 (d, 1H); 10.16 (d, 1H).	MW: 485.61 MS (ESI) $[M+1]^+$: 486	INTA1 1 / 1
116	 2-Cyano-N-cyanomethyl-2-[3-ethyl-5-[1-[4-methyl-3-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	^{1}H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (selected peaks) δ = 1.26 (m, 3H); 2.18 (s, 3H); 3.60 (m, 2H); 3.92 (m, 4H); 4.11 (s, 2H); 4.28 (m, 2H); 4.49 (m, 2H); 6.88 (dd, 1H); 6.97 (s, 1H); 7.13 (d, 1H); 8.21 (d, 1H); 10.43 (d, 1H); 11.11 (s, 1H).	MW: 496.59 MS (ESI) $[M+1]^+$: 497	INTA1 1 / 1
117	 2-Cyano-2-[3-ethyl-5-[1-[4-methyl-3	^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ =1.40 (m, 3H); 2.19 (s, 3H); 2.28 (s, 1H); 2.65 (m, 4H); 2.88 (m, 2H); 3.72 (m,	MW: 495.60 MS (ESI) $[M+1]^+$:	INTA1 1 / 1

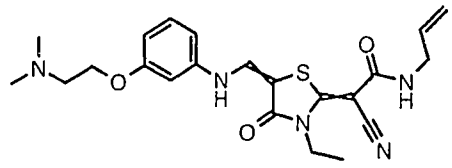
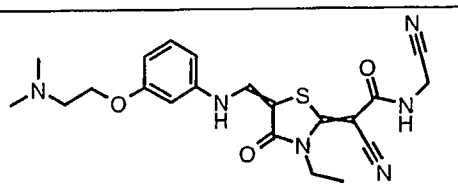
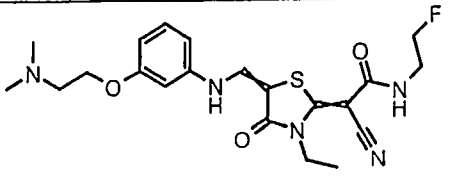
	-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-prop-2-ynyl-acetamide	4H); 4.15 (m, 4H), 4.37 (m, 2H); 6.36 (m, 1H); 6.50 (d, 1H); 6.11 (dd, 1H); 7.09 (d, 1H), 7.53 (d, 1H); 10.48 (d, 1H).	496	
118	 2-Cyano-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-[3-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-acetamide	^{1}H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (selected peaks) δ = 1.28 (m, 3H); 1.38 (m, 2H); 1.50 (m, 4H); 2.40 (m, 4H); 2.68 (m, 2H); 3.92 (m, 2H); 4.03 (m, 2H); 4.21 (m, 2H); 6.63 (dd, 1H); 6.90 (m, 2H); 7.24 (m, 1H); 8.20 (m, 2H); 10.30 (s, 1H).	MW: 523.58 MS (ESI) $[M+1]^+$: 524	INTA12/1
119	 2-Cyano-N-(2,2-difluoro-ethyl)-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-[3-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	^{1}H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (selected peaks) δ = 1.29 (m, 3H); 1.38 (m, 2H); 1.49 (m, 4H); 2.42 (m, 4H); 2.68 (m, 2H); 3.57 (m, 2H); 4.10 (m, 2H); 4.23 (m, 2H); 6.08 (tt, 1H); 6.62 (dd, 1H); 6.98 (m, 2H); 7.22 (m, 1H); 7.98 (m, 1H);	MW: 505.59 MS (ESI) $[M+1]^+$: 506	INTA12/1

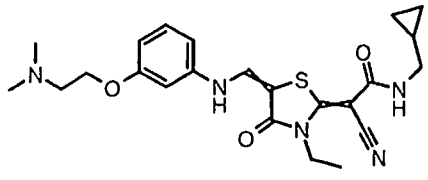
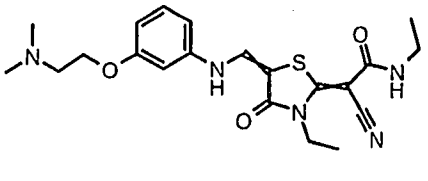
		8.12 (s, 1H); 10.27 (s, 1H).		
120	 2-Cyano-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-[3-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-(2-fluoro-ethyl)-acetamide	^{1}H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (selected peaks) δ = 1.28 (m, 3H); 1.38 (m, 2H); 1.50 (m, 4H); 2.42 (m, 4H); 2.68 (m, 2H); 3.47 (m, 1H); 3.54 (m, 1H); 4.09 (m, 2H); 4.21 (m, 2H); 4.42 (m, 1H); 4.59 (m, 1H); 6.63 (dd, 1H); 6.89 (m, 2H); 7.24 (m, 1H); 7.82 (m, 1H); 8.10 (s, 1H); 10.22 (s, 1H).	MW: 487.60 MS (ESI) $[M+1]^+$: 488	INTA1 2 / 1
121	 N-Allyl-2-cyano-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-[3-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazol idin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	^{1}H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (selected peaks) δ = 1.28 (m, 3H); 1.39 (m, 2H); 1.50 (m, 4H); 2.47 (m, 4H); 2.68 (m, 2H); 3.80 (m, 2H); 4.09 (m, 2H); 4.25 (m, 2H); 5.09 (dd, 1H); 5.12 (dd, 1H); 5.85 (m, 1H); 6.62 (dd, 1H); 6.88 (m, 2H); 7.22 (m, 1H); 7.85 (m, 1H); 8.10 (s,	MW: 481.62 MS (ESI) $[M+1]^+$: 482	INTA1 2 / 1

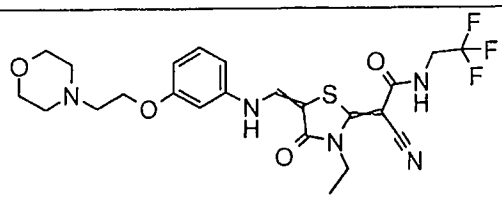
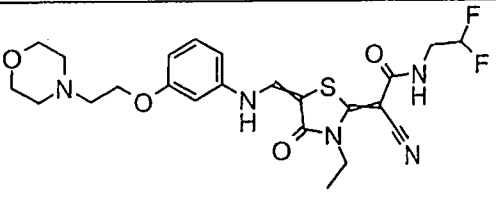
		1H); 10.19 (s, 1H).		
122	 2-Cyano-N-cyclopropylmethyl-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-[3-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	^{1}H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (selected peaks) δ = 0.21 (m, 2H); 0.40 (m, 2H); 1.00 (m, 1H); 1.22 (m, 3H); 1.38 (m, 2H); 1.50 (m, 4H); 2.41 (m, 4H); 2.62 (m, 2H); 3.04 (m, 2H); 4.09 (m, 2H); 4.21 (m, 2H); 6.63 (dd, 1H); 6.89 (m, 2H); 7.22 (m, 1H); 7.77 (m, 1H); 8.09 (s, 1H); 10.20 (s, 1H).	MW: 495.64 MS (ESI) $[M+1]^+$: 496	INTA1 2 / 1
123	 2-Cyano-N-ethyl-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-[3-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	^{1}H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (selected peaks) δ = 1.09 (m, 3H); 1.23 (m, 3H); 1.39 (m, 2H); 1.49 (m, 4H); 2.41 (m, 4H); 2.67 (m, 2H); 3.21 (m, 2H); 4.09 (m, 2H); 4.20 (m, 2H); 6.62 (dd, 1H); 6.87 (m, 2H); 7.21 (m, 1H); 7.70 (m, 1H); 8.10 (s, 1H); 10.18 (s, 1H).	MW: 469.61 MS (ESI) $[M+1]^+$: 470	INTA1 2 / 1

124	 2-Cyano-N-cyanomethyl-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-[3-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	^{1}H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (selected peaks) δ = 1.28 (m, 3H); 1.38 (m, 2H); 1.49 (m, 4H); 2.44 (m, 4H); 2.67 (m, 2H); 4.08 (m, 2H); 4.15 (d, 2H); 4.21 (m, 2H); 6.64 (dd, 1H); 6.90 (m, 2H); 7.22 (m, 1H); 8.17 (s, 1H); 8.38 (m, 1H); 10.31 (s, 1H).	MW: 480.59 MS (ESI) $[M+1]^+$: 481	INTA1 2 / 1
125	 2-Cyano-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-[3-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-prop-2-ynyl-acetamide	^{1}H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (selected peaks) δ = 1.25 (m, 3H); 1.37 (m, 2H); 1.47 (m, 4H); 2.68 (m, 2H); 3.07 (m, 1H); 3.91 (m, 2H); 4.05 (m, 2H); 4.20 (m, 2H); 6.64 (dd, 1H); 6.89 (m, 2H); 7.24 (m, 1H); 8.11 (m, 2H); 10.27 (s, 1H).	MW: 479.60 MS (ESI) $[M+1]^+$: 480	INTA1 2 / 1
126	 2-Cyano-2-[5-[1-[3-(2-	^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 1.40 (m, 3H); 2.25 (m, 1H); 2.34 (s, 6H); 2.71 (m, 2H); 4.03 (m, 2H); 4.11 (m,	MW: 439.54 MS (ESI) $[M+1]^+$:	INTA1 3 / 1

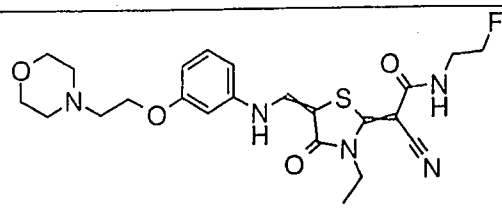
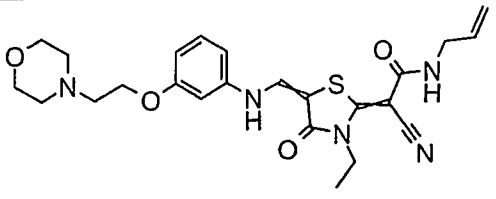
	dimethylamino -ethoxy)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2Z or E) -ylidene]-N-prop-2-ynyl-acetamide	2H); 4.38 (m, 2H); 6.39 (m, 1H); 6.62 (dd, 1H); 6.69 (m, 1H); 7.21 (d, 1H); 7.56 (s, 1H); 10.48 (s, 1H).	440	
127	 2-Cyano-N-(2,2-difluoro-ethyl)-2-[5-[1-[3-(2-dimethylamino-ethoxy)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl -4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	^{1}H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (selected peaks) δ = 1.21 (m, 3H); 2.28 (s, 6H); 2.63 (m, 2H); 3.58 (m, 2H); 4.05 (m, 2H); 4.25 (m, 2H); 6.08 (tt, 1H); 6.62 (dd, 1H); 6.88 (m, 2H); 7.22 (m, 1H); 7.99 (m, 1H); 8.13 (s, 1H); 10.29 (s, 1H).	MW: 465.52 MS (ESI) [M+1]$^+$: 466	INTA13/1
128	 2-Cyano-2-[5-[1-[3-(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 (DSMO-d6, 300 MHz) (selected peaks) δ = 1.22 (m, 3H); 2.25 (s, 6H); 2.67 (m, 2H); 3.96 (m, 2H); 4.09 (m, 2H); 4.26 (m, 2H); 6.63 (dd, 1H); 6.90 (m, 2H); 7.23 (m, 1H); 8.13 (s, 1H); 8.22 (m, 1H); 10.30 (s, 1H).	MW: 483.51 MS (ESI) [M+1]$^+$: 486	INTA13/1

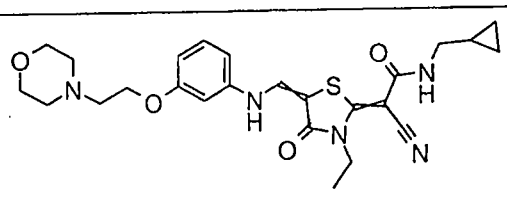
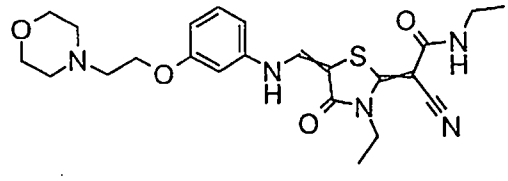
129	 N-Allyl-2-cyano-2-[5-[1-[3-(2-dimethylamino-ethoxy)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	^{1}H-NMR (DSMO-d6, 300 MHz) (selected peaks) δ = 1.23 (m, 3H); 2.22 (s, 6H); 2.61 (m, 2H); 3.79 (m, 2H); 4.08 (m, 2H); 4.22 (m, 2H); 5.08 (dd, 1H); 5.12 (dd, 1H); 5.81 (m, 1H); 6.63 (dd, 1H); 6.89 (m, 2H); 7.22 (m, 1H); 7.83 (m, 1H); 8.10 (s, 1H); 10.20 (s, 1H).	MW: 441.55 MS (ESI) $[M+1]^+$: 442	INTA1 3 / 1
130	 2-Cyano-N-cyanomethyl-2-[5-[1-[3-(2 -dimethylamino-ethoxy)-phenylamino] -meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	^{1}H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (selected peaks) δ = 1.27 (m, 3H); 2.26 (s, 6H); 2.62 (m, 2H); 4.07 (m, 2H); 4.16 (m, 2H); 4.22 (m, 2H); 6.63 (dd, 1H); 6.90 (m, 2H); 7.25 (m, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.37 (m, 1H); 10.33 (s, 1H).	MW: 440.53 MS (ESI) $[M+1]^+$: 441	INTA1 3 / 1
131	 2-Cyano-2-[5-[1-[3-(2-	^{1}H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (selected peaks) δ = 1.26 (m, 3H); 2.24 (s, 6H); 2.62	MW: 447.53 MS (ESI)	INTA1 3 / 1

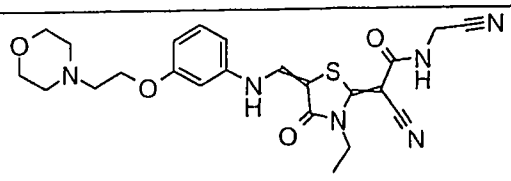
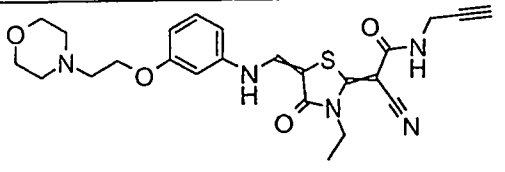
	dimethylamino -ethoxy)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2Z or E) -ylidene]-N-(2-fluoro-ethyl)-acetamide	(m, 2H); 3.45 (m, 1H); 3.51 (m, 1H); 4.09 (m, 2H); 4.21 (m, 2H); 4.42 (m, 2H); 4.58 (m, 2H); 6.62 (dd, 1H); 6.89 (m, 2H); 7.22 (m, 1H); 7.81 (m, 1H); 8.11 (s, 1H); 10.23 (s, 1H).	$[M+1]^+$: 448	
132	 2-Cyano-N-cyclopropylmethyl-2-[5-[1-[3-(2-dimethylamino-ethoxy)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	^{1}H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (selected peaks) δ = 0.21 (m, 2H); 0.41 (m, 2H); 1.00 (m, 1H); 1.25 (m, 3H); 2.21 (s, 6H); 2.61 (m, 2H); 3.04 (m, 2H); 4.07 (m, 2H); 4.21 (m, 2H); 6.62 (dd, 1H); 6.88 (m, 2H); 7.22 (m, 1H); 7.77 (m, 1H); 8.09 (s, 1H); 10.19 (s, 1H).	MW: 455.58 MS (ESI) $[M+1]^+$: 456	INTA1 3 / 1
133	 2-Cyano-2-[5-[1-[3-(2-dimethylamino -ethoxy)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-	^{1}H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (selected peaks) δ = 1.05 (m, 3H); 1.22 (m, 3H); 2.22 (s, 6H); 2.65 (m, 2H); 3.21 (m, 2H); 4.03 (m, 2H); 4.20	MW: 429.54 MS (ESI) $[M+1]^+$: 430	INTA1 3 / 1

	(2Z or E) -ylidene]-N-ethyl-acetamide	(m, 2H); 6.63 (dd, 1H); 6.89 (m, 2H); 7.21 (m, 1H); 7.70 (m, 1H); 8.10 (s, 1H); 10.20 (s, 1H).		
134	 2-Cyano-2-[3-ethyl-5-[1-[3-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenylamino]-meth(E/Z ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2Z or E)-ylidene]-N-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-acetamide	^{1}H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (selected peaks) δ = 1.29 (m, 3H); 2.71 (m, 2H); 3.58 (m, 4H); 3.95 (m, 2H); 4.10 (m, 2H); 4.22 (m, 2H); 6.65 (dd, 1H); 6.90 (m, 2H); 7.22 (m, 1H); 8.20 (m, 2H); 10.31 (d, 1H).	525.5/ 526	INTA7 / 1
135	 2-Cyano-N-(2,2-difluoro-ethyl)-2-[3-ethyl-5-[1-[3-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenylamino]-meth-(E / Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2Z or E)-ylidene]-acetamide	^{1}H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (selected peaks) δ = 1.25 (m, 3H); 2.70 (m, 2H); 3.60 (m, 6H); 4.11 (m, 2H); 4.22 (m, 2H); 6.08 (tt, 1H); 6.64 (ddm 1H); 6.89 (m, 2H); 7.21 (m, 1H); 7.98 (m, 1H); 8.12 (s, 1H);	507.5/ 508	INTA7 / 1

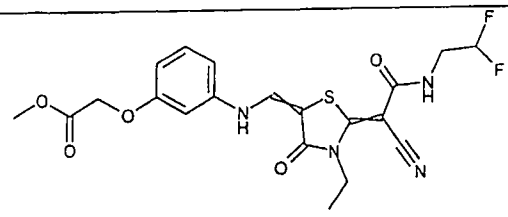
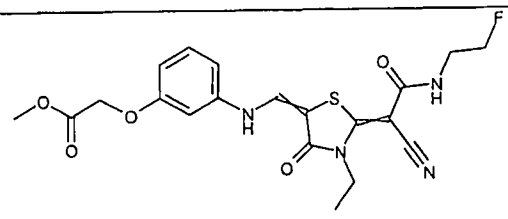
786

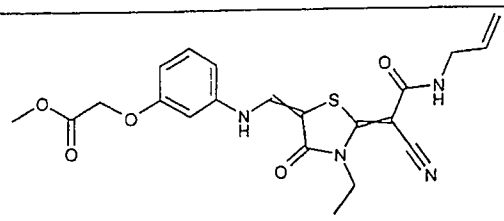
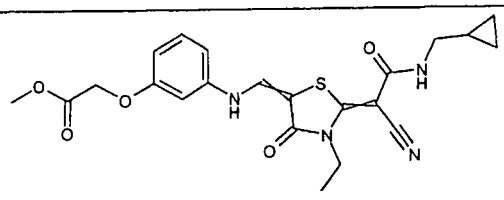
		10.29 (s, 1H).		
136	 2-Cyano-2-[3-ethyl-5-[1-[3-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)phenylamino]-meth-(E / Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2Z or E)-ylidene]-N-(2-fluoro-ethyl)-acetamide	^{1}H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (selected peaks) δ = 1.26 (m, 3H); 2.70 (m, 2H); 3.48 (m, 1H); 3.51 (m, 1H); 3.60 (m, 4H); 4.11 (m, 2H); 4.22 (m, 2H); 4.40 (m, 1H); 4.58 (m, 1H); 6.63 (dd, 1H); 6.89 (m, 2H); 7.21 (m, 1H); 7.81 (m, 1H); 8.11 (d, 1H); 10.26 (d, 1H).	489.5/ 490	INTA7 / 1
137	 N-Allyl-2-cyano-2-[3-ethyl-5-[1-[3-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-henylamino]-meth-(E / Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2Z or E)-ylidene]-acetamide	^{1}H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (selected peaks) δ = 1.27 (m, 3H); 2.70 (m, 2H); 3.58 (m, 4H); 3.80 (m, 2H); 4.11 (m, 2H); 4.22 (m, 2H); 5.08 (dd, 1H); 5.12 (dd, 1H); 5.82 (m, 1H); 6.63 (dd, 1H); 6.88 (m, 2H);	483.5/ 484	INTA7 / 1

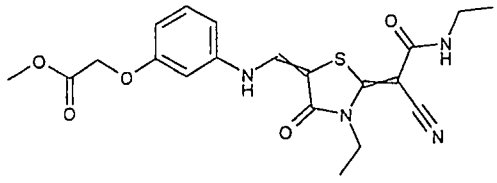
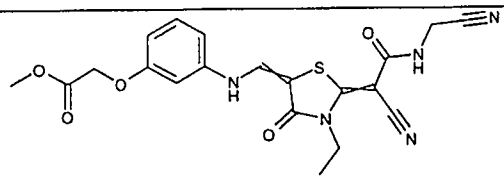
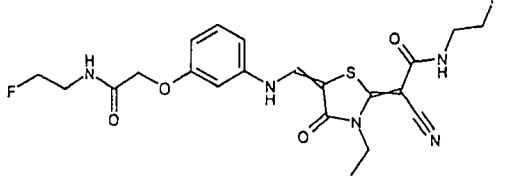
		7.21 (m, 1H); 7.87 (m, 1H); 8.10 (s, 1H); 10.20 (s, 1H).		
138	 2-Cyano-N-cyclopropylmethyl-2-[3-ethyl-5-[1-[3-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenylamino]-meth-(E / Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2Z or E)-ylidene]-acetamide	^{1}H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (selected peaks) δ = 0.21 (m, 2H); 0.42 (m, 2H); 1.02 (m, 1H); 1.27 (m, 3H); 2.70 (m, 2H); 3.03 (m, 2H); 3.61 (m, 4H); 4.10 (m, 2H); 4.27 (m, 2H); 6.66 (dd, 1H); 6.88 (m, 2H); 7.22 (m, 1H); 7.78 (m, 1H); 8.11 (s, 1H); 10.19 (s, 1H).	497.6/ 498	INTA7 / 1
139	 2-Cyano-N-ethyl-2-[3-ethyl-5-[1-[3-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-henylamino]-meth-(E / Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2Z or E)-ylidene]-acetamide	^{1}H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (selected peaks) δ = 1.08 (m, 3H); 1.28 (m, 3H); 2.70 (m, 2H); 3.20 (m, 2H); 3.59 (m, 4H); 4.11 (m, 2H); 4.22 (m, 2H); 6.62 (dd, 1H);	471.5/ 472	INTA7 / 1

		6.97 (m, 2H); 7.23 (m, 1H); 7.72 (m, 1H); 8.10 (s, 1H); 10.20 (s, 1H).		
140	 2-Cyano-N-cyanomethyl-2-[3-ethyl-5-[1-[3-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenylamino]-meth-(E / Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2Z or E)-ylidene]-acetamide	^{1}H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (selected peaks) δ = 1.25 (m, 3H); 2.71 (m, 2H); 3.60 (m, 4H); 4.13 (m, 2H); 4.16 (m, 2H); 4.21 (m, 2H); 6.69 (dd, 1H); 6.90 (m, 2H); 7.21 (m, 1H); 8.18 (d, 1H); 8.37 (m, 1H); 10.32 (d, 1H).	482.5/ 483	INTA7 / 1
141	 2-Cyano-2-[3-ethyl-5-[1-[3-(2-morphlolin-4-yl-ethoxy)-phenylamino]-meth-(E / Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2Z or E)-ylidene]-N-prop-2-ynyl-acetamide	^{1}H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (selected peaks) δ = 1.25 (m, 3H); 2.71 (m, 2H); 3.09 (m, 1H); 3.58 (m, 4H); 3.93 (m, 2H); 4.10 (m, 2H); 4.22 (m, 2H); 6.63 (dd, 1H); 6.89 (m, 2H); 7.22 (m, 1H);	481.5/ 482	INTA7 / 1

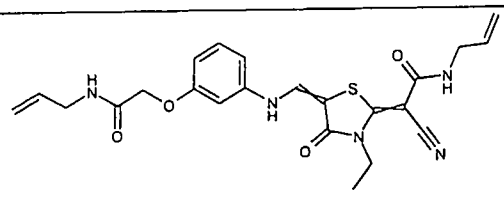
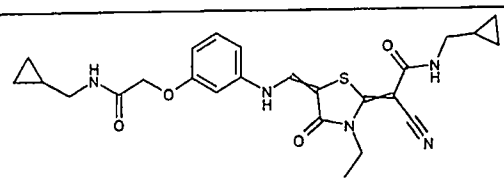
290

		8.12 (m, 2H); 10.27 (s, 1H).		
142	 (3-{[2-[1-Cyano-1-(2,2-difluoro-ethylcarbamoyl)-meth-(Z or E)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5E / Z)-ylidenemethyl]-amino}-phenoxy)-acetic acid methyl ester	^{1}H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (selected peaks) δ = 1.18 (m, 3H); 3.48 (m, 2H); 3.69 (s, 3H); 4.19 (m, 2H); 4.50 (s, 2H); 5.98 (tt, 1H); 6.60 (dd, 1H); 6.83 (m, 2H); 7.19 (m, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.40 (m, 1H); 10.50 (s, 1H).	466.4/ 467	INTA1 5 / 1
143	 (3-{[2-[1-Cyano-1-(2-fluoro-ethylcarbamoyl)-meth-(Z or E)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5E or Z)-ylidenemethyl]-amino}-phenoxy)-acetic acid methyl ester	^{1}H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (selected peaks) δ = 1.25 (m, 3H); 3.50 (m, 1H); 3.78 (s, 3H); 4.23 (m, 2H); 4.40 (m, 1H); 4.57 (m, 3H); 6.70 (dd, 1H); 6.93 (m, 2H); 7.28 (m, 1H); 8.21 (s, 1H); 8.32 (m, 1H); 10.57 (s. 1H).	448.4/ 449	INTA1 5 / 1

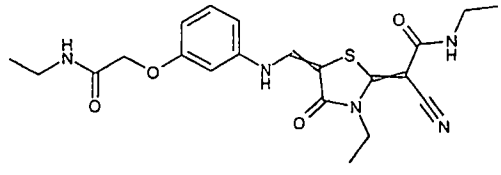
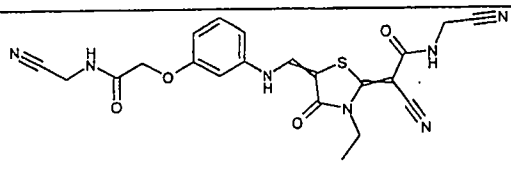
144	 (3-{[2-[1-Allylcarbamoyl-1-cyano-meth-(Z or E)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5E / Z)-ylidenemethyl]-amino}-phenoxy)-acetic acid methyl ester	^{1}H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (selected peaks) δ = 1.24 (m, 3H); 3.79 (m, 5H); 4.27 (m, 2H); 4.58 (s, 2H); 5.07 (dd, 1H); 5.11 (dd, 1H); 5.81 (m, 1H); 6.70 (dd, 1H); 6.92 (m, 2H); 7.28 (m, 1H); 8.22 (s, 1H); 8.30 (m, 1H); 10.58 (s, 1H).	442.4/ 443	INTA1 5 / 1
145	 (3-{[2-[1-Cyano-1-cyclopropylmethyl-carbamoyl)-eth-(Z or E)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5E / Z)-ylidenemethyl]-amino}-phenoxy)-acetic acid methyl ester	^{1}H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (selected peaks) δ = 0.19 (m, 2H); 0.39 (m, 2H); 0.45 (m, 1H); 1.21 (m, 3H); 3.02 (m, 2H); 3.79 (s, 3H); 4.25 (m, 2H); 4.51 (s, 2H); 6.70 (dd, 1H); 6.94 (m, 2H); 7.29 (m, 1H); 8.18 (m, 1H); 8.26 (s, 1H); 10.58 (s, 1H).	456.5/ 457	INTA1 5 / 1

146	 (3-{[2-[1-Cyano-1-ethylcarbamoyl-meth-(Z or E)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5E / Z)-ylidenemethyl]-amino}-phenoxy)-acetic acid methyl ester	^{1}H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (selected peaks) δ = 1.02 (m, 3H); 1.22 (m, 3H); 3.18 (m, 2H); 3.79 (s, 3H); 4.28 (m, 2H); 4.50 (s, 2H); 6.71 (dd, 1H); 6.98 (m, 2H); 7.28 (m, 1H); 8.11 (m, 1H); 8.22 (s, 1H); 10.48 (s, 1H).	430.4/ 431	INTA1 5 / 1
147	 (3-{[2-[1-Cyano-1-(cyanomethyl-carbamoyl)-meth-(Z or E)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5E / Z)-ylidenemethyl]-amino}-phenoxy)-acetic acid methyl ester	^{1}H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (selected peaks) δ = 1.22 (m, 3H); 3.79 (s, 3H); 4.22 (m, 4H); 4.68 (s, 2H); 6.71 (dd, 1H); 6.95 (m, 2H); 7.30 (m, 1H); 8.22 (s, 1H); 8.86 (m, 1H); 10.53 (s, 1H).	441.4/ 442	INTA1 5 / 1
148		^{1}H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (selected peaks) δ = 1.24 (m, 3H); 3.50 (m, 4H);	479.5/ 480	INTA1 5 / 1

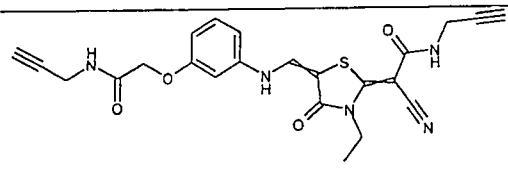
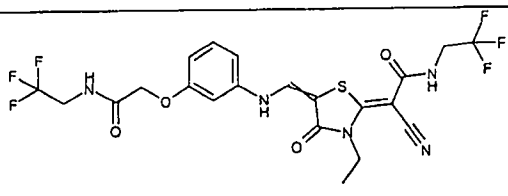
193

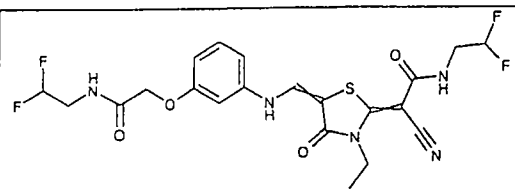
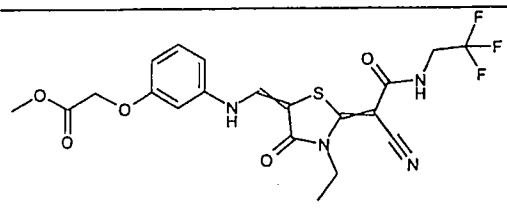
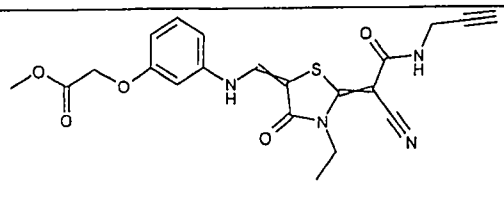
	2-Cyano-2-[3-ethyl-5-[1-{3-[(2-fluoro-ethylcarbamoyl)-methoxy]-phenylamino}-meth-(E / Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2Z or E)-ylidene]-N-(2-fluoro-ethyl)-acetamide	4.24 (m, 2H); 4.40 (m, 2H); 4.57 (m, 4H); 6.68 (dd, 1H); 6.92 (m, 2H); 7.28 (m, 1H); 7.80 (m, 1H); 8.10 (s, 1H); 8.32 (m, 1H); 10.31 (s, 1H).		
149	 N-Allyl-2-[5-[1-(3-allylcarbamoylmethoxy-phenylamino)-meth-(E / Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2Z or E)-ylidene]-2-cyano-acetamide	^{1}H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (selected peaks) δ = 1.28 (m, 3H); 3.78 (m, 4H); 4.26 (m, 2H); 4.54 (s, 2H); 5.10 (m, 4H); 5.81 (m, 2H); 6.69 (dd, 1H); 6.91 (m, 2H); 7.27 (m, 1H); 7.88 (m 1H); 8.10 (d, 1H); 8.30 (m, 1H); 10.28 (d, 1H).	467.5/ 468	INTA1 5 / 1
150	 2-Cyano-N-cyclopropylmethyl-2-[5-[1-{3-[(cyclopropylmethyl-	^{1}H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (selected peaks) δ = 0.20 (m, 4H); 0.39 (m, 4H); 0.97 (m, 2H); 1.27 (m, 3H);	495.6/ 496	INTA1 5 / 1

194

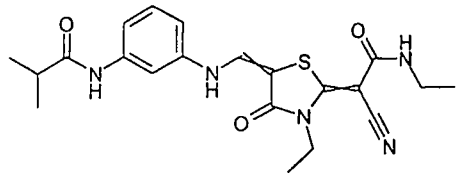
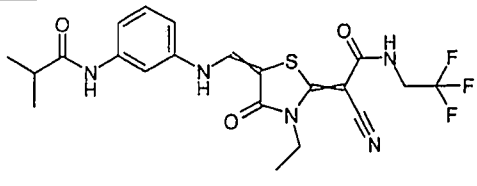
	carbamoyl)-methoxy]-phenylamino}-meth-(E / Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2Z or E)-ylidene]-acetamide	3.04 (m, 4H); 4.21 (m, 2H); 4.50 (s, 2H); 6.68 (dd, 1H); 6.91 (m, 2H); 7.22 (m, 1H); 7.75 (s, 1H); 8.09 (s, 1H); 8.16 (m, 1H); 10.27 (s, 1H).		
151	 2-Cyano-N-ethyl-2-[3-ethyl-5-[1-(3-ethylcarbamoylmethoxy-phenylamino)-meth-(E / Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2Z or E)-ylidene]-acetamide	^{1}H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (selected peaks) δ = 1.09 (m, 6H); 1.28 (m, 3H); 3.20 (m, 4H); 4.21 (m, 2H); 4.50 (s, 2H); 6.68 (dd, 1H); 6.92 (m, 2H); 7.27 (m, 1H); 7.70 (m, 1H); 8.10 (d, 1H); 10.26 (d, 1H).	443.5/ 444	INTA1 5 / 1
152	 2-Cyano-N-cyanomethyl-2-[5-[1-{3-[(cyanomethyl-carbamoyl)-methoxy]-phenylamino}-meth-(E / Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2Z or E)-ylidene]-	^{1}H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (selected peaks) δ = 1.19 (m, 3H); 4.10 (m, 6H); 4.57 (s, 2H); 6.60 (dd, 1H); 6.88 (m, 2H); 7.19 (m, 1H);	465.4/ 466	INTA1 5 / 1

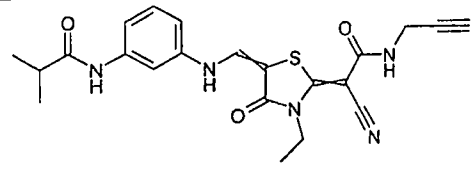
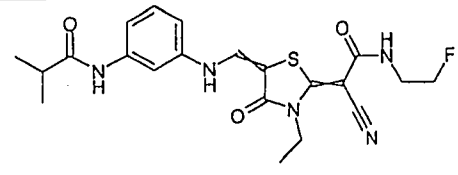
295

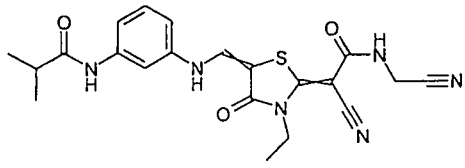
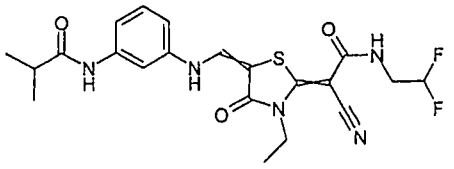
	acetamide	8.08 (s, 1H); 8.26 (s, 1H); 8.78 (m, 1H); 10.33 (s, 1H).		
153	 2-Cyano-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-(3-prop-2-ynylcarbamoylmethoxy-phenylamino)-meth-(E / Z)-ylidene]-thiazolidin-(2Z or E)-ylidene]-N-prop-2-ynyl-acetamide	^{1}H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (selected peaks) δ = 1.28 (m, 3H); 3.08 (m, 1H); 3.13 (m, 1H); 3.92 (m, 4H); 4.22 (m, 2H); 4.55 (s, 2H); 6.69 (dd, 1H); 6.92 (m, 2H); 7.28 (m, 1H); 8.11 (d, s, 1H); 8.60 (m, 1H); 10.31 (s, 1H).	463.5/ 464	INTA1 5 / 1
154	 2-Cyano-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-{3-[(2,2,2-trifluoro-ethylcarbamoyl)-methoxy]-phenylamino}-meth-(E / Z)-ylidene]-thiazolidin-(2Z or E)-ylidene]-N-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-acetamide	^{1}H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (selected peaks) δ = 1.28 (m, 3H); 3.97 (m, 4H); 4.22 (m, 2H); 4.63 (s, 2H); 6.69 (dd, 1H); 6.93 (m, 2H); 7.28 (m, 1H); 8.20 (m, 2H); 8.78 (m, 1H); 10.40 (s, 1H).	551.4/ 552	INTA1 5 / 1

155	 2-Cyano-N-(2,2-difluoro-ethyl)-2-[5-[1-{3-[(2,2-difluoro-ethylcarbamoyl)-methoxy]-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 = 1.20 (m, 3H); 3.47 (m, 4H); 4.15 (m, 2H); 4.50 (s, 2H); 5.97 (tm, 2H); 6.60 (dd, 1H); 6.82 (m, 2H); 7.19 (m, 1H); 7.88 (s, 1H); 8.03 (s, 1H); 8.40 (m, 1H); 10.26 (s, 1H).	515.4/ 516	INTA1 5 / 1
156	 (3-{[2-[1-Cyano-1-(2,2,2-trifluoro-ethylcarbamoyl)-meth-(Z or E)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5E / Z)-ylidenemethyl]-amino}-phenoxy)-acetic acid methyl ester	^{1}H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (selected peaks) δ = 1.19 (m, 3H); 3.68 (s, 3H); 3.89 (m, 2H); 4.18 (m, 2H); 4.57 (s, 2H); 6.60 (d, 1H); 6.83 (m, 2H); 7.69 (m, 1H); 8.15 (s, 1H); 8.70 (m, 1H); 10.50 (s, 1H).	484.4/ 485	INTA1 5 / 1
157		^{1}H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (selected peaks) δ = 1.27 (m, 3H);	440.4/ 441	INTA1 5 / 1

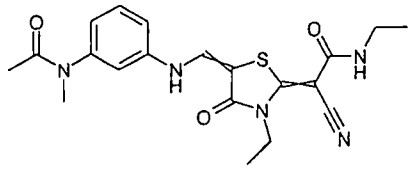
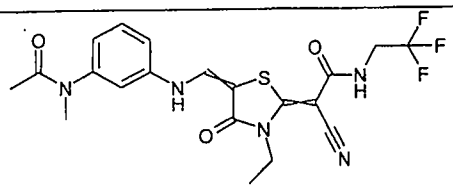
196

	(3-{[2-[1-Cyano-1-prop-2-ynylcarbamoyl-meth-(Z or E)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5E / Z)-ylidenemethyl]-amino}-phenoxy)-acetic acid methyl ester	3.11 (m, 1H); 3.79 (s, 3H); 3.93 (m, 2H); 4.25 (m, 2H); 4.58 (s, 2H); 6.71 (dd, 1H); 6.97 (m, 2H); 7.29 (m, 1H); 8.22 (s, 1H); 8.60 (m, 1H); 10.57 (s, 1H).		
158	 2-Cyano-N-ethyl-2-[3-ethyl-5-[1-(3-isobutyrylamino-phenylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.05-1.11 (m, 9H); 1.24 (t, 3H); 2.54-2.61 (m, 1H); 3.14-3.23 (m, 2H); 4.21 (d, 2H); 6.91 (d, 1H); 7.18-7.24 (m, 2H); 7.67-7.69 (m, 2H); 7.96 (d, 2H); 9.87 (s, 1H); 10.36 (d, 1H) ppm.	427,53 / 428	INTA16 / 1
159	 2-Cyano-2-{3-ethyl-5-[1-(3-isobutyryl-amino-phenylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.11 (d, 6H); 1.25 (t, 3H); 2.58 (m, 1H);	481,50 / 482	INTA16 / 1

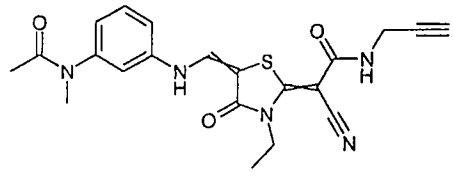
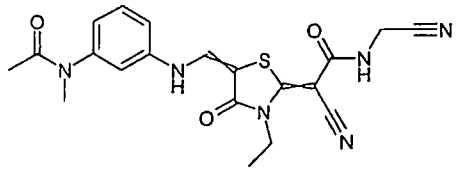
	thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene}-N-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-acetamide	3.94 (m, 2H); 4.23 (q, 2H); 6.92 (d, 1H); 7.18-7.25 (m, 2H); 7.70 (s, 1H); 8.01 (d, 1H); 8.19 (t, 1H); 9.87 (s, 1H); 10.47 (d, 1H) ppm.		
160	 2-Cyano-2-{3-ethyl-5-[1-(3-isobutyryl-amino-phenylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene}-N-prop-2-ynyl-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.11 (d, 6H); 1.24 (t, 3H); 2.53-2.63 (m, 1H); 3.05 (t,1H); 3.92 (dd,2H); 4.22 (q, 2H); 6.92 (d, 1H); 7.18-7.25 (m, 2H); 7.70 (s, 1H); 8.80 (d, 1H); 8.07 (t, 1H); 9.86 (s, 1H); 10.42 (d, 1H) ppm.	437,52 / 438	INTA1 6 / 1
161	 2-Cyano-2-{3-ethyl-5-[1-(3-isobutyryl-amino-phenylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.11 (d, 6H); 1.24 (t, 3H); 2.53-2.63 (m, 1H);	445,52 / 446	INTA1 6 / 1

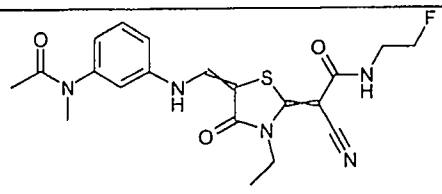
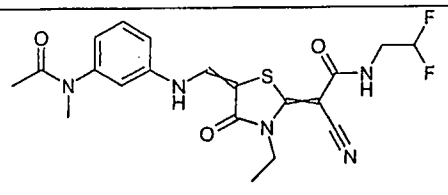
	thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene}-N-(2-fluoro-ethyl)-acetamide	3.43-3.53 (2q,1H); 4.22 (t,1H); 4.40-4.55 (2t, 1H); 6.92 (d, 1H); 7.18-7.25 (m, 2H); 7.69 (s, 1H); 7.74(t, 1H); 7.98 (1H); 9.86 (s, 1H); 10.40 (1H) ppm.		
162	 2-Cyano-N-cyanomethyl-2-{3-ethyl-5-[1-(3-isobutyrylamino-phenylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene}-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.11 (d, 6H); 1.25 (t, 3H); 2.53-2.63 (m, 1H); 4.15 (d, 2H); 4.22 (q, 2H); 6.94 (d, 1H); 7.19-7.26 (m, 2H); 7.72 (s, 1H); 7.74(t, 1H); 8.03 (1H); 9.88 (s, 1H); 10.50 (1H) ppm.	438,51 / 439	INTA1 6 / 1
163	 2-Cyano-N-(2,2-difluoro-ethyl)-2-{3-ethyl-5-[1-(3-isobutyrylamino-phenylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.10 (d, 6H); 1.24 (t, 3H); 2.54-2.61 (m, 1H);	463,51 / 464	INTA1 6 / 1

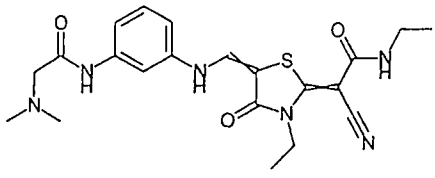
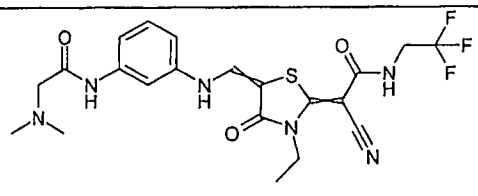
299

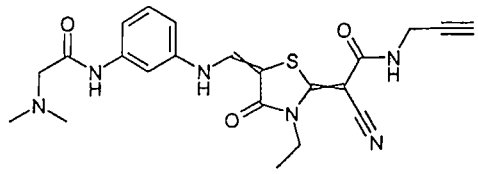
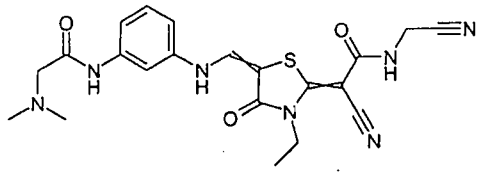
	4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene}-acetamide	3.52-3.62 (m, 2H); 4.22 (q, 2H); 5.88-6.18 (3t, 1H); 6.91 (d, 1H); 7.17-7.24 (m, 2H); 7.69 (s, 1H); 7.91(t, 1H); 7.98 (d, 1H); 9.85 (s, 1H); 10.45 (1H) ppm.		
164	 2-{5-[1-[3-(Acetyl-methyl-amino)-phenyl-amino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene}-2-cyano-N-ethyl-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.06 (t, 3H); 1.25 (t, 3H); 1.80 (3H); 3.10-3.23 (m, 5H); 4.21 (q, 2H); 6.96 (d, 1H); 7.22 (d, 1H); 7.30-7.37 (m, 2H); 7.68 (t, 1H); 8.11(t, 1H); 10.40 (1H) ppm.	413,50 / 414	INTA1 7 / 1
165	 2-{5-[1-[3-(Acetyl-methyl-amino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene}-2-cyano-N-(2,2,2-	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.25 (t, 3H); 1.80 (3H); 3.14 (3H); 3.89-3.98 (m, 2H);	467.47 / 468	INTA1 7 / 1

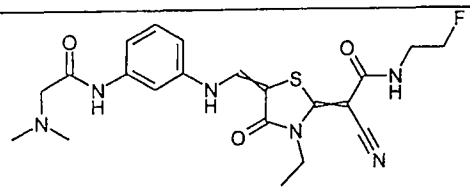
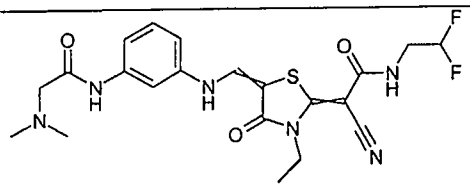
301

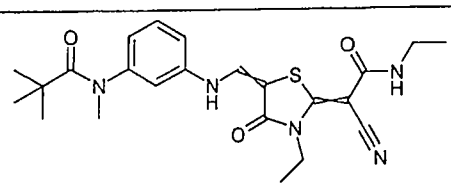
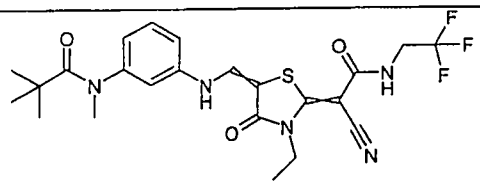
	trifluoro-ethyl)-acetamide	4.23 (q, 2H); 6.97 (d, 1H); 7.22 (m, 1H); 7.28-7.36 (m, 2H); 8.15-8.21 (m, 2H); 10.34 (d, 1H) ppm.		
166	 2-{5-[1-[3-(Acetyl-methyl-amino)-phenyl-amino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene}-2-cyano-N-prop-2-ynyl-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.24 (t, 3H); 1.80 (3H); 3.05 (t, 1H); 3.15 (3H); 3.90-3.92 (m, 2H); 4.18 (q, 2H); 6.98 (d, 1H); 7.24 (m, 1H); 7.33-7.38 (m, 2H); 8.10 (t, 1H); 8.16 (d, 1H); 10.32 (d, 1H) ppm.	423,50 / 424	INTA1 7 / 1
167	 2-{5-[1-[3-(Acetyl-methyl-amino)-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 = 1.25 (t, 3H); 1.80 (3H); 3.15 (t, 1H); 3.15 (3H); 4.14 (d, 2H); 4.22 (q, 2H); 6.98 (d, 1H);	424,48 / 425	INTA1 7 / 1

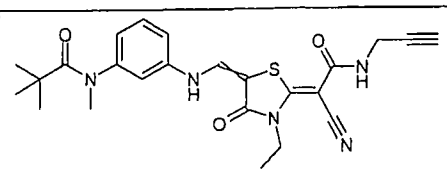
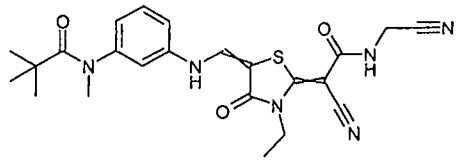
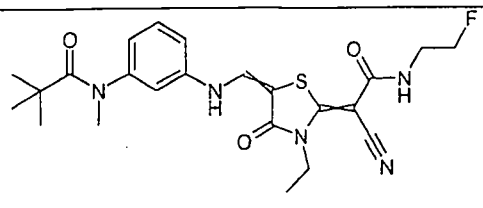
		7.22-7.24 (m, 1H); 7.33-7.37 (m, 2H); 8.18 (d, 1H); 8.33 (t, 1H); 10.37 (d, 1H) ppm.		
168	 2-{5-[1-[3-(Acetyl-methyl-amino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene}-2-cyano-N-(2-fluoro-ethyl)-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.24 (t, 3H); 1.80 (3H); 3.15 (s, 3H); 3.43-3.53 (2q, 2H); 4.22 (q, 2H); 4.40-4.55 (2t, 2H); 6.97 (d, 1H); 7.21-7.37 (m, 3H); 7.78 (t, 1H); 8.13 (1H); 10.23 (d, 1H) ppm.	431,49 / 432	INTA1 7 / 1
169	 2-{5-[1-[3-(Acetyl-methyl-amino)-phenyl-amino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene}-2-cyano-N-(2,2-difluoro-ethyl)-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.25 (t, 3H); 1.81 (3H); 3.15 (s, 3H); 3.50-3.63 (m, 2H); 4.23 (q, 2H); 5.90-6.20 (tt, 1H); 6.99 (d, 1H); 7.23-7.39 (m, 3H); 7.95 (t, 1H);	449,48 / 450	INTA1 7 / 1

		8.17 (s, 1H); 10.32 (1H) ppm.		
170	 2-Cyano-2-{5-[1-[3-(2-dimethyl-amino-acetylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene}-N-ethyl-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.06 (t, 3H); 1.24 (t, 3H); 2.28 (s, 2H); 3.07 (s, 2H); 3.20 (p, 2H); 4.21 (q, 2H); 6.94 (d, 1H); 7.20-7.31 (m, 2H); 7.68 (t, 1H); 7.74 (s, 1H); 7.99 (d, 1H); 9.76 (s, 1H); 10.35 (d, 1H) ppm.	442,54 / 443	INTA1 8 / 1
171	 2-Cyano-2-{5-[1-[3-(2-dimethyl-amino-acetylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene}-N-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.25 (t, 3H); 2.28 (s, 6H); 3.07 (s, 2H); 3.79-3.98 (m, 4H); 4.23 (q, 2H); 6.80 (t, 1H); 6.96 (m, 1H); 7.22-7.32 (m, 2H); 7.76 (s, 1H); 8.05 (d, 1H);	496,52 / 497	INTA1 8 / 1

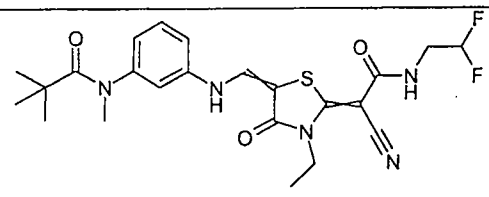
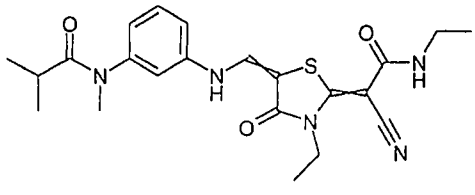
		8.19 (t, 1H); 9.77 (s, 1H); 10.47 (d, 1H) ppm.		
172	 2-Cyano-2-{5-[1-[3-(2-dimethyl-amino-acetylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene}-N-prop-2-ynyl-acetamdie	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.24 (t, 3H); 2.28 (s, 6H); 3.05 (t, 1H); 3.07 (s, 2H); 3.91-3.93 (m, 2H); 4.22 (q, 2H); 6.96 (d, 1H); 7.22-7.33 (m, 2H); 7.76 (s, 1H); 8.03 (d, 1H); 8.08 (t, 1H); 9.77 (s, 1H); 10.43 (d, 1H) ppm.	452.54 / 453	INTA1 8 / 1
173	 2-Cyano-N-cyanomethyl-2-{5-[1-[3-(2-dimethylamino-acetylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene}-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.25 (t, 3H); 2.28 (s, 6H); 3.07 (s, 2H); 4.14-4.16 (m, 2H); 4.23 (q, 2H); 6.97 (d, 1H); 7.23-7.33 (m, 2H); 7.77 (s, 1H); 8.07 (d, 1H);	453.53 / 454	INTA1 8 / 1

		8.33 (t, 1H); 9.78 (1H); 10.51 (1H) ppm.		
174	 2-Cyano-2-{5-[1-[3-(2-dimethyl-amino-acetylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene}-N-(2-fluoro-ethyl)-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.24 (t, 3H); 2.27 (s, 6H); 3.06 (s, 2H); 3.43-3.53 (2q, 2H); 4.22 (q, 2H); 4.40-4.55 (2t, 2H); 6.93-6.95 (m, 1H); 7.20-7.31 (m, 2H); 7.74-7.78 (m, 2H); 8.01 (d, 1H); 9.75 (s, 1H); 10.38 (d, 1H) ppm.	460,53 / 461	INTA1 8 / 1
175	 2-Cyano-N-(2,2-difluoro-ethyl)-2-{5-[1-[3-(2-dimethylamino-acetylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene}-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.24 (t, 3H); 2.27 (s, 6H); 3.06 (s, 2H); 3.52-3.62 (m, 2H); 4.22 (q, 2H); 5.89-6.19 (3t, 1H); 6.94 (d, 1H); 7.20-7.31 (m, 2H); 7.37 (1H); 7.91 (1H);	478,52 / 479	INTA1 8 / 1

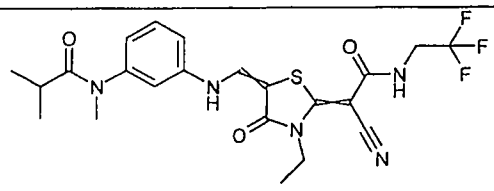
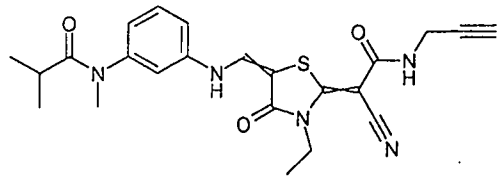
		8.04 (1H); 9.75 (s, 1H); 10.44 (s, 1H) ppm.		
176	 2-Cyano-2-[5-[1-{3-[(2,2-dimethyl-propionyl)-methyl-amino]-phenyl-amino}-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-ethyl-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 0.99 (s, 9H); 1.07 (t, 3H); 1.24 (t, 3H); 3.10 (s, 3H); 3.17-3.23 (m, 2H); 4.22 (q, 2H); 6.97 (d, 1H); 7.27-7.38 (m, 2H); 7.70 (t, 1H); 8.11 (s,1H); 10.26 (s, 1H) ppm.	455,58 / 456	INTA1 9 / 1
177	 2-Cyano-2-[5-[1-{3-[(2,2-dimethyl-propionyl)-methyl-amino]-phenyl-amino}-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 0.99 (s, 9H); 1.25 (t, 3H); 3.10 (s, 3H); 3.90-3.99 (m, 2H); 4.23 (q, 2H); 6.99 (d, 1H); 7.28-7.41 (m, 3H); 8.17 (d, 1H); 8.23 (t, 1H); 10.37 (d, 1H) ppm.	509,55 / 510	INTA1 9 / 1

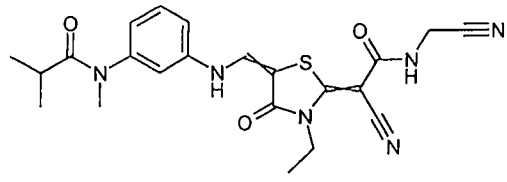
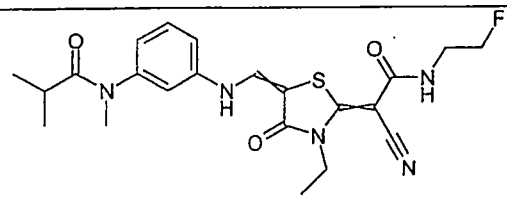
178	 2-Cyano-2-[5-[1-{3-[(2,2-dimethyl-propionyl)-methyl-amino]-phenyl-amino}-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-prop-2-ynyl-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.00 (s, 9H); 1.24 (t, 3H); 3.06 (t, 1H); 3.10 (s, 3H); 3.91-3.93 (m, 2H); 4.22 (q, 2H); 6.98 (d, 1H); 7.28-7.41 (m, 3H); 8.11 (t, 1H); 8.14 (d, 1H); 10.32 (d, 1H) ppm.	465,58/ 466	INTA1 9 / 1
179	 2-Cyano-2-[5-[1-{3-[(2,2-dimethyl-propionyl)-methyl-amino]-phenyl-amino}-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-prop-2-ynyl-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.00 (s, 9H); 1.26 (t, 3H); 3.12 (s, 3H); 4.16 (d, 2H); 4.24 (q, 2H); 7.00 (d, 1H); 7.30-7.43 (m, 3H); 8.19 (d, 1H); 8.37 (t, 1H); 10.41 (d, 1H) ppm.	466,56 / 467	INTA1 9 / 1
180		(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ =	473,57 / 474	INTA1 9 / 1

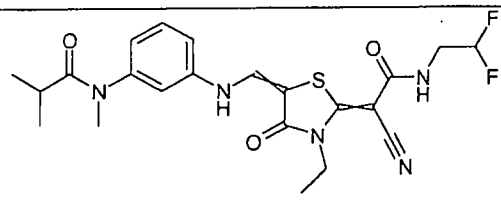
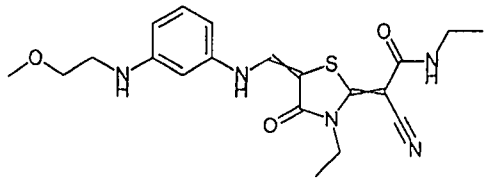
308

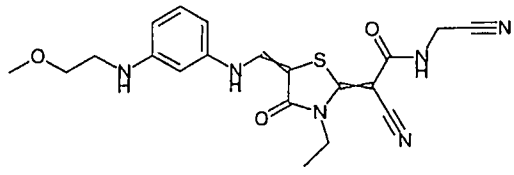
	2-Cyano-2-[5-[1-{3-[(2,2-dimethyl-propionyl)-methyl-amino]-phenyl-amino}-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-(2-fluoro-ethyl)-cetamide	0.99 (s, 9H); 1.24 (t, 3H); 3.09 (s, 3H); 3.42-3.52 (2q, 2H); 4.21 (q, 2H); 4.41 (t, 1H); 4.53 (t, 1H); 6.95 (d, 1H); 7.24-7.36 (m, 3H); 7.78 (d, 1H); 8.12 (s, 1H); 10.29 (s, 1H) ppm.		
181	 2-Cyano-N-(2,2-difluoro-ethyl)-2-[5-[1-{3-[(2,2-dimethyl-propionyl)-methyl-amino]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.01 (s, 9H); 1.26 (t, 3H); 3.09 (s, 3H); 3.51-3.61 (m, 2H); 4.21 (q, 2H); 5.86-6.16 (3t, 1H); 6.94 (d, 1H); 7.23-7.37 (m, 3H); 7.94 (t, 1H); 8.12 (1H); 10.26 (1H) ppm.	491.56 / 492	INTA1 9 / 1
182	 2-Cyano-N-ethyl-2-{3-ethyl-5-[1-[3-(isobutyryl-methyl-amino)-phenyl-	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 0.93 (d, 6H); 1.07 (t, 3H);	441,56 / 442	INTA2 0 / 1

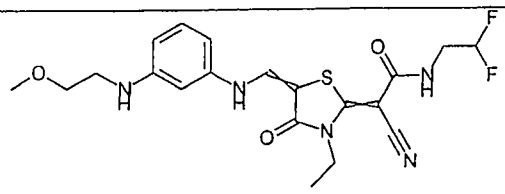
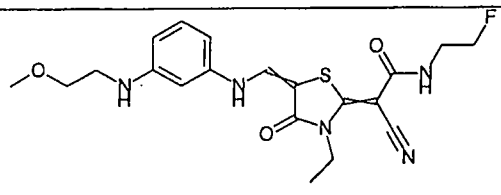
309

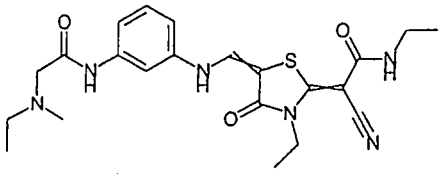
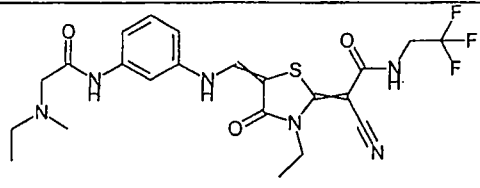
	amino]-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene}-acetamide	1.24 (t, 3H); 2.47 (m, 1H); 3.13 (s, 3H); 3.17-3.23 (m, 2H); 4.20 (q, 2H); 6.98 (d, 1H); 7.27-7.32 (m, 2H); 7.39 (t, 1H); 7.72 (t, 1H); 8.13 (d,1H); 10.27 (d, 1H) ppm.		
183	 2-Cyano-2-{[3-ethyl-5-[1-[3-(isobutyryl-methyl-amino)-phenyl-amino]-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene}-N-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 0.93 (d, 6H); 1.25 (t, 3H); 2.47 (m ,H); 3.13 (s, 3H); 3.90-3.99 (m, 2H); 4.23 (q, 2H); 6.99 (d, 1H); 7.28-7.43 (m, 3H); 8.20-8.23 (m, 2H); 10.38 (1H) ppm.	495,53 / 469	INTA2 0 / 1
184	 2-Cyano-2-{3-ethyl-5-[1-[3-(isobutyryl-methyl-amino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene}-	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 0.93 (d, 6H); 1.24 (t, 3H); 2.47 (m ,H); 3.06 (t, H);	451,51 / 452	INTA2 0 / 1

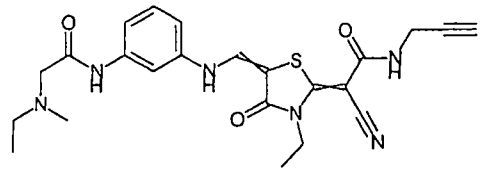
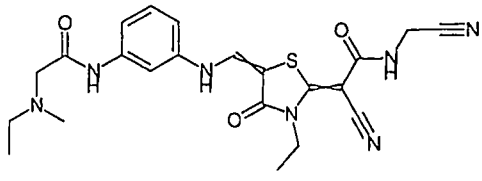
	N-prop-2-ynyl-acetamide	3.14 (s, 3H); 3.91-3.93 (m, 2H); 4.22 (q, 2H); 6.98 (d, 1H); 7.28-7.33 (m, 2H); 7.39 (t, 1H); 8.11 (t, 1H); 8.16 (1H); 10.33 (1H) ppm.		
185	 2-Cyano-N-cyanomethyl-2-{3-ethyl-5-[1-[3-(isobutyryl-methyl-amino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 0.93 (d, 6H); 1.25 (t, 3H); 2.47 (m ,H); 3.14 (s, 3H); 4.15 (d, 2H); 4.23 (q, 2H); 6.99 (d, 1H); 7.28-7.30 (m, 1H); 7.34-7.41 (m, 2H); 8.20 (1H); 8.36 (t, 1H); 10.40 (1H) ppm.	452,54 / 453	INTA2 0 / 1
186	 2-Cyano-2-{3-ethyl-5-[1-[3-(isobutyryl-methyl-amino)-phenyl-amino]-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene}-	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 0.93 (d, 6H); 1.24 (t, 3H); 2.47 (m ,H); 3.13 (s, 3H);	459,55 / 460	INTA2 0 / 1

	N-(2-fluoro-ethyl)-acetamide	3.44-3.54 (2q, 2H); 4.22 (q, 2H); (t, 1H); 4.54 (t, 1H); 6.97 (d, 1H); 7.25-7.31 (m, 2H); 7.37 (t, 1H); 7.79 (t, 1H); 8.13 (t, 1H); 10.28 (1H) ppm.		
187	 2-Cyano-N-(2,2-difluoro-ethyl)-2-{3-ethyl-5-[1-[3-(isobutyryl-methyl-amino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene}-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 0.93 (d, 6H); 1.24 (t, 3H); 2.47 (m ,H); 3.13 (s, 3H); 3.53-3.62 (m, 2H); 4.23 (q, 2H); 5.90-6.20 (tt, 1H); 6.90 (d, 1H); 7.27-7.33 (m, 2H); 7.39 (t, 1H); 7.98 (t, 1H); 8.18 (1H); 10.37 (1H) ppm.	477,54 / 478	INTA2 0 / 1
188	 2-Cyano-N-ethyl-2-{3-ethyl-5-[1-[3-(2-methoxy-ethylamino)-phenyl-	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.06 (t, 3H); 1.23 (t, 3H);	415,52 / 416	INTA2 1 / 1

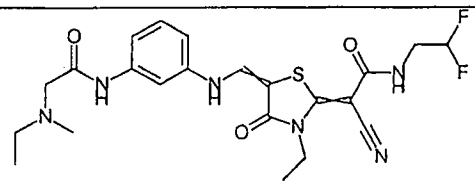
	amino]-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene}-acetamide	3.19 (q, 2H); 3.28 (s, 3H); 3.47 (t, 2H); 4.21 (q, 2H); 5.78 (t, 1H); 6.30-6.32 (dd, 1H); 6.41-6.44 (dd, 1H); 6.49 (t, 1H); 7.00 (t, 1H); 7.68 (t, 1H); 7.98 (d, 1H); 10.13 (d, 1H) ppm.		
189	 2-Cyano-N-cyanomethyl-2-[3-ethyl-5-[1-[3-(2-methoxy-ethylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.24 (t, 3H); 3.19 (q, 2H); 3.28 (s, 3H); 3.47 (t, 2H); 4.14 (d, 2H); 4.22 (q, 2H); 5.78 (t, 1H); 6.31-6.33 (dd, 1H); 6.42-6.45 (dd, 1H); 6.49 (1H); 7.01 (t, 1H); 8.05 (s, 1H); 8.29 (1H); 10.27 (s, 1H) ppm.	426,50 / 427	INTA2 1 / 1

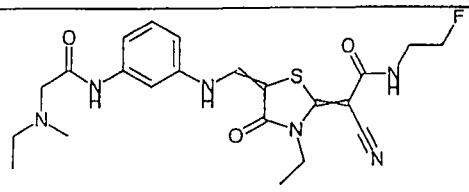
190	 2-Cyano-N-(2,2-difluoro-ethyl)-2-[3-ethyl-5-[1-[3-(2-methoxy-ethylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.24 (t, 3H); 3.19 (q, 2H); 3.28 (s, 3H); 3.47 (t, 2H); 3.53-3.63 (m, 2H); 4.22 (q, 2H); 5.78 (t, 1H); 5.90-6.20 (tt, 1H); 6.31-6.33 (dd, 1H); 6.42-6.44 (dd, 1H); 6.49 (t, 1H); 7.01 (t, 1H); 7.92 (t, 1H); 8.02 (d,1H); 10.22 (d, 1H) ppm.	451.50 / 452	INTA2 1 / 1
191	 2-Cyano-2-[3-ethyl-5-[1-[3-(2-methoxy-ethylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-(2-fluoro-ethyl)-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.24 (t, 3H); 3.18 (q, 2H); 3.28 (s, 3H); 3.43-3.53 (m, 4H); 3.53-3.63 (m, 2H); 4.22 (q, 2H); 4.42 (t, 1H); 4.54 (t, 1H); 5.77 (t, 1H); 6.30-6.33 (dd, 1H);	433.51 / 434	INTA2 1 / 1

		6.41-6.44 (dd, 1H); 6.49 (1H); 7.00 (t, 1H); 7.76 (t, 1H); 8.00 (d,1H); 10.16 (d, 1H) ppm.		
192	 2-Cyano-N-ethyl-2-[3-ethyl-5-[1-{3-[2-(ethyl-methyl-amino)-acetyl-amino]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.02-1.08 (m, 6H); 1.23 (t, 3H); 2.28 (s, 3H); 2.51 (q, 2H); 3.11 (s, 2H); 3.16-3.23 (m, 2H); 4.21 (q, 2H); 6.93-6.96 (m, 1H); 7.21-7.31 (m, 2H); 7.68 (t, 1H); 7.73 (1H); 8.00 (d, 1H); 9.71 (s, 1H); 10.35 (d, 1H) ppm.	456.57 / 457	INTA2 2 / 1
193	 2-Cyano-2-[3-ethyl-5-[1-{3-[2-(ethyl-methyl-amino)-acetylamino]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.04 (t, 3H); 1.25 (t, 3H); 2.27 (s, 3H); 2.51 (m, 2H); 3.11 (s, 2H);	510.54 / 511	INTA2 2 / 1

	acetamide	3.90-3.98 (m, 2H); 4.23 (q, 2H); 6.96 (d, 1H); 7.22-7.32 (m, 2H); 7.74 (s, 1H); 8.07 (1H); 8.19 (1H); 9.71 (s, 1H); 10.46 (1H) ppm.		
194	 2-Cyano-2-[3-ethyl-5-[1-{3-[2-(ethyl-methyl-amino)-acetylamino]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-prop-2-ynyl-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.04 (t, 3H); 1.24 (t, 3H); 2.28 (s, 3H); 2.51 (q, 2H); 3.12 (s, 2H); 3.91-3.92 (dd, 2H); 4.22 (q, 2H); 6.95-6.97 (m, 1H); 7.22-7.31 (m, 2H); 7.73 (s, 1H); 8.03 (d, 2H); 8.07 (t, 1H); 9.72 (s, 1H); 10.41 (d, 1H) ppm.	466,57 / 467	INTA2 2 / 1
195	 2-Cyano-N-cyanomethyl-2-[3-ethyl-5-[1-{3-[2-(ethyl-methyl-amino)-	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.04 (t, 3H); 1.25 (t, 3H);	467.55 / 468	INTA2 2 / 1

316

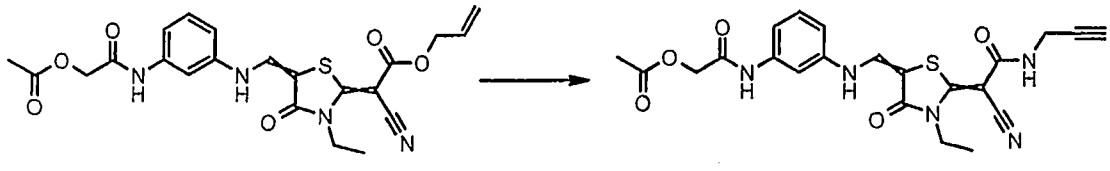
	acetylamino]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	2.28 (s, 3H); 2.51 (m, 2H); 3.12 (s, 2H); 4.15 (d, 2H); 4.23 (q, 2H); 6.96-6.98 (m, 1H); 7.22-7.32 (m, 2H); 7.75 (1H); 8.07 (d, 2H); 8.33 (t, 1H); 9.72 (1H); 10.50 (d, 1H) ppm.		
196	 2-Cyano-N-(2,2-difluoro-ethyl)-2-[3-ethyl-5-[1-{3-[2-(ethyl-methyl-amino)-acetylamino]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.04 (t, 3H); 1.25 (t, 3H); 2.28 (s, 3H); 2.51 (m, 2H); 3.11 (s, 2H); 3.54-3.62 (m, 2H); 4.23 (q, 2H); 5.90-6.20 (tt, 1H); 6.95-6.97 (m, 1H); 7.22-7.32 (m, 2H); 7.74 (s, 1H); 7.95 (t, 1H); 8.05 (d, 1H); 9.71 (s,1H); 10.44 (d, 1H) ppm.	492.55 / 493	INTA2 2 / 1

197	 2-Cyano-2-[3-ethyl-5-[1-{3-[2-(ethyl-methyl-amino)-acetylamino]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-(2-fluoro-ethyl)-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.04 (t, 3H); 1.254 (t, 3H); 2.28 (s, 3H); 2.51 (m, 2H); 3.12 (s, 2H); 3.43-3.53 (2q, 2H); 4.22 (q, 2H); 4.42 (t, 1H); 4.54 (t, 1H); 6.94-6.96 (m, 1H); 7.21-7.31 (m, 2H); 7.73 (s, 1H); 7.79 (t, 1H); 8.02 (d, 1H); 9.71 (s,1H); 10.40 (d, 1H) ppm.	474.56 / 475	INTA2 2 / 1

317

Beispiel 198

Acetic acid (3-{[2-[1-cyano-1-prop-2-ynylcarbamoyl-meth-(E oder Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5-(E/Z))-ylidenemethyl]-amino}-phenylcarbamoyl)-methyl ester



2.5 g der unter Intermediat **INTE44** beschriebenen Verbindung werden in 160 mL Tetrahydrofuran gelöst, mit 1.66 g N,N-Dimethylbarbitursäure und 614 mg $Pd(PPh_3)_4$ versetzt und zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach werden 3.68 mL

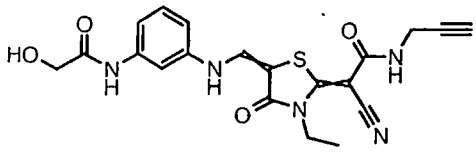
Triethylamin, 1.09 mL Propargylamin und 5.12 g TBTU zugegeben und es wird weitere 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es werden 250 mL Essigsäureethylester zugegeben und es wird einmal mit 100 mL Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet. Nach Reinigung durch Umkristallisieren aus Dichlormethan und anschließendes Umkristallisieren aus Ethanol werden 1.68 g der Titelverbindung erhalten.

^{1}H NMR (DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer):

δ =1.25 (t, 3H); 2.14 (s, 3H); 3.07 (t, 1H); 3.88-4.00 (m, 2H); 4.24 (q, 2H); 4.66 (s, 2H); 7.02 (d, 1H); 7.20 (d, 1H); 7.29 (t, 1H); 7.67 (s, 1H); 8.02 (d, 1H); 8.11 (t, 1H); 10.16 (s, 1H); 10.46 (d, 1H) ppm.

Beispiel 199

2-Cyano-2-[3-ethyl-5-[1-[3-(2-hydroxy-acetylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-prop-2-ynyl-acetamide



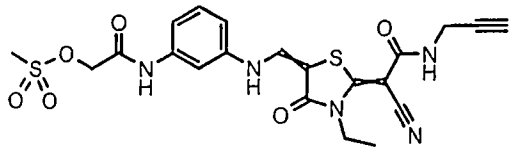
2.6 g der unter **Beispiel 198** beschriebenen Verbindung werden in 80 mL Dimethylformamid gelöst und mit 40 mL Methanol und 40 mL Wasser versetzt. Es werden 1.15 g Kaliumcarbonat zugegeben und es wird zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es werden 1000 mL Essigsäureethylester zugegeben, die organische Phase wird abgetrennt und dreimal mit je 75 mL halbgesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet. Es werden 2.19 g der Titelverbindung erhalten.

(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer):

δ =1.21 (t, 3H); 3.02 (b, 1H); 3.83-3.93 (m, 2H); 3.96 (d, 2H); 4.19 (q, 2H); 5.67 (t, 1H); 6.94 (d, 1H); 7.22 (t, 1H); 7.35 (d, 1H); 7.77 (s, 1H); 7.94-8.12 (m, 2H); 9.70 (s, 1H); 10.40 (d,b, 1H) ppm.

Beispiel 200

Methanesulfonic acid (3-{[2-[1-cyano-1-prop-2-ynylcarbamoyl-meth-(E oder Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5-(E/Z))-ylidenemethyl]-amino}-phenylcarbamoyl)-methyl ester



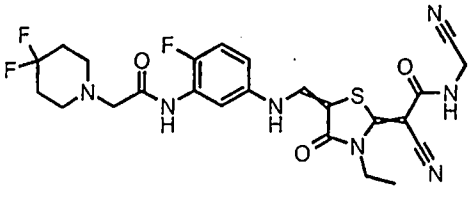
2.18 g der unter **Beispiel 199** beschriebenen Verbindung werden in 18 mL Dimethylformamid gelöst und mit 320 mL Tetrahydrofuran versetzt. Bei 0 °C werden 1.78 mL Triethylamin und 0.60 mL Metansulfonsäurechlorid zugegeben und es wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Es werden 500 mL Essigsäureethylester und 200 mL Wasser zugegeben, die organische Phase wird abgetrennt und dreimal mit je 75 mL halbgesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet. Nach Reinigung durch Ausrühren des Feststoffes mit Dichlormethan werden 2.02 g der Titelverbindung erhalten.

(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer):

δ =1.24 (t, 3H); 3.06 (b, 1H); 3.31 (s, 3H); 3.86-3.99 (m, 2H); 4.22 (q, 2H); 4.85 (s, 2H); 7.04 (d, 1H); 7.22 (d, 1H); 7.30 (t, 1H); 7.68 (s, 1H); 8.03 (d, 1H); 8.10 (t, 1H); 10.24 (s, 1H); 10.47 (d,b, 1H) ppm.

Beispiel 201

2-Cyano-N-cyanomethyl-2-[5-[1-{3-[2-(4,4-difluoro-piperidin-1-yl)-acetylamino]-4-fluoro-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide



60 mg der unter **INTT10** beschriebenen Verbindung werden in 3 mL 1-Propanol suspendiert und mit 138 mg der unter **INT62** beschriebenen Verbindung und 0.16 mL Trietylorthoformiat versetzt. Es wird 4 Stunden bei 140 °C im Bombenrohr gerührt. Die Reaktionsmischung wird langsam auf Raumtemperatur abgekühlt und 15 Stunden bei

320

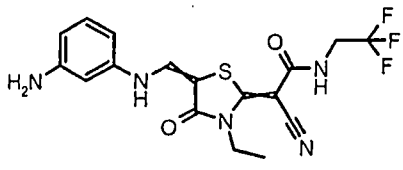
Raumtemperatur gerührt. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und nacheinander mit Ethanol und Diethylether gewaschen. Nach Reinigung durch Filtration durch Kieselgel und anschließendes Umkristallisieren aus Ethanol werden 106 mg der Titelverbindung erhalten.

(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer):

δ = 1.20 (t, 3H); 1.83-2.10 (m, 4H); 2.66 (m, 4H); 3.26 (s, 2H); 4.11 (d, 2H); 4.19 (q, 2H); 6.95-7.12 (m, 1H); 7.22 (t, 1H); 7.93 (s,b, 1H); 8.02 (s, 1H); 8.27 (s,b, 1H); 9.62 (s, 1H); 10.50 (s,b, 1H) ppm.

Beispiel 202

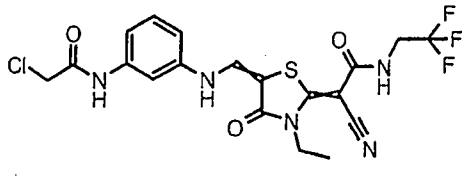
2-[5-[1-(3-Amino-phenylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-2-cyano-N-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-acetamide



1.6 g der unter **Beispiel 204** beschriebenen Verbindung werden in 40 mL Dichlormethan suspendiert. Es werden 24 mL Trifluoressigsäure zugegeben.Es wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird eingeengt, mit Dichlormethan und Hexan versetzt und erneut eingeengt. Nach gutem Trocknen im Vakuum werden 1.7 g der Titelverbindung als Trifluoressigsäuresalz erhalten. Dies Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung für die folgenden Reaktionen eingesetzt.

Beispiel 203

2-[5-[1-[3-(2-Chloro-acetylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-2-cyano-N-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-acetamide



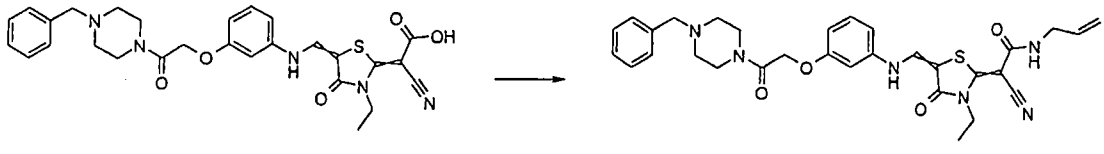
3.1 mmol des Trifluoressigsäuresalzes der unter **Beispiel 202** beschriebenen Verbindung werden in 45 mL Tetrahydrofuran gelöst. Bei 0 °C werden 0.64 mL Pyridin und 0.60 mg Chloressigsäureanhydrid zugegeben und es wird 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Es werden 200 mL Essigsäureethylester und 100 mL Wasser zugegeben, die organische Phase wird abgetrennt und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Reinigung durch Umkristallisieren aus Ethanol werden 1.12 g der Titelverbindung erhalten.

(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer):

δ = 1.27 (t, 3H); 3.98 (m, 2H); 4.19-4.31 (m, 4H); 7.04 (d, 1H); 7.22 (d, 1H); 7.31 (t, 1H); 7.70 (s, 1H); 8.06 (b, 1H); 8.21 (b, 1H); 10.40 (s, 1H); 10.54 (s,b, 1H) ppm.

Beispiel 204

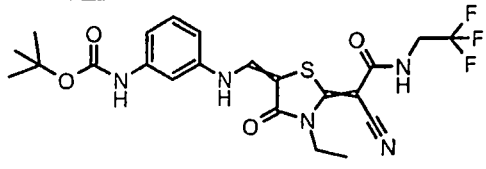
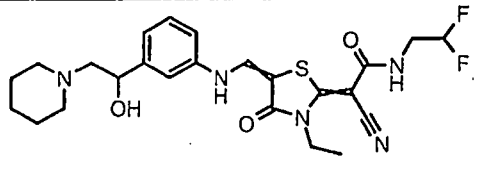
N-Allyl-2-[5-[1-{3-[2-(4-benzyl-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethoxy]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-2-cyano-acetamide

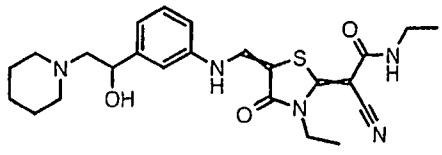


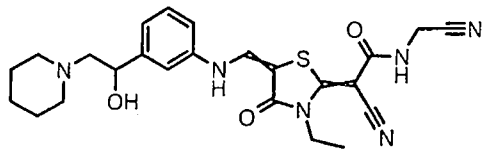
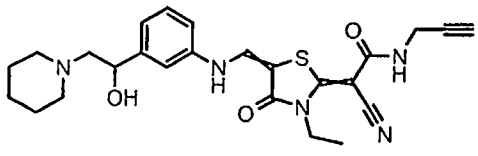
95 mg der unter **INTA23** beschriebenen Verbindung werden in 3mL DMF gelöst und HATU (194 mg) sowie Allylamin (34 µl) zugegeben. Der Reaktionsansatz wird bei Raumtemperatur unter Argon über Nacht gerührt, mit Wasser verdünnt (ca. 20 ml), durch Zugabe von Natriumcarbonat-Lösung alkalisch gestellt und mit Essigester (3 x 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Rohprodukt wird am Flashmaster chromatographisch aufgereinigt. Man erhält die Titelverbindung (45 mg) in 45 % Ausbeute.

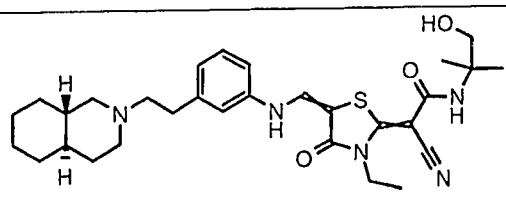
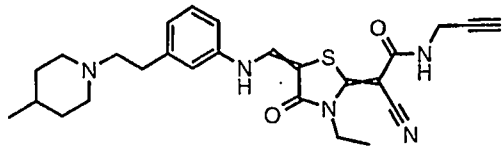
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, Hauptisomer): δ = 1.39 (m, 3H); 2.49 (m, 4H); 3.61 (m, 4H); 3.69 (m, 2H); 3.97 (m, 2H); 4.38 (m, 2H); 4.80 (s, 2H); 5.21 (m, 2H); 5.88 (m, 1H); 6.38 (t, 1H); 6.58 (m, 3H); 7.12 (t, 1H); 7.50 (m, 2H); 7.68 (m, 1H); 8.00 (d, 1H); 8.65 (d, 1H); 10.40 (d, 1H) ppm.

Die nachfolgenden Verbindungen werden analog der oben beschriebenen Verfahren hergestellt.

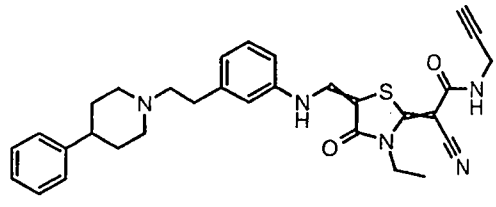
Beispiel Nr.	Struktur und Name	^{1}H-NMR	Mol. Gewicht / MS (ESI) $[M+1]^+$	Edukt / Synthese analog
205	 (3-{[2-[1-Cyano-1-(2,2,2-trifluoro-ethylcarbamoyl)-meth-(E oder Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5-(E/Z))-ylidenemethyl]-amino}-phenyl)-carbamic acid tert-butyl ester	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.25 (t, 3H); 1.49 (s, 9H); 3.97 (m, 2H); 4.25 (q, 2H); 6.90 (d, 1H); 7.07 (d, 1H); 7.21 (t, 1H); 7.57 (s, 1H); 8.03 (b, 1H); 8.22 (b, 1H); 9.45 (s, 1H); 10.50 (s,b, 1H) ppm.		INTA9 / 1
206	 2-Cyano-N-(2,2-difluoro-ethyl)-2-[3-ethyl-5-[1-[3-(1-hydroxy-2-piperidin-1-yl-ethyl)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.21 (t, 3H); 1.27-1.56 (m, 6H); 2.27-2.42 (m, 6H); 3.45-3.63 (m, 2H);		INTT11 / INT54 / 5

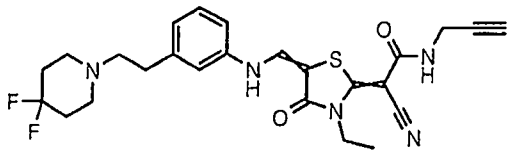
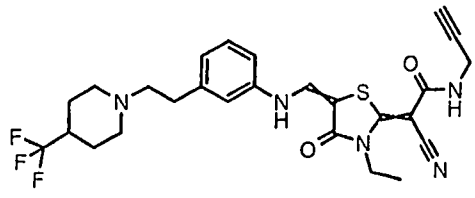
		4.20 (q, 2H); 4.65 (s,b, 1H); 4.95 (s,b, 1H); 6.02 (tt, 1H); 6.99 (d, 1H); 7.10 (d, 1H); 7.17-7.33 (m, 2H); 7.90 (s,b, 1H); 8.09 (s, 1H); 10.37 (s,b, 1H) ppm.		
207	 2-Cyano-N-ethyl-2-[3-ethyl-5-[1-[3-(1-hydroxy-2-piperidin-1-yl-ethyl)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.03 (t, 3H); 1.20 (t, 3H); 1.27-1.54 (m, 6H); 2.23-2.44 (m, 6H); 3.16 (m, 2H); 4.18 (q, 2H); 4.62-4.66 (m, 1H); 4.94 (s,b, 1H); 6.98 (d, 1H); 7.08 (d, 1H); 7.17-7.33 (m, 2H); 7.62 (s,b, 1H); 8.05 (s, 1H); 10.27 (s,b, 1H) ppm.		INTT7 / INT54 / 5

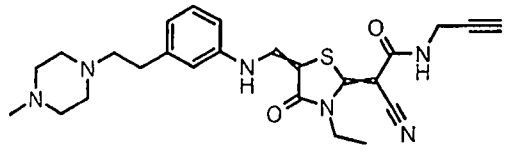
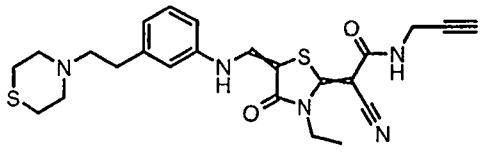
208	 2-Cyano-N-cyanomethyl-2-[3-ethyl-5-[1-[3-(1-hydroxy-2-piperidin-1-yl-ethyl)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.21 (t, 3H); 1.28-1.56 (m, 6H); 2.24-2.43 (m, 6H); 4.12 (d, 2H); 4.19 (q, 2H); 4.65 (s,b, 1H); 4.95 (s,b, 1H); 7.00 (d, 1H); 7.13 (d, 1H); 7.17-7.33 (m, 2H); 8.11 (s, 1H); 8.28 (s,b, 1H); 10.41 (s,b, 1H) ppm.		INTT10 / INT54 / 5
209	 2-Cyano-2-[3-ethyl-5-[1-[3-(1-hydroxy-2-piperidin-1-yl-ethyl)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-prop-2-ynyl-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.20 (t, 3H); 1.27-1.54 (m, 6H); 2.24-2.44 (m, 6H); 3.02 (m, 1H); 3.88 (m, 2H); 4.19 (q, 2H); 4.65 (s,b, 1H); 4.94 (s,b, 1H); 6.99 (d, 1H); 7.10 (d, 1H); 7.16-7.32 (m, 2H);		INTT9 / INT54 / 5

		7.95-8.14 (m, 2H); 10.33 (s,b, 1H); ppm.		
210	 2-Cyano-2-[3-ethyl-5-[1-{3-[(4aR,8aS)-2-(octahydro-isoquinolin-2-yl)-ethyl]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-(2-hydroxy-1,1-dimethyl-ethyl)-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 0.70-1.30 (m, 16H); 1.40-1.71 (m, 6H); 1.88 (t, 1H); 2.35-2.50 (m, 2H); 2.60-2.71 (m, 1H); 2.75 (d, 1H); 2.88 (d, 1H); 3.33 (d, 2H); 4.16 (q, 2H); 5.14 (t, 1H); 6.60 (s,b, 1H); 6.86 (d, 1H); 6.97-7.23 (m, 3H); 8.09 (s, 1H); 10.20 (s,b, 1H) ppm.		INTA2 4 / 1
211	 2-Cyano-2-[3-ethyl-5-[1-{3-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-prop-2-ynyl-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 0.84 (d, 3H); 0.99-1.36 (m, 6H); 1.53 (d, 2H); 1.88 (t, 2H); 2.35-2.50 (m, 2H);		69 / 14

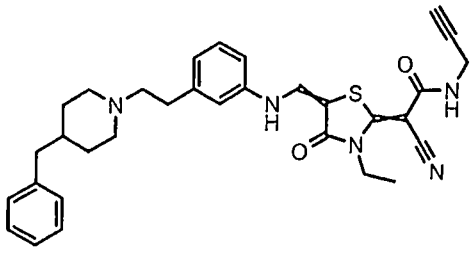
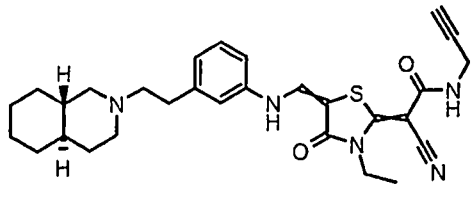
326

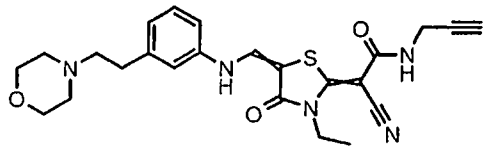
		2.60-2.71 (m, 2H); 2.78-2.90 (m, 2H); 3.00 (b, 1H); 3.82-3.92 (m, 2H); 4.19 (q, 2H); 6.82 (d, 1H); 6.95 (d, 1H); 7.02 (s, 1H); 7.14 (t, 1H); 7.74 (s,b, 1H); 8.13 (s, 1H); 10.24 (s,b, 1H) ppm.		
212	 2-Cyano-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-{3-[2-(4-phenyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-prop-2-ynyl-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.21 (t, 3H); 1.53-1.76 (m, 4H); 2.02 (t, 2H); 2.38-2.58 (m, 3H); 2.71 (t, 2H); 2.95-3.07 (m, 3H); 3.83-3.93 (m, 2H); 4.20 (q, 2H); 6.91 (d, 1H); 7.03-7.30 (m, 8H); 8.05 (s,b, 1H); 8.11 (s, 1H); 10.29 (s,b, 1H) ppm.		69 / 14

213	 2-Cyano-2-[5-[1-{3-[2-(4,4-difluoro-piperidin-1-yl)-ethyl]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-prop-2-ynyl-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.21 (t, 3H); 1.80-2.00 (m, 4H); 2.40-2.61 (m, 6H); 2.70 (t, 2H); 3.02 (b, 1H); 3.83-3.92 (m, 2H); 4.20 (q, 2H); 6.90 (d, 1H); 7.00-7.28 (m, 3H); 7.91-8.17 (m, 2H); 10.30 (s,b, 1H) ppm.		69 / 14
214	 2-Cyano-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-{3-[2-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-prop-2-ynyl-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.20 (t, 3H); 1.30-1.49 (m, 2H); 1.73 (d, 2H); 1.95 (t, 2H); 2.10-2.32 (m, 1H); 2.45-2.57 (m, 2H); 2.62-2.75 (m, 2H); 2.91-3.05 (m, 3H); 3.83-3.94 (m, 2H); 4.19 (q, 2H); 6.87 (d, 1H); 7.01 (d, 1H); 7.09 (s, 1H);		69 / 14

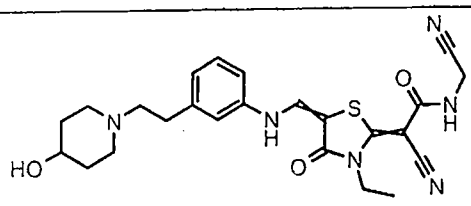
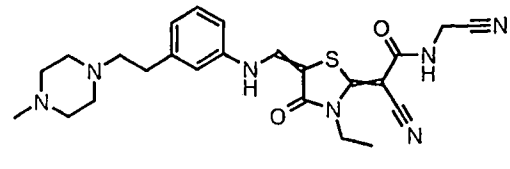
		7.18 (t, 1H); 7.87 (s,b, 1H); 8.11 (s, 1H); 10.26 (s,b, 1H) ppm.		
215	 2-Cyano-2-[3-ethyl-5-[1-{3-[2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-ethyl]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-prop-2-ynyl-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.21 (t, 3H); 2.40-3.10 (m,b 15H); 3.02 (b, 1H); 3.83-3.96 (m, 2H); 4.20 (q, 2H); 6.92 (d, 1H); 7.09 (d, 1H); 7.15-7.29 (m, 2H); 8.00-8.15 (m, 2H); 10.27 (d, 1H) ppm.		69 / 14
216	 2-Cyano-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-[3-(2-thiomorpholin-4-yl-ethyl)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-prop-2-ynyl-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.22 (t, 3H); 2.50-2.66 (m, 6H); 2.66-2.80 (m, 6H); 3.03 (m, 1H); 3.87-3.98 (m, 2H); 4.22 (q, 2H); 6.90 (d, 1H); 7.05 (d, 1H);		69 / 14

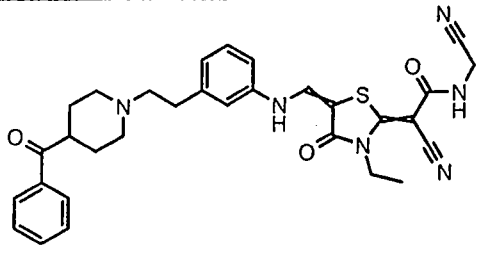
329

		7.13 (s, 1H); 7.21 (t, 1H); 7.96 (s,b, 1H); 8.11 (s, 1H); 10.30 (s,b, 1H) ppm.		
217	 2-[5-[1-{3-[2-(4-Benzyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-2-cyano-N-prop-2-ynyl-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.20 (t, 3H); 1.32-1.56 (m, 3H); 1.83 (t, 2H); 2.35-2.50 (m, 4H); 2.65 (t, 2H); 2.80-2.90 (m, 2H); 3.00 (m, 1H); 3.83-3.93 (m, 2H); 4.20 (q, 2H); 6.87 (d, 1H); 6.98-7.30 (m, 8H); 7.99 (s,b, 1H); 8.09 (s, 1H); 10.24 (s,b, 1H) ppm.		69 / 14
218	 2-Cyano-2-[3-ethyl-5-({3-[(4aR,8aS)-2-(octahydro-isoquinolin-2-yl)-ethyl]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 0.70-1.00 (m, 3H); 1.00-1.30 (m, 7H); 1.40-1.70 (m, 6H); 1.90 (t, 1H);		69 / 14 Oder INTA24 /

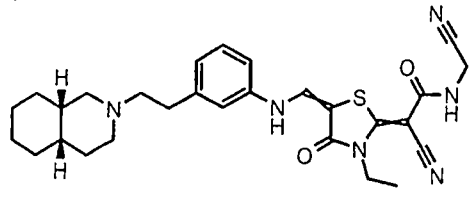
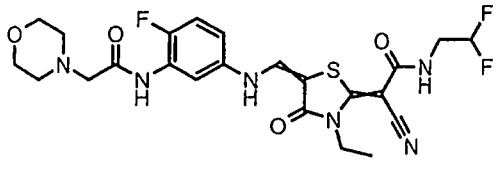
	4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-prop-2-ynyl-acetamide	2.37-2.50 (m, 2H); 2.61-2.95 (m, 4H); 3.00 (b, 1H); 3.85-3.93 (m, 2H); 4.20 (q, 2H); 6.89 (d, 1H); 7.06 (d, 1H); 7.15 (s,b, 1H); 7.20 (t, 1H); 8.00 (s,b, 1H); 8.09 (s, 1H); 10.25 (s,b, 1H) ppm.		1
219	 2-Cyano-2-[3-ethyl-5-[1-[3-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-prop-2-ynyl-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.25 (t, 3H); 2.36-2.60 (m, 6H); 2.73 (t, 2H); 3.05 (b, 1H); 3.52-3.63 (m, 4H); 3.89-3.98 (m, 2H); 4.22 (q, 2H); 6.92 (d, 1H); 7.09 (d, 1H); 7.19 (s,b, 1H); 7.22 (t, 1H); 8.01 (s,b, 1H); 8.13 (s, 1H); 10.30 (s,b, 1H) ppm.		69 / 14

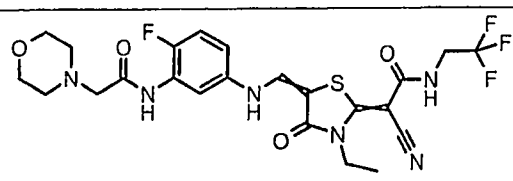
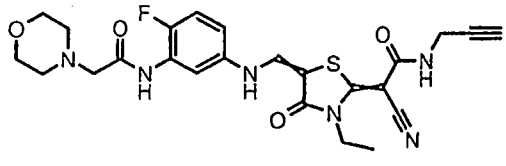
331

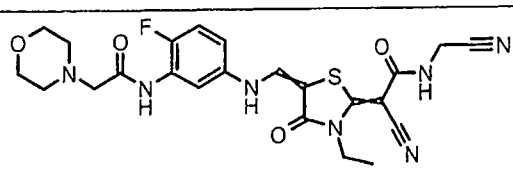
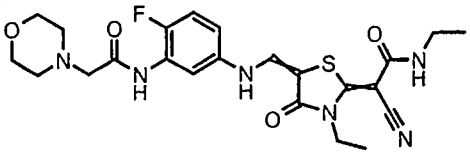
220	 2-Cyano-N-cyanomethyl-2-[3-ethyl-5-[1-{3-[2-(4-hydroxy-piperidin-1-yl)-ethyl]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.22 (t, 3H); 1.31-1.53 (m,b, 2H); 1.64-1.82 (m,b, 2H); 1.98-2.28 (m,b, 2H); 2.38-2.66 (m,b, 2H); 2.66-2.96 (m,b, 4H); 3.50 (b, 1H); 4.17 (d, 2H); 4.25 (q, 2H); 6.61 (b, 1H); 6.95 (d, 1H); 7.12 (d, 1H); 7.21 (s,b, 1H); 7.26 (t, 1H); 8.18 (s,b, 1H); 8.35 (t, 1H); 10.40 (s,b, 1H) ppm.		13 / 14
221	 2-Cyano-N-cyanomethyl-2-[3-ethyl-5-[1-{3-[2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.26 (t, 3H); 2.16 (s, 3H);		13 / 14

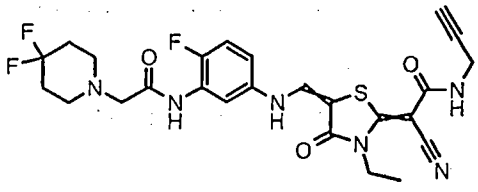
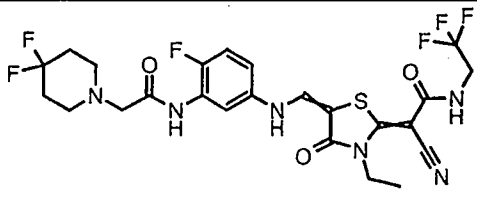
	ethyl]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	2.21-2.60 (m, 10H); 2.71 (t, 2H); 4.18 (d, 2H); 4.24 (q, 2H); 6.94 (d, 1H); 7.11 (d, 1H); 7.21 (s,b, 1H); 7.24 (t, 1H); 8.16 (s,b, 1H); 8.35 (t, 1H); 10.39 (s,b, 1H) ppm.		
222	 2-[5-[1-{3-[2-(4-Benzoyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-2-cyano-N-cyanomethyl-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.21 (t, 3H); 1.48-1.88 (m, 4H); 2.14 (t, 2H); 2.45-2.60 (m, 2H); 2.65-2.80 (m, 2H); 2.90-3.07 (m, 2H); 3.30-3.48 (m, 1H); 4.11 (d, 2H); 4.22 (q, 2H); 6.74-7.25 (m, 4H); 7.47-7.70 (m, 3H); 7.90-8.06 (m, 3H); 8.23 (s,b, 1H); 10.40 (s,b, 1H) ppm.		13 / 14

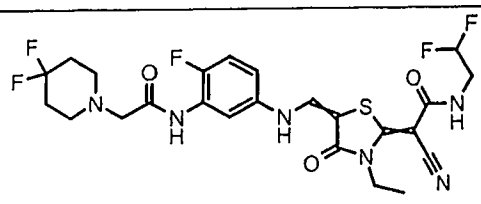
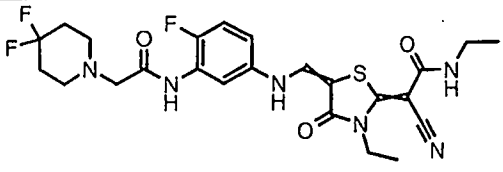
333

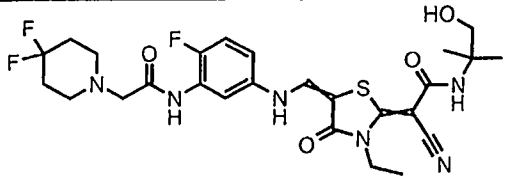
223	 2-Cyano-N-cyanomethyl-2-[3-ethyl-5-[1-{3-[(4aS,8aS)-2-(octahydro-isoquinolin-2-yl)-ethyl]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.10-1.80 (m, 17H); 2.00-2.22 (m, 2H); 2.40-2.60 (m, 2H); 2.70 (t, 2H); 4.16 (d, 2H); 4.24 (q, 2H); 6.93 (d, 1H); 7.10 (d, 1H); 7.19 (s,b, 1H); 7.22 (t, 1H); 8.16 (s, 1H); 8.30 (s,b, 1H); 10.40 (s,b, 1H) ppm.		13 / 14
224	 2-Cyano-N-(2,2-difluoro-ethyl)-2-[3-ethyl-5-[1-[4-fluoro-3-(2-morpholin-4-yl-acetylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.20 (t, 3H); 2.51 (b, 4H); 3.16 (s, 2H); 3.40-3.70 (m, 6H); 4.19 (q, 2H); 6.02 (tt, 1H); 6.95-7.10 (m, 1H); 7.22 (t, 1H); 7.82-8.11 (m, 3H); 9.62 (s, 1H);		INTT11 / INT60 / 201

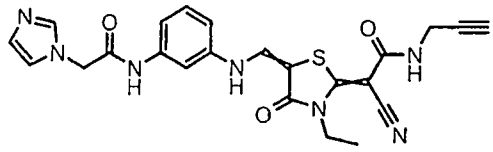
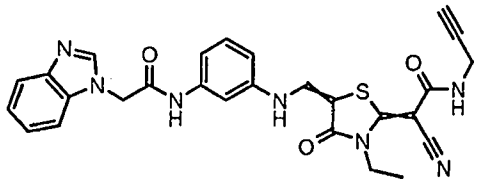
		10.44 (s,b, 1H) ppm.		
225	 2-Cyano-2-[3-ethyl-5-[1-[4-fluoro-3-(2-morpholin-4-yl-acetylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.21 (t, 3H); 2.51 (b, 4H); 3.16 (s, 2H); 3.60 (b, 4H); 3.81-3.99 (m, 2H); 4.19 (q, 2H); 6.95-7.11 (m, 1H); 7.22 (t, 1H); 8.00 (b, 2H); 8.16 (s,b, 1H); 9.63 (s, 1H); 10.47 (s,b, 1H); ppm.		INTT8 / INT60 / 201
226	 2-Cyano-2-[3-ethyl-5-[1-[4-fluoro-3-(2-morpholin-4-yl-acetylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-prop-2-ynyl-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.20 (t, 3H); 2.51 (b, 4H); 2.97-3.07 (m, 1H); 3.16 (s, 2H); 3.60 (b, 4H); 3.80-3.95 (m, 2H); 4.18 (q, 2H); 6.96-7.12 (m, 1H); 7.22 (t, 1H);		INTT9 / INT60 / 201

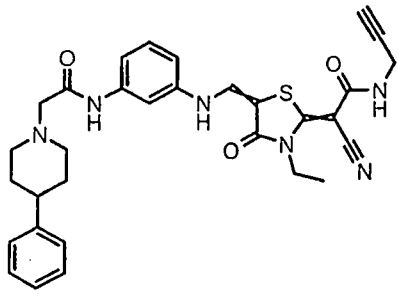
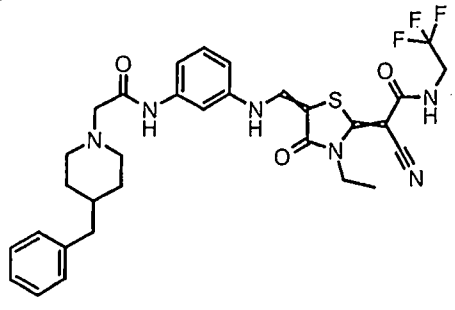
		7.85-8.20 (m, 3H); 9.62 (s, 1H); 10.42 (s,b, 1H) ppm.		
227	 2-Cyano-N-cyanomethyl-2-[3-ethyl-5-[1-[4-fluoro-3-(2-morpholin-4-yl-acetylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.20 (t, 3H); 2.51 (b, 4H); 3.16 (s, 2H); 3.60 (b, 4H); 4.12 (d, 2H); 4.19 (q, 2H); 6.97-7.12 (m, 1H); 7.23 (t, 1H); 8.00 (b, 2H); 8.29 (s,b, 1H); 9.63 (s, 1H); 10.49 (s,b, 1H) ppm.		INTT10 / INT60 / 201
228	 2-Cyano-N-ethyl-2-[3-ethyl-5-[1-[4-fluoro-3-(2-morpholin-4-yl-acetylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.03 (t, 3H); 1.19 (t, 3H); 2.51 (b, 4H); 3.07-3.23 (m, 4H); 3.60 (b, 4H); 4.18 (q, 2H); 6.90-7.15 (m, 1H); 7.21 (t, 1H);		INTT7 / INT60 / 201

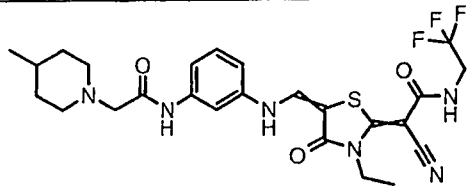
		7.64 (s,b, 1H); 7.70-8.10 (m, 2H); 9.62 (s, 1H); 10.36 (s,b, 1H) ppm.		
229	 2-Cyano-2-[5-[1-{3-[2-(4,4-difluoro-piperidin-1-yl)-acetylamino]-4-fluoro-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-prop-2-ynyl-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.17 (t, 3H); 1.85-2.11 (m, 4H); 2.57-2.76 (m, 4H); 2.99 (b, 1H); 3.24 (s, 2H); 3.75-3.95 (m, 2H); 4.17 (q, 2H); 6.88 (b, 1H); 7.13 (t, 1H); 7.74 (m,b, 2H); 8.08 (s, 1H); 9.54 (s, 1H); 10.42 (s, 1H) ppm.		INTT9 / INT62 / 201
230	 2-Cyano-2-[5-[1-{3-[2-(4,4-difluoro-piperidin-1-yl)-acetylamino]-4-fluoro-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.21 (t, 3H); 1.85-2.09 (m, 4H); 2.56-2.75 (m, 4H); 3.26 (s, 2H); 3.85-3.95 (m, 2H); 4.19 (q, 2H);		INTT8 / INT62 / 201

		7.05 (b, 1H); 7.21 (t, 1H); 7.93 (b, 1H); 8.01 (s, 1H); 8.14 (b, 1H); 9.61 (s, 1H); 10.47 (s, 1H) ppm.		
231	 2-Cyano-N-(2,2-difluoro-ethyl)-2-[5-[1-{3-[2-(4,4-difluoro-piperidin-1-yl)-acetylamino]-4-fluoro-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.20 (t, 3H); 1.85-2.12 (m, 4H); 2.57-2.73 (m, 4H); 3.26 (s, 2H); 3.42-3.65 (m, 2H); 4.19 (q, 2H); 6.02 (tt, 1H); 6.95-7.20 (b, 1H); 7.21 (t, 1H); 7.75-8.07 (m, 3H); 9.61 (s, 1H); 10.44 (s,b, 1H) ppm.		INTT11 / INT62 / 201
232	 2-Cyano-2-[5-[1-{3-[2-(4,4-difluoro-piperidin-1-yl)-acetylamino]-4-fluoro-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.02 (t, 3H); 1.19 (t, 3H); 1.87-2.10 (m, 4H); 2.58-2.75 (m, 4H);		INTT7 / INT62 / 201

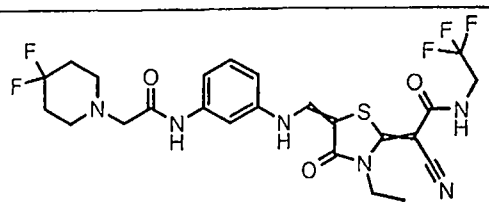
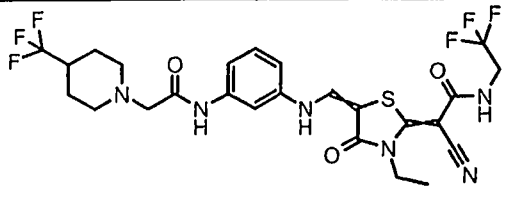
	(2-(E oder Z))-ylidene]-N-ethyl-acetamide	3.16 (m, 2H); 3.25 (s, 2H); 4.17 (q, 2H); 7.01 (b, 1H); 7.19 (t, 1H); 7.56 (b, 1H); 7.87 (b, 1H); 7.96 (s, 1H); 9.60 (s, 1H); 10.35 (s, 1H) ppm.		
233	 2-Cyano-2-[5-[1-{3-[2-(4,4-difluoro-piperidin-1-yl)-acetylamino]-4-fluoro-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-(2-hydroxy-1,1-dimethyl-ethyl)-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.22 (t, 3H); 1.29 (s, 6H); 1.89-2.12 (m, 4H); 2.62-2.76 (m, 4H); 3.29 (s, 2H); 3.37 (d, 2H); 4.19 (q, 2H); 5.18 (t, 1H); 6.63 (s,b, 1H); 7.05 (s,b, 1H); 7.23 (t, 1H); 7.93 (s,b, 1H); 8.01 (s, 1H); 9.64 (s, 1H); 10.39 (s,b, 1H) ppm.		INTT12 / INT62 / 201

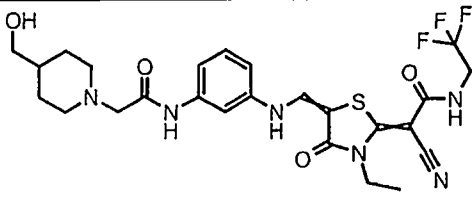
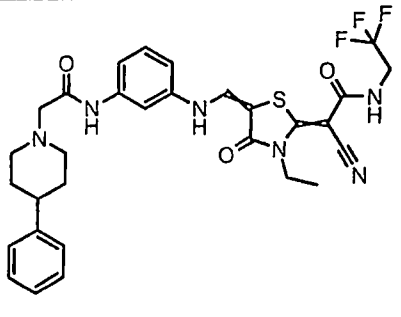
234	 2-Cyano-2-[3-ethyl-5-[1-[3-(2-imidazol-1-yl-acetylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-prop-2-ynyl-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.20 (t, 3H); 2.96-3.08 (m, 1H); 3.82-3.94 (m, 2H); 4.18 (q, 2H); 4.87 (s, 2H); 6.86 (s, 1H); 6.96 (d, 1H); 7.10-7.19 (m, 2H); 7.25 (t, 1H); 7.60 (s,b, 2H); 7.98 (s, 1H); 8.03 (s,b, 1H); 10.33 (s, 1H); 10.41 (s,b, 1H) ppm.		200 / 8
235	 2-[5-[1-[3-(2-Benzoimidazol-1-yl-acetylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-2-cyano-N-prop-2-ynyl-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.19 (t, 3H); 3.01 (b, 1H); 3.82-3.93 (m, 2H); 4.17 (q, 2H); 5.15 (s, 2H); 6.95 (s,b, 1H); 7.12-7.33 (m, 4H); 7.51 (d, 1H); 7.58 (s,b, 1H); 7.64 (d, 1H);		200 / 8

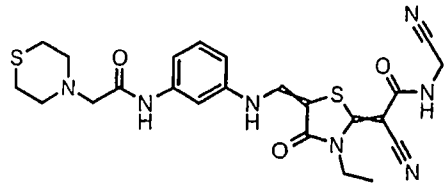
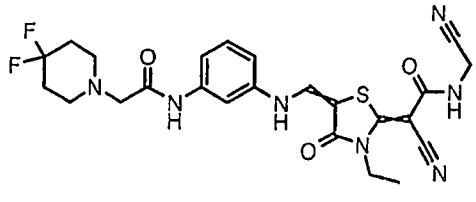
		7.99 (b, 2H); 8.20 (s, 1H); 10.40 (s, 1H); 10.48 (s, 1H) ppm.		
236	 2-Cyano-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-{3-[2-(4-phenyl-piperidin-1-yl)-acetylamino]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-prop-2-ynyl-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.20 (t, 3H); 1.63-1.87 (m, 4H); 2.16-2.34 (m, 2H); 2.45-2.55 (m, 1H); 2.95 (d, 2H); 3.01 (b, 1H); 3.12 (s, 2H); 3.81-3.95 (m, 2H); 4.19 (q, 2H); 6.94 (d, 1H); 7.09-7.37 (m, 7H); 7.69 (s,b, 1H); 7.86-8.11 (m, 2H); 9.72 (s, 1H); 10.39 (s,b, 1H) ppm.		200 / 8
237	 2-[5-[1-{3-[2-(4-Benzyl-piperidin-1-yl)-acetylamino]-phenylamino}-	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.15-1.41 (m, 5H); 1.41-1.65 (m, 3H); 2.09 (t, 2H); 2.49-2.60 (m, 2H);		203 / 8

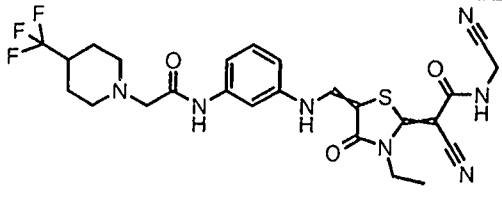
	meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-2-cyano-N-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-acetamide	2.85 (d, 2H); 3.06 (s, 2H); 3.87-4.14 (m, 2H); 4.25 (q, 2H); 6.92 (d, 1H); 7.12-7.35 (m, 7H); 7.61 (s,b, 1H); 8.02 (s,b, 1H); 8.11 (s, 1H); 9.64 (s, 1H); 10.50 (s, 1H) ppm.		
238	 2-Cyano-2-[3-ethyl-5-[1-{3-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-acetylamino]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 0.91 (d, 3H); 1.16-1.42 (m, 6H); 1.52-1.55 (m, 2H); 2.03-2.20 (m, 2H); 2.83 (d, 2H); 3.09 (s, 2H); 3.88-4.05 (m, 2H); 4.26 (q, 2H); 7.00 (d, 1H); 7.22-7.38 (m, 2H); 7.71 (s, 1H); 8.09 (s, 1H); 8.20 (s,b, 1H); 9.71 (s, 1H); 10.50 (s,b, 1H) ppm.		203 / 8

342

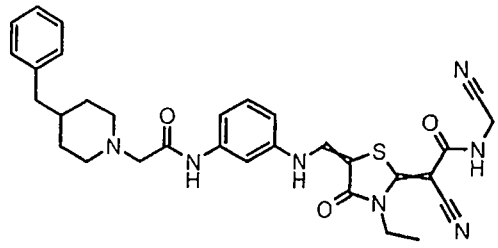
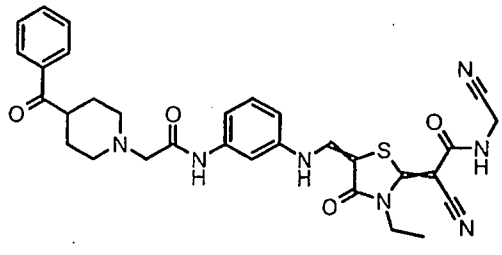
239	 2-Cyano-2-[5-[1-{3-[2-(4,4-difluoro-piperidin-1-yl)-acetylamino]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.21 (t, 3H); 1.91-2.10 (m, 4H); 2.63 (b, 4H); 3.20 (s, 2H); 3.84-4.00 (m, 2H); 4.21 (q, 2H); 6.96 (d, 1H); 7.20-7.32 (m, 2H); 7.71 (s, 1H); 8.05 (d, 1H); 8.20 (t, 1H); 9.79 (s, 1H); 10.50 (d, 1H) ppm.		203 / 8
240	 2-Cyano-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-{3-[2-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-yl)-acetylamino]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.21 (t, 3H); 1.49-1.63 (m, 2H); 1.75 (d, 2H); 2.10-2.31 (m, 2H); 2.90 (d, 2H); 3.11 (s, 2H); 3.85-3.98 (m, 2H); 4.21 (q, 2H); 6.97 (d, 1H); 7.19-7.32 (m, 2H); 7.70 (s, 1H);		203 / 8

		8.03 (s,b, 1H); 8.19 (t, 1H); 9.71 (s, 1H); 10.50 (s,b, 1H) ppm.		
241	 2-Cyano-2-[3-ethyl-5-[1-{3-[2-(4-hydroxymethyl-piperidin-1-yl)-acetylamino]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.13-1.40 (m, 6H); 1.65 (d, 2H); 2.11 (t, 2H); 2.87 (d, 2H); 3.10 (s, 2H); 3.28 (t, 2H); 3.88-4.04 (m, 2H); 4.25 (q, 2H); 4.45 (t, 1H); 6.96 (d, 1H); 7.20-7.36 (m, 2H); 7.70 (s,b, 1H); 8.12 (b, 2H); 9.71 (s, 1H); 10.50 (s, 1H) ppm.		203 / 8
242	 2-Cyano-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-{3-[2-(4-phenyl-piperidin-1-yl)-	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.21 (t, 3H); 1.69-1.91 (m, 4H); 2.20-2.35 (m, 2H); 2.44-2.60 (m, 1H);		203 / 8

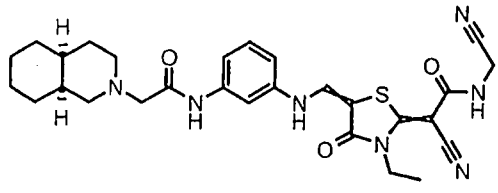
	acetylamino]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-acetamide	2.99 (d, 2H); 3.15 (s, 2H); 3.85-4.02 (m, 2H); 4.23 (q, 2H); 6.81 (s,b, 1H); 7.12-7.68 (m, 9H); 8.23 (s,b, 1H); 9.65 (s,b, 1H); 10.50 (s, 1H) ppm.		
243	 2-Cyano-N-cyanomethyl-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-[3-(2-thiomorpholin-4-yl-acetylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.25 (t, 3H); 2.62-2.87 (m, 8H); 3.17 (s, 2H); 4.16 (d, 2H); 4.23 (q, 2H); 6.93 (b, 1H); 7.19-7.37 (m, 2H); 7.64 (s,b, 1H); 8.02-8.37 (m, 2H); 9.70 (s, 1H); 10.52 (s,b, 1H) ppm.		96 / 8
244	 2-Cyano-N-cyanomethyl-2-[5-[1-{3-[2-(4,4-difluoro-piperidin-1-yl)-acetylamino]-phenylamino}-meth-	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.26 (t, 3H); 1.93-2.16 (m, 4H); 2.60-2.74 (m, 4H);		96 / 8

	(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	3.24 (s, 2H); 4.17 (d, 2H); 4.25 (q, 2H); 6.99 (d, 1H); 7.20-7.40 (m, 2H); 7.72 (s, 1H); 8.09 (s, 1H); 8.31 (s,b, 1H); 9.80 (s, 1H); 10.53 (s,b, 1H) ppm.		
245	 2-Cyano-N-cyanomethyl-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-{3-[2-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-yl)-acetylamino]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.25 (t, 3H); 1.50-1.70 (m, 2H); 1.80 (d, 2H); 2.11-2.39 (m, 3H); 2.95 (d, 2H); 3.16 (s, 2H); 4.17 (d, 2H); 4.23 (q, 2H); 7.00 (d, 1H); 7.21-7.38 (m, 2H); 7.73 (s, 1H); 8.09 (s, 1H); 8.34 (t, 1H); 9.77 (s, 1H); 10.52 (s,b, 1H) ppm.		96 / 8

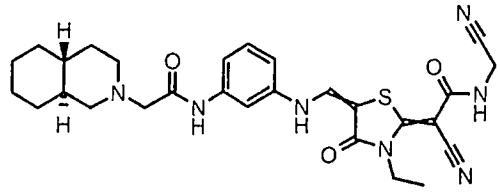
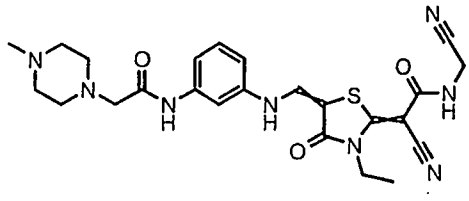
346

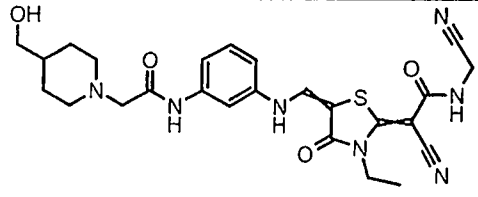
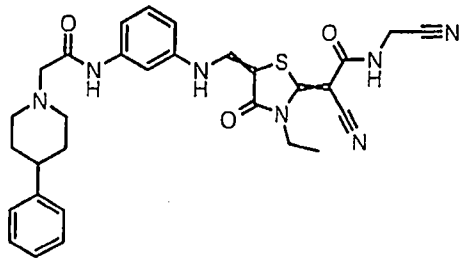
246	 2-[5-[1-{3-[2-(4-Benzyl-piperidin-1-yl)-acetylamino]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-2-cyano-N-cyanomethyl-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.17-1.41 (m, 5H); 1.41-1.63 (m, 3H); 2.08 (t, 2H); 2.42-2.60 (m, 2H); 2.83 (d, 2H); 3.08 (s, 2H); 4.17 (d, 2H); 4.23 (q, 2H); 6.99 (d, 1H); 7.11-7.36 (m, 7H); 7.72 (s, 1H); 8.08 (s,b, 1H); 8.34 (t, 1H); 9.70 (s, 1H); 10.51 (s,b, 1H) ppm.		96 / 8
247	 2-[5-[1-{3-[2-(4-Benzoyl-piperidin-1-yl)-acetylamino]-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 = 1.24 (t, 3H); 1.63-1.87 (m, 4H); 2.26-2.43 (m, 2H); 2.85-3.00 (m, 2H); 3.17 (s, 2H); 3.36-3.50 (m, 1H); 4.17 (d, 2H); 4.23 (q, 2H);		96 / 8

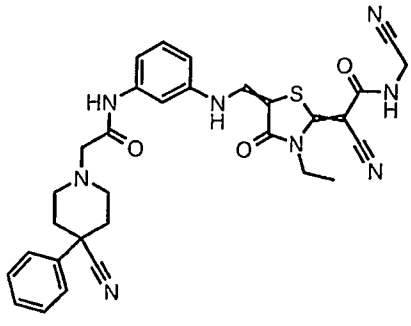
347

		7.00 (d, 1H); 7.21-7.40 (m, 2H); 7.56 (t, 2H); 7.65 (t, 1H); 7.75 (s, 1H); 7.99 (d, 2H); 8.10 (s, 1H); 8.32 (s,b, 1H); 9.77 (s, 1H); 10.51 (s,b, 1H) ppm.		
248	 2-Cyano-N-cyanomethyl-2-(3-ethyl-5-{[3-((4aS,8aS)-2-octahydro-isoquinolin-2-yl-acetylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene}-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene)-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.15-2.05 (m, 15H); 2.15-2.38 (m, 2H); 2.48-2.65 (m, 2H); 2.90-3.20 (m, 2H); 4.16 (d, 2H); 4.24 (q, 2H); 7.01 (d, 1H); 7.20-7.34 (m, 2H); 7.73 (s, 1H); 8.08 (s,b, 1H); 8.34 (t, 1H); 9.62 (s, 1H); 10.52 (s,b, 1H) ppm.		96 / 8

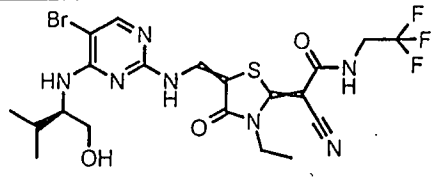
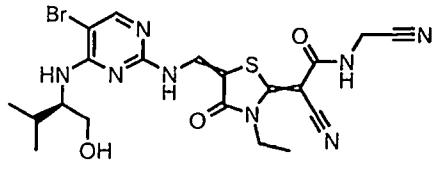
348

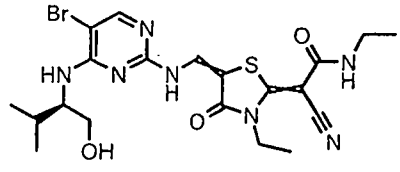
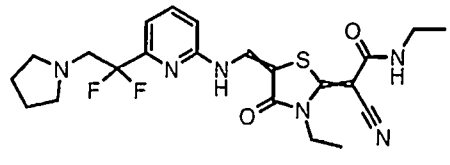
249	 2-Cyano-N-cyanomethyl-2-(3-ethyl-5-{[3-((4aR,8aS)-2-octahydro-isoquinolin-2-yl-acetylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene}-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene)-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 0.75-1.13 (m, 3H); 1.10-1.41 (m, 7H); 1.41-1.75 (m, 5H); 1.80 (t, 1H); 2.07-2.23 (m, 1H); 2.72 (d, 1H); 2.88 (d, 1H); 3.10 (s, 2H); 4.17 (d, 2H); 4.24 (q, 2H); 7.00 (d, 1H); 7.20-7.35 (m, 2H); 7.72 (s, 1H); 8.10 (s,b, 1H); 8.34 (t, 1H); 9.72 (s, 1H); 10.52 (s,b, 1H) ppm.		96 / 8
250	 2-Cyano-N-cyanomethyl-2-[3-ethyl-5-[1-{3-[2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-acetylamino]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.25 (t, 3H); 2.18 (s, 3H); 2.30-2.55 (m, 8H); 3.12 (s, 2H); 4.18 (d, 2H); 4.25 (q, 2H); 6.99 (d, 1H);		96 / 8

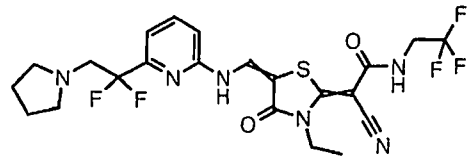
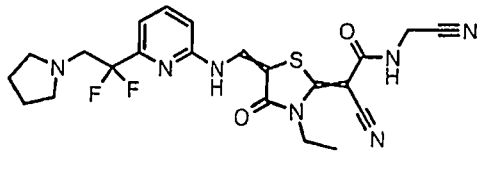
		7.20-7.36 (m, 2H); 7.71 (s, 1H); 8.10 (s, 1H); 8.34 (s,b, 1H); 9.75 (s, 1H); 10.51 (s,b, 1H) ppm.		
251	 2-Cyano-N-cyanomethyl-2-[3-ethyl-5-[1-{3-[2-(4-hydroxymethyl-piperidin-1-yl)-acetylamino]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.14-1.40 (m, 6H); 1.65 (d, 2H); 2.10 (t, 2H); 2.85 (d, 2H); 3.10 (s, 2H); 3.26 (t, 2H); 4.16 (d, 2H); 4.24 (q, 2H); 4.44 (t, 1H); 7.00 (d, 1H); 7.21-7.36 (m, 2H); 7.72 (s, 1H); 8.08 (s,b, 1H); 8.33 (t, 1H); 9.71 (s, 1H); 10.52 (s,b, 1H) ppm.		96 / 8
252		(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.21 (t, 3H);		96 / 8

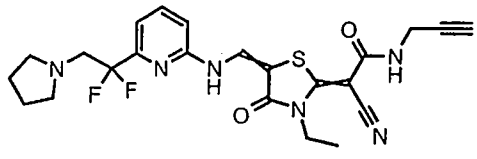
	2-Cyano-N-cyanomethyl-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-{3-[2-(4-phenyl-piperidin-1-yl)-acetylamino]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	1.64-1.82 (m, 4H); 2.18-2.32 (m, 2H); 2.47-2.57 (m, 1H); 2.94 (d, 2H); 3.13 (s, 2H); 4.12 (d, 2H); 4.21 (q, 2H); 6.97 (d, 1H); 7.10-7.34 (m, 7H); 7.74 (s, 1H); 8.05 (s,b, 1H); 8.31 (t, 1H); 9.73 (s, 1H); 10.50 (s,b, 1H) ppm.		
253	 2-Cyano-N-cyanomethyl-2-[5-[1-{3-[2-(4-cyano-4-phenyl-piperidin-1-yl)-acetylamino]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.25 (t, 3H); 2.08-2.29 (m, 4H); 2.55-2.69 (m, 2H); 3.04 (d, 2H); 3.27 (s, 2H); 4.17 (d, 2H); 4.24 (q, 2H); 7.00 (d, 1H); 7.21-7.53 (m, 5H); 7.59 (d, 2H); 7.77 (s, 1H); 8.08 (s,b, 1H); 8.35 (t, 1H); 9.81 (s, 1H);		96 / 8

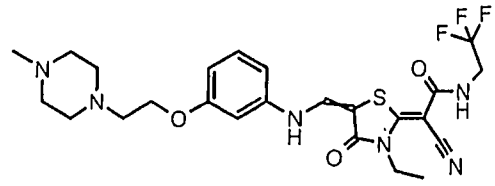
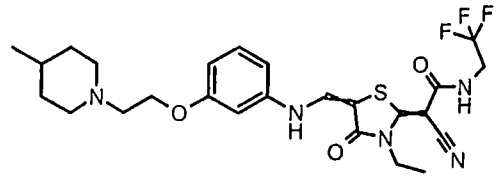
351

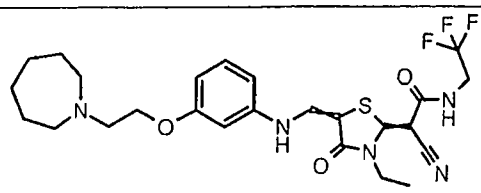
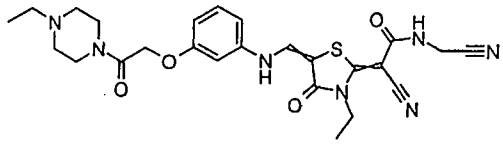
		10.54 (s,b, 1H) ppm.		
254	 2-[5-[1-[5-Bromo-4-((R)-1-hydroxymethyl-2-methyl-propylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-2-cyano-N-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 0.97 (d, 3H); 1.01 (d, 3H); 1.32 (t, 3H); 2.07 (m, 1H); 3.67 (m, 2H); 4.03 (m, 2H); 4.10 (m, 1H); 4.30 (q, 2H); 4.86 (s,b, 1H); 6.60 (s,b, 1H); 8.25 (s, 1H); 8.35 (s,b, 1H); 8.62 (s,b, 1H); 11.09 (s,b, 1H) ppm.		INTT8 + INT67 / 201
255	 2-[5-[1-[5-Bromo-4-((R)-1-hydroxymethyl-2-methyl-propylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-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 = 0.90 (d, 3H); 0.96 (d, 3H); 1.26 (t, 3H); 1.94-2.04 (m, 1H); 3.55-3.69 (m, 2H); 4.05 (m, 1H); 4.18 (d, 2H); 4.23 (q, 2H);		INTT10 + INT67 / 201

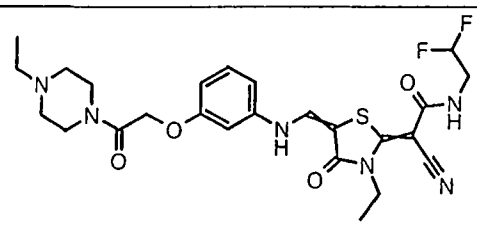
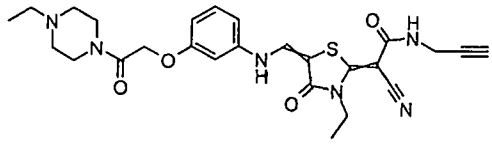
		4.79 (t, 1H); 6.55 (d, 1H); 8.19 (s, 1H); 8.41 (t, 1H); 8.57 (s,b, 1H); 11.04 (s,b, 1H) ppm.		
256	 2-[5-[1-[5-Bromo-4-((R)-1-hydroxymethyl-2-methyl-propylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-2-cyano-N-ethyl-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 0.88 (d, 3H); 0.92 (d, 3H); 1.06 (t, 3H); 1.23 (t, 3H); 1.90-2.01 (m, 1H); 3.12-3.22 (m, 2H); 3.51-3.66 (m, 2H); 4.03 (m, 1H); 4.20 (q, 2H); 4.77 (t, 1H); 6.50 (s,b, 1H); 7.75 (s,b, 1H); 8.15 (s, 1H); 8.50 (s, 1H); 10.90 (s, 1H) ppm.		INTT7 + INT67 / 201
257	 2-Cyano-2-[5-[1-[6-(1,1-difluoro-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-pyridin-2-	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.03 (t, 3H); 1.21 (t, 3H);		INTA2 3 / 1

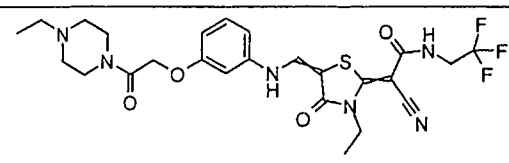
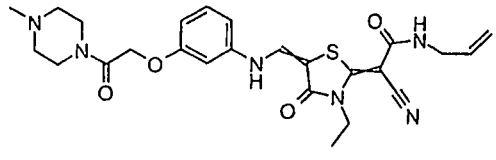
	ylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-ethyl-acetamide	1.57 (b, 4H); 2.50 (b, 4H); 3.10-3.35 (m, 4H); 4.18 (q, 2H); 7.15 (d, 1H); 7.28 (d, 1H); 7.76 (t, 1H); 7.85 (t, 1H); 8.55 (d, 1H); 10.46 (d, 1H) ppm.		
258	 2-Cyano-2-[5-[1-[6-(1,1-difluoro-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-pyridin-2-ylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.22 (t, 3H); 1.57 (b, 4H); 2.50 (b, 4H); 3.20-3.32 (m, 2H); 3.85-3.99 (m, 2H); 4.20 (q, 2H); 7.15 (d, 1H); 7.30 (d, 1H); 7.86 (t, 1H); 8.27 (t, 1H); 8.61 (s,b, 1H); 10.97 (s,b, 1H) ppm.		INTA2 3 / 1
259	 2-Cyano-N-cyanomethyl-2-[5-[1-[6-	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.22 (t, 3H);		INTA2 3 / 1

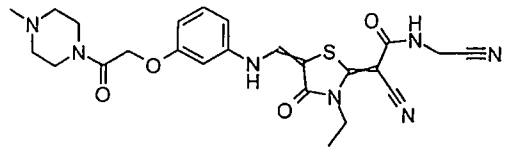
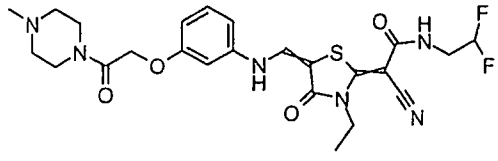
	(1,1-difluoro-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-pyridin-2-ylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	1.58 (b, 4H); 2.52 (b, 4H); 3.20-3.35 (m, 2H); 4.13 (d, 2H); 4.20 (q, 2H); 7.27 (d, 1H); 7.31 (d, 1H); 7.88 (t, 1H); 8.41 (t, 1H); 8.61 (s,b, 1H); 11.00 (s,b, 1H) ppm.		
260	 2-Cyano-2-[5-[1-[6-(1,1-difluoro-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-pyridin-2-ylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-prop-2-ynyl-acetamide	(DMSO-d6, über K_2CO_3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.21 (t, 3H); 1.57 (b, 4H); 2.50 (b, 4H); 3.03 (b, 1H); 3.16-3.36 (m, 2H); 3.83-3.95 (m, 2H); 4.19 (q, 2H); 7.15 (d, 1H); 7.29 (d, 1H); 7.85 (t, 1H); 8.16 (t, 1H); 8.58 (d, 1H); 10.92 (d, 1H) ppm.		INTA2 3 / 1

261	 2-Cyano-2-[3-ethyl-5-[1-{3-[2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-ethoxy]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-acetamide	(Methanol): δ = 1.30 (m, 3H); 2.71 (s, 3H); 2.88 (m, 6H, breit); 3.10 (m, 4H); 3.99 (m, 2H); 4.18 (m, 2H); 4.33 (m, 2H); 6.70 (dd, 1H); 6.80 (m, 2H); 7.28 (t, 1H); 8.19 (s, 1H) ppm.	538.60 / 539	INTT8 / INT85 / 5
262	 2-Cyano-2-[3-ethyl-5-[1-{3-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-acetamide	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 0.85 (d, 3H); 1.19 (m, 6H, breit); 1.54 (m, 2H); 2.00 (m, 2H); 2.63 (m, 2H); 2.88 (m, 2H); 3.90 (m, 2H); 4.07 (m, 2H); 4.22 (m, 2H); 6.61 (dd, 1H); 6.88 (m, 2H); 7.20 (t, 1H); 8.12 (m, 2H); 10.25 (d, 1H) ppm.	537.61 / 538	INTT8 / INT87 / 5

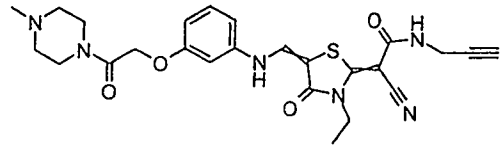
263	 2-[5-[1-[3-(2-Azepan-1-yl-ethoxy)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-lidene]-2-cyano-N-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-acetamide	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.22 (m, 3H); 1.52 (m, 8H); 2.65 (m, 4H); 2.82 (m, 2H); 3.90 (m, 2H); 4.01 (m, 2H); 4.20 (m, 2H); 6.61 (dd, 1H); 6.83 (m, 2H); 7.19 (m, 1H); 8.08 (s, 1H); 8.16 (t, 1H); 10.29 (s, 1H) ppm.	537.61 / 538	INTT8 / INT89 / 5
264	 2-Cyano-N-cyanomethyl-2-[3-ethyl-5-[1-{3-[2-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethoxy]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 0.98 (t, 3H); 1.20 (m, 3H); 2.31 (m, 6H); 3.40 (m, 4H); 4.12 (d, 2H); 4.20 (m, 2H); 4.80 (s, 2H); 6.60 (dd, 2H); 6.81 (d, 1H); 6.88 (dd, 1H); 7.20 (t, 1H); 8.10 (s, 1H);	523.62 / 524	INTA2 6 / 204

		8.29 (t, 1H); 10.21 (s, 1H) ppm.		
265	 2-Cyano-N-(2,2-difluoro-ethyl)-2-[3-ethyl-5-[1-{3-[2-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethoxy]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 0.99 (t, 3H); 1.21 (t, 3H); 2.30 (m, 6H); 3.41 (m, 4H); 3.55 (m, 2H); 4.20 (m, 2H); 4.79 (s, 2H); 6.03 (tt, 1H); 6.58 (dd, 1H); 6.81 (m, 2H); 7.19 (t, 1H); 7.80 (m, 1H); 8.10 (s, 1H); 9.95 (s, 1H) ppm.	548.62 / 549	INTA2 6 / 204
266	 2-Cyano-2-[3-ethyl-5-[1-{3-[2-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethoxy]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-prop-2-ynyl-acetamide	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 0.99 (t, 3H); 1.21 (t, 3H); 2.31 (m, 6H); 3.41 (m, 4H); 3.89 (m, 2H); 4.17 (m, 2H); 4.79 (s, 2H); 6.57 (dd, 1H); 6.83 (m, 2H);	522.63 / 523	INTA2 6 / 204

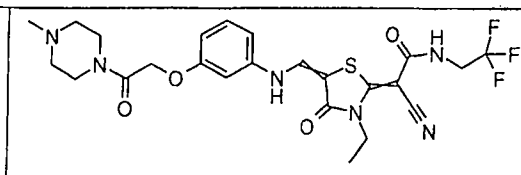
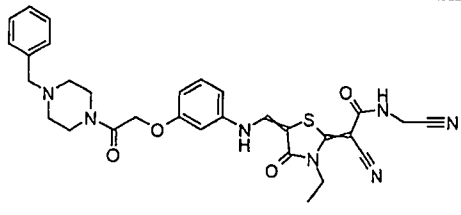
		7.20 (t, 1H); 8.07 (m, 1H); 10.20 (s, 1H) ppm.		
267	 2-Cyano-2-[3-ethyl-5-[1-{3-[2-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethoxy]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-acetamide	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 0.99 (t, 3H); 1.23 (m, 3H); 2.31 (m, 6H); 3.41 (m, 4H); 3.90 (m, 2H); 4.20 (m, 2H); 4.79 (s, 2H); 6.57 (dd, 1H); 6.80 (s, 1H); 6.83 (d, 1H); 7.21 (t, 1H); 8.09 (m, 2H); 10.10 (s, 1H) ppm.	566.61 / 567	INTA2 6 / 204
268	 N-Allyl-2-cyano-2-[3-ethyl-5-[1-{3-[2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethoxy]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.21(t, 3H); 2.18 (s, 3H); 2.21 (m, 2H); 2.30 (m, 2H); 3.42 (m, 4H); 4.20 (m, 2H); 4.81 (s, 2H); 5.09 (m, 2H); 5.81 (m, 1H);	510.62 / 511	INTA2 7 / 204

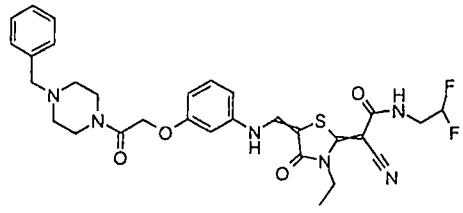
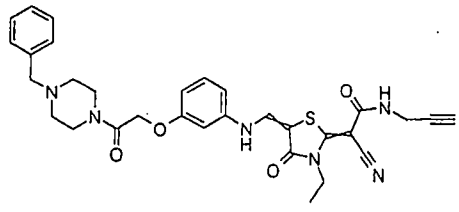
		6.60 (dd, 1H); 6.80 (s, 1H); 6.88 (d, 1H); 7.20 (d, 1H); 7.83 (t, 1H); 8.08 (d, 1H); 10.20 (d, 1H) ppm.		
269	 2-Cyano-N-cyanomethyl-2-[3-ethyl-5-[1-{3-[2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethoxy]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.20 (t, 3H); 2.18 (s, 3H); 2.21 (m, 2H); 2.40 (m, 2H); 3.39 (m, 4H); 4.12 (d, 2H); 4.20 (m, 2H); 4.80 (s, 2H); 6.58 (dd, 1H); 6.82 (s, 1H); 6.87 (d, 1H); 7.21 (t, 1H); 8.10 (s, 1H); 8.31 (t, 1H); 10.30 (s, 1H) ppm.	509.59 / 510	INTA2 7 / 204
270	 2-Cyano-N-(2,2-difluoro-ethyl)-2-[3-ethyl-5-[1-{3-[2-(4-methyl-iperazin-1-yl)-2-oxo-ethoxy]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.20 (t, 3H); 2.18 (s, 3H); 2.21 (m, 2H);	534.59 / 535	INTA2 7 / 204

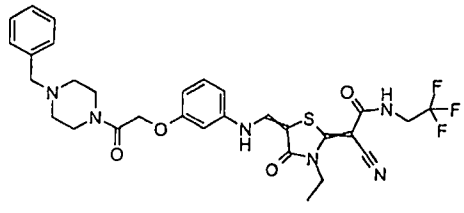
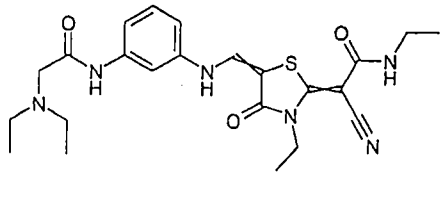
360

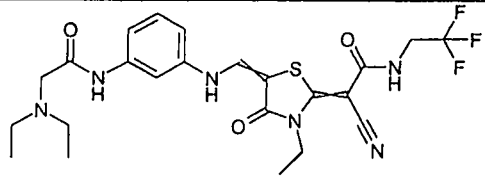
	thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	2.32 (m, 2H); 3.40 (m, 4H); 3.52 (m, 2H); 4.20 (m, 2H); 4.79 (s, 2H); 6.03 (tt, 1H); 6.59 (dd, 1H); 6.81 (s, 1H); 6.86 (d, 1H); 7.19 (t, 1H); 7.92 (m, 1H); 8.08 (m, 1H); 10.31 (d, 1H) ppm.		
271	 2-Cyano-2-[3-ethyl-5-[1-{3-[2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethoxy]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-prop-2-ynyl-acetamide	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.21 (t, 3H); 2.19 (s, 3H); 2.22 (m, 2H); 2.31 (m, 2H); 3.02 (m, 1H); 3.39 (m, 4H); 3.88 (m, 2H); 4.20 (m, 2H); 4.80 (s, 2H); 6.58 (dd, 1H); 6.80 (s, 1H); 6.83 (d, 1H); 7.19 (t, 3H); 8.08 (s, 2H); 10.25 (s, 1H) ppm.	508.60 / 509	INTA2 7 / 204

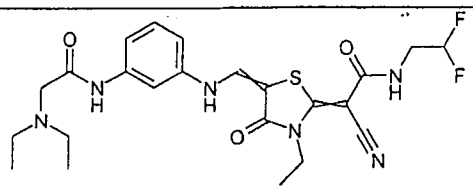
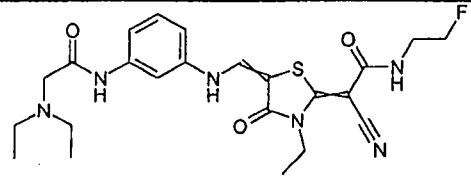
361

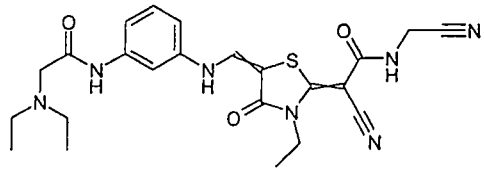
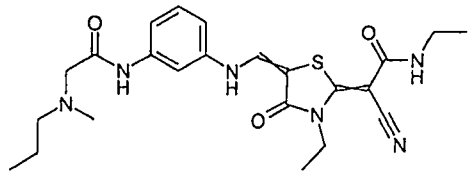
272	 2-Cyano-2-[3-ethyl-5-[1-{3-[2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethoxy]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-acetamide	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.22 (t, 3H); 2.18 (s, 3H); 2.22 (m, 2H); 2.31 (m, 2H); 3.41 (m, 4H); 3.91 (m, 2H); 4.20 (m, 2H); 4.80 (s, 2H); 6.61 (dd, 1H); 6.80 (s, 1H); 6.88 (d, 1H); 7.21 (t, 1H); 8.10 (s, 1H); 8.18 (m, 1H); 10.21 (s, 1H) ppm.	552.58 / 553	INTA2 7 / 204
273	 2-[5-[1-{3-[2-(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethoxy]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-2-cyano-N-cyanomethyl-acetamide	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.21 (t, 3H); 2.30 (m, 2H); 2.39 (m, 2H); 3.41 (m, 4H); 3.49 (s, 2H); 4.11 (d, 2H); 4.20 (m, 2H); 4.79 (s, 2H); 6.60 (dd, 1H); 6.80 (s, 1H);	585.69 / 586	INTA2 3 / 204

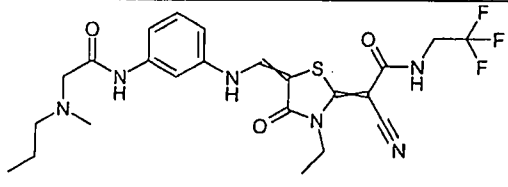
		6.85 (d, 1H); 7.21 (t, 1H); 7.29 (m, 5H); 8.09 (s, 1H); 8.31 (t, 1H); 10.30 (s, 1H) ppm.		
274	 2-[5-[1-{3-[2-(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethoxy]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-2-cyano-N-(2,2-difluoro-ethyl)-acetamide	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.21 (t, 3H); 2.29 (m, 2H); 2.49 (m, 2H); 3.42 (m, 4H); 3.48 (s, 2H); 3.57 (m, 2H); 4.20 (m, 2H); 4.80 (s, 2H); 6.02 (tt, 1H); 6.48 (dd, 1H); 6.80 (s, 1H); 6.86 (d, 1H); 7.20 (t, 1H); 7.29 (m, 5H); 7.92 (t, 1H); 8.08 (d, 1H); 10.27 (d, 1H) ppm.	610.69 / 611	INTA2 3 / 204
275	 2-[5-[1-{3-[2-(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethoxy]-phenylamino}-	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.21 (t, 3H); 2.28 (m, 2H);	584.70 / 585	INTA2 3 / 204

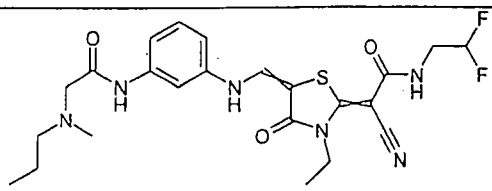
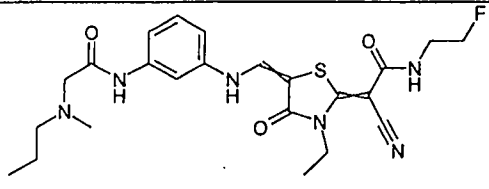
	meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-2-cyano-N-prop-2-ynyl-acetamide	2.39 (m, 2H); 3.02 (m, 1H); 3.47 (m, 4H); 3.49 (s, 2H); 3.90 (m, 2H); 4.20 (m, 2H); 4.79 (s, 2H); 6.58 (dd, 1H); 6.80 (s, 1H); 6.86 (d, 1H); 7.18 (t, 1H); 7.29 (m, 5H); 8.07 (m, 2H); 10.21 (d, 1H) ppm.		
276	 2-[5-[1-{3-[2-(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethoxy]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-2-cyano-N-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-acetamide	(CDCl3, Haupt-isomer): δ = 1.41 (m, 3H); 3.08 (m, 4H); 3.66 (m, 4H); 3.80 (m, 2H); 4.00 (m, 2H); 4.38 (m, 2H); 4.74 (s, 2H); 6.65 (m, 4H); 7.33 (m, 4H); 7.62 (m, 2H); 8.07 (d, 1H); 10.50 (d, 1H) ppm.	628.68 / 629	INTA2 3 / 204
277		(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ =	470.60 / 471	INTA2 8 / 1

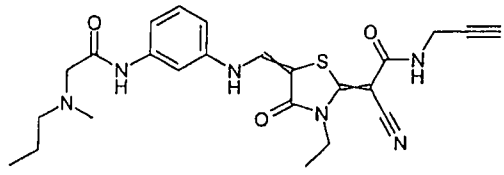
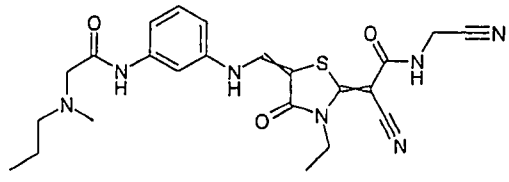
	2-Cyano-2-[5-[1-[3-(2-diethylamino-acetylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-ethyl-acetamide	1.02 (t, 6H); 1.07 (t, 3H); 1.24 (t, 3H); 2.60 (q, 4H); 3.15 (s, 2H); 3.16-3.23 (m, 2H); 4.22 (q, 2H); 6.95-6.97 (m, 1H); 7.22-7.32 (m, 2H); 7.69 (t, 1H); 7.72 (1H); 8.02 (1H); 9.68 (s,1H); 10.35 (1H) ppm.		
278	 2-Cyano-2-[5-[1-[3-(2-diethyl-amino-acetylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-acetamide	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.02 (t, 6H); 1.24 (t, 3H); 2.60 (q, 4H); 3.15 (s, 2H); 3.90-3.99 (m, 2H); 4.23 (q, 2H); 6.97-6.99 (m, 1H); 7.23-7.33 (m, 2H); 7.74 (s, 1H); 8.08 (1H); 8.20 (t, 1H); 9.69 (s,1H); 10.74 (1H) ppm.	524.57 / 525	INTA2 8 / 1

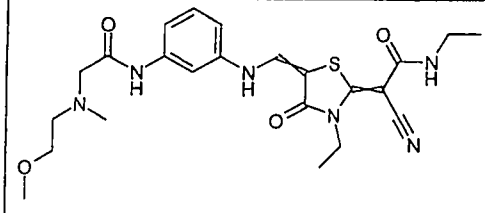
279	 2-Cyano-2-[5-[1-[3-(2-diethyl-amino-acetylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-(2,2-difluoro-ethyl)-acetamide	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.02 (t, 6H); 1.25 (t, 3H); 2.60 (q, 4H); 3.15 (s, 2H); 3.58 (tt, 2H); 4.23 (q, 2H); 6.05 (tt, 1H); 6.97-6.99 (m, 1H); 7.23-7.30 (m, 2H); 7.74 (s, 1H); 7.95 (t, 1H); 8.05-8.07 (1H); 9.70 (s,1H); 10.43-10.46(1H) ppm.	506.58 / 507	INTA2 8 / 1
280	 2-Cyano-2-[5-[1-[3-(2-diethyl-amino-acetylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-(2-fluoro-ethyl)-acetamide	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.02 (t, 6H); 1.24 (t, 3H); 2.60 (q, 4H); 3.15 (s, 2H); 3.44-3.54 (2q, 2H); 4.22 (q, 2H); 4.42 (t, 1H); 4.54 (t, 1H) 6.05 (tt, 1H); 6.96-6.98 (m, 1H);	488.59 / 489	INTA2 8 / 1

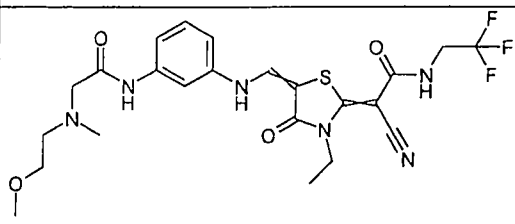
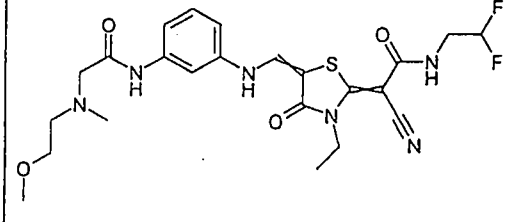
		7.23-7.32 (m, 2H); 7.73 (s, 1H); 7.78 (t, 1H); 8.03-8.06 (1H); 9.70 (s,1H); 10.39-10.42 (1H) ppm.		
281	 2-Cyano-N-cyanomethyl-2-[5-[1-[3-(2-diethylamino-acetylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2 (E oder Z))-ylidene]-acetamide	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.02 (t, 6H); 1.25 (t, 3H); 2.60 (q, 4H); 3.15 (s, 2H); 3.44-3.54 (2q, 2H); 4.15 (d, 2H); 4.22 (q, 1H); 6.98-7.00 (m, 1H); 7.23-7.34 (m, 2H); 7.75 (s, 1H); 8.07-8.10 (1H); 8.34 (t, 1H); 9.70 (s,1H); 10.49-10.52 (1H) ppm.	481.58 / 459	INTA2 8 / 1
282	 2-Cyano-N-ethyl-2-[3-ethyl-5-[1-{3-[2-(methyl-propyl-amino)-acetyl-amino]-phenylamino}-meth-(E/Z)-	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 0.87 (t, 3H); 1.07 (t, 3H); 1.24 (t, 3H);	470.60 / 471	INTA2 9 / 1

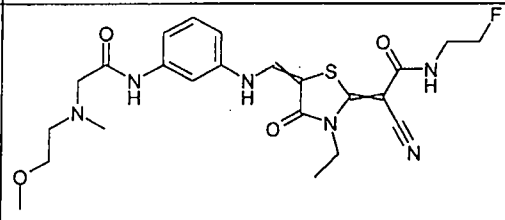
	ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	1.43-1.53 (m, 2H); 2.29 (s, 3H); 2.39 (t, 2H); 3.12 (s, 2H); 3.16-3.23 (m, 2H); 4.21 (q, 2H); 6.95-6.97 (m, 1H); 7.22-7.29 (m, 2H); 7.68 (t, 1H); 7.72 (1H); 8.01 (1H); 9.68 (s,1H); 10.37 (1H) ppm.		
283	 2-Cyano-2-[3-ethyl-5-[1-{3-[2-(methyl-propyl-amino)-acetyl-amino]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-(2,2,2-tri fluoro-ethyl)-acetamide	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 0.88 (t, 3H); 1.25 (t, 3H); 1.43-1.52 (m, 2H); 2.29 (s, 3H); 2.40 (t, 2H); 3.12 (s, 2H); 3.90-3.99 (m, 2H); 4.23 (q, 2H); 6.97-6.99 (m, 1H); 7.23-7.30 (m, 2H); 7.75 (s, 1H); 8.05-8.07 (1H); 8.20 (t, 1H); 9.69 (s,1H); 10.47-10.49 (1H) ppm.	524.57 / 525	INTA2 9 / 1

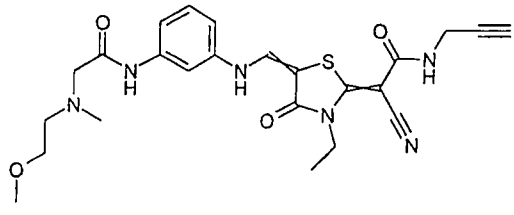
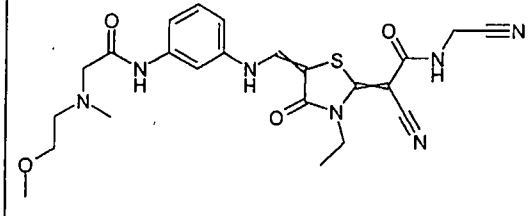
284	 2-Cyano-2-[3-ethyl-5-[1-{3-[2-(methyl-propyl-amino)-acetyl-amino]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-(2,2-difluoro-ethyl)-acetamide	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 0.88 (t, 3H); 1.25 (t, 3H); 1.43-1.52 (m, 2H); 2.29 (s, 3H); 2.39 (t, 2H); 3.12 (s, 2H); 3.58 (tt, 2H); 4.23 (q, 2H); 6.05 (tt, 1H); 6.96-6.98 (m, 1H); 7.23-7.29 (m, 2H); 7.74 (s, 1H); 7.95 (t, 1H); 8.05 (1H); 9.68 (s,1H); 10.45 (1H) ppm.	506.58 / 507	INTA2 9 / 1
285	 2-Cyano-2-[3-ethyl-5-[1-{3-[2-(methyl-propyl-amino)-acetyl-amino]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-(2-fluoro-ethyl)-acetamide	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 0.88 (t, 3H); 1.25 (t, 3H); 1.43-1.52 (m, 2H); 2.29 (s, 3H); 2.40 (t, 2H); 3.12 (s, 2H); 3.44-3.54 (2q, 2H); 4.23 (q, 2H); 4.41-4.55 (2t, 2H);	488.59 / 489	INTA2 9 / 1

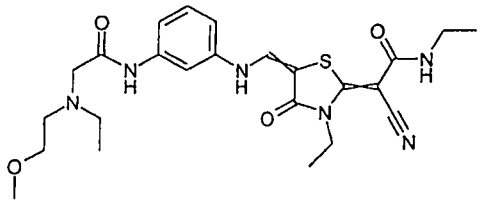
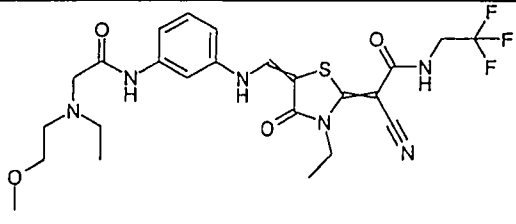
		6.96-6.98 (m, 1H); 7.22-7.29 (m, 2H); 7.74 (s, 1H); 7.80 (t, 1H); 8.01-8.04 (1H); 9.69 (s,1H); 10.40-10.43 (1H) ppm.		
286	 2-Cyano-2-[3-ethyl-5-[1-{3-[2-(methyl-propyl-amino)-acetyl-amino]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-prop-2-ynyl-acetamide	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 0.88 (t, 3H); 1.24 (t, 3H); 1.42-1.52 (m, 2H); 2.29 (s, 3H); 2.40 (t, 2H); 3.06 (m, 1H); 3.12 (s, 2H); 3.91-3.93 (m, 2H); 4.22 (q, 2H); 6.96-6.98 (m, 1H); 7.23-7.29 (m, 2H); 7.74 (s, 1H); 8.05-8.08 (1H); 8.01-8.04 (m, 2H); 9.68(s,1H); 10.44 (1H) ppm.	480.59 / 481	INTA2 9 / 1
287	 2-Cyano-N-cyanomethyl-2-[3-ethyl-	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 0.88 (t, 3H);	481.58 / 459	INTA2 9 / 1

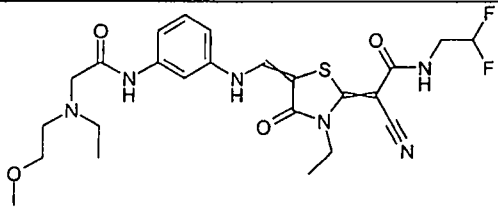
	5-[1-{3-[2-(methyl-propyl-amino)-acetylamino]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acet-amide	1.25 (t, 3H); 1.43-1.52 (m, 2H); 2.29 (s, 3H); 2.40 (t, 2H); 3.12 (s, 2H); 4.15 (d, 2H); 4.23 (q, 2H); 6.97-6.99 (m, 1H); 7.23-7.30 (m, 2H); 7.75 (s, 1H); 8.08 (1H); 8.34 (t, 1H); 9.69 (s,1H); 10.51 (1H) ppm.		
288	 2-Cyano-N-ethyl-2-[3-ethyl-5-[1-(3-{2-[(2-methoxy-ethyl)-methyl-amino]-acetylamino}-phenyl-amino)-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.07 (t, 3H); 1.24 (t, 3H); 1.45-1.50 (m, 2H); 2.36 (s, 3H) ; 2.64 (t, 2H); 3.17-3.23 (m, 4H); 3.27 (s, 3H); 3.46 (t, 1H); 4.21 (q, 2H); 6.96-6.98 (m, 1H); 7.20-7.28 (m, 2H); 7.68-7.71 (m, 2H); 8.00 (d, 1H); 9.74 (s, 1H); 10.36-10.39 (s,	486.60 / 487	INTA3 0 / 1

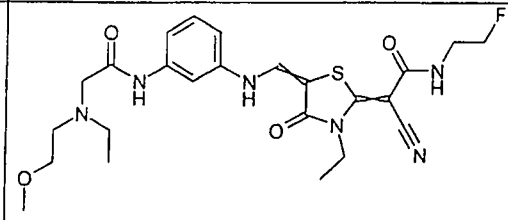
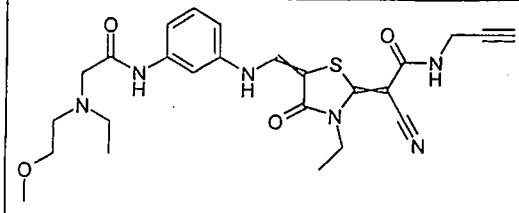
		1H) ppm.		
289	 2-Cyano-2-[3-ethyl-5-[1-(3-{2-[(2-methoxy-ethyl)-methyl-amino]-acetylamino}-phenylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-acetamide	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.25 (t, 3H); 1.45-1.50 (m, 2H); 2.35 (s, 3H) ; 2.64 (t, 2H); 3.18 (s, 2H); 3.27 (s, 3H); 3.46 (t, 2H); 3.90-3.99 (m, 2H); 4.23 (q, 2H); 6.97-6.99 (m, 1H); 7.21-7.30 (m, 2H); 7.73 (s, 1H); 8.05-8.07 (1H); 8.22 (t, 1H); 9.75 (s, 1H); 10.49-10.51 (s, 1H) ppm.	540.57 / 541	INTA3 0 / 1
290	 2-Cyano-2-[3-ethyl-5-[1-(3-{2-[(2-methoxy-ethyl)-methyl-amino]-acetylamino}-phenylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-(2,2-difluoro-ethyl)-acetamide	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.25 (t, 3H); 2.35 (s, 3H) ; 2.64 (t, 2H); 3.18 (s, 2H); 3.27 (s, 3H); 3.46 (t, 2H); 3.53-3.63 (tt, 2H);	506.58 / 507	INTA3 0 / 1

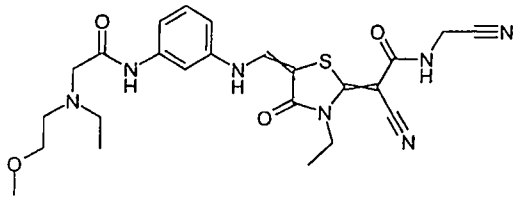
		4.30 (q, 2H); 5.90-6.20 (tt, 1H); 6.97-6.99 (m, 1H); 7.21-7.30 (m, 2H); 7.73 (s, 1H); 7.96 (t, 1H); 8.03-8.05 (1H); 9.75 (s, 1H); 10.46-10.49 (1H) ppm.		
291	 2-Cyano-2-[3-ethyl-5-[1-(3-{2-[(2-methoxy-ethyl)-methyl-amino]-acetylamino}-phenylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-(2-fluoro-ethyl)-acetamide	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.23 (t, 3H); 2.34 (s, 3H) ; 2.62 (t, 2H); 3.16 (s, 2H); 3.25 (s, 3H); 3.43-3.52 (m, 2H); 4.21 (q, 2H); 4.41 (t, 1H); 4.53 (t 1H); 6.94-6.96 (m, 1H); 7.19-7.28 (m, 2H); 7.70 (s, 1H); 7.78 (t, 1H); 8.01 (1H); 9.73 (s, 1H); 10.42 (1H) ppm.	488.59 / 489	INTA3 0 / 1

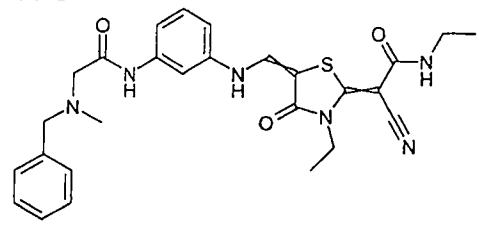
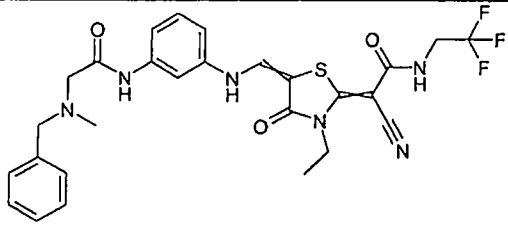
292	 2-Cyano-2-[3-ethyl-5-[1-(3-{2-[(2-methoxy-ethyl)-methyl-amino]-acetylamino}-phenylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-prop-2-ynyl-acetamide	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.24 (t, 3H); 2.36 (s, 3H) ; 2.64 (t, 2H); 3.06 (m, 1H); 3.18 (s, 2H); 3.27 (s, 3H); 3.46 (t, 2H); 3.91-3.93 (m, 2H); 4.22 (q, 2H); 6.96-6.98 (m, 1H); 7.21-7.30 (m, 2H); 7.72 (s, 1H); 8.02-8.05 (1H); 8.10 (t, 1H); 9.74 (s, 1H); 10.43-10.46 (1H) ppm.	496.59 / 497	INTA3 0 / 1
293	 2-Cyano-N-cyanomethyl-2-[3-ethyl-5-[1-(3-{2-[(2-methoxy-ethyl)-methyl-amino]-acetylamino}-phenylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.25 (t, 3H); 2.36 (s, 3H) ; 2.64 (t, 2H); 3.18 (s, 2H); 3.27 (s, 3H); 4.15 (d, 2H); 4.22 (q, 2H); 6.98-7.00 (m, 1H);	497.58 / 498	INTA3 0 / 1

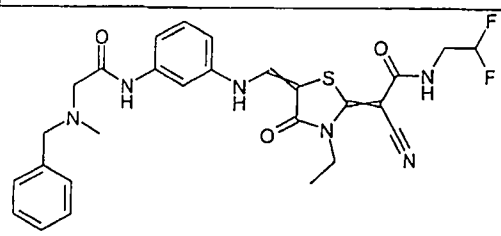
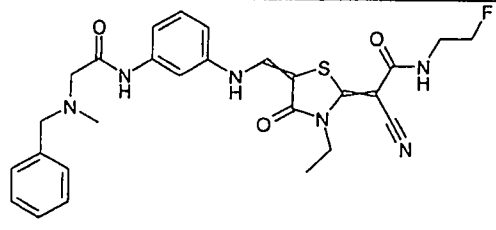
		7.21-7.31 (m, 2H); 7.74 (s, 1H); 8.05-8.08 (1H); 8.34 (t, 1H); 9.75 (s, 1H); 10.51-10.54 (1H) ppm.		
294	 2-Cyano-N-ethyl-2-[3-ethyl-5-[1-(3-{2-[ethyl-(2-methoxy-ethyl)-amino]-acetylamino}-phenylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.01 (t, 3H); 1.07 (t, 3H); 1.24 (t, 3H); 2.66 (q, 2H) ; 2.72 (t, 2H); 3.17-3.23 (m, 5H); 3.26 (s, 2H); 3.44 (t, 2H); 4.21 (q, 2H); 6.96-6.98 (m, 1H); 7.20-7.31 (m, 2H); 7.70 (m, 2H); 7.99-8.03 (1H); 9.77 (s, 1H); 10.37-10.40 (1H) ppm.	500.62 / 501	INTA3 1 / 1
295	 2-Cyano-2-[3-ethyl-5-[1-(3-{2-[ethyl-(2-methoxy-ethyl)-amino]-	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.01 (t, 3H); 1.25 (t, 3H);	554.60 / 555	INTA3 1 / 1

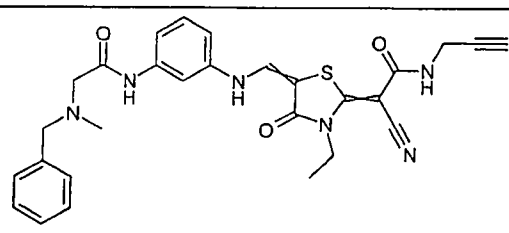
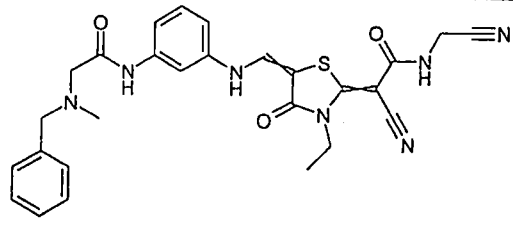
	acetylamino}-phenylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-acetamide	2.66 (q, 2H) ; 2.72 (t, 2H); 3.21 (s, 2H); 3.26 (s, 3H); 3.43 (t, 2H); 3.90-3.93 (m, 2H); 4.23 (q, 2H); 6.97-6.99 (m, 1H); 7.20-7.31 (m, 2H); 7.70 (m, 1H); 8.07 (1H); 8.19 (1H); 9.77 (s, 1H); 10.50 (1H) ppm.		
296	 2-Cyano-2-[3-ethyl-5-[1-(3-{2-[ethyl-(2-methoxy-ethyl)-amino]-acetylamino}-phenylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-(2,2-difluoro-ethyl)-acetamide	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.01 (t, 3H); 1.24 (t, 3H); 2.66 (q, 2H) ; 2.72 (t, 2H); 3.21 (s, 2H); 3.26 (s, 3H); 3.44 (t, 2H); 3.53-3.63 (tt, 2H); 4.22 (q, 2H); 5.90-6.20 (tt, 1H); 6.97-6.99 (m, 1H); 7.20-7.31 (m, 2H); 7.70 (m, 1H); 7.94 (m, 1H); 8.05 (1H);	536.61 / 537	INTA3 1 / 1

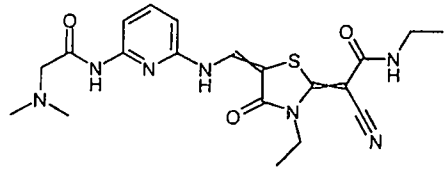
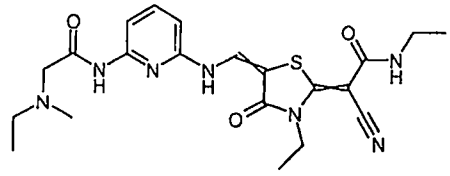
		9.77 (s, 1H); 10.48 (1H) ppm.		
297	 2-Cyano-2-[3-ethyl-5-[1-(3-{2-[ethyl-(2-methoxy-ethyl)-amino]-acetylamino}-phenylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-(2-fluoro-ethyl)-acetamide	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.01 (t, 3H); 1.24 (t, 3H); 2.66 (q, 2H) ; 2.72 (t, 2H); 3.21 (s, 2H); 3.26 (s, 3H); 3.42-3.54 (m, 4H); 4.22 (q, 2H); 4.26 (t, 1H); 4.54 (t, 1H); 6.97-6.99 (m, 1H); 7.20-7.31 (m, 2H); 7.70 (m, 1H); 7.80 (t, 1H); 8.01-8.05 (1H); 9.77 (s, 1H); 10.40-10.44 (1H) ppm.	518.61 / 519	INTA3 1 / 1
298	 2-Cyano-2-[3-ethyl-5-[1-(3-{2-[ethyl-(2-methoxy-ethyl)-amino]-acetylamino}-phenylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.01 (t, 3H); 1.24 (t, 3H); 2.66 (q, 2H) ; 2.72 (t, 2H); 3.06 (m, 1H);	510.62 / 511	INTA3 1 / 1

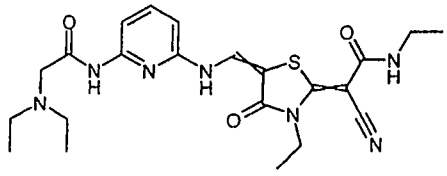
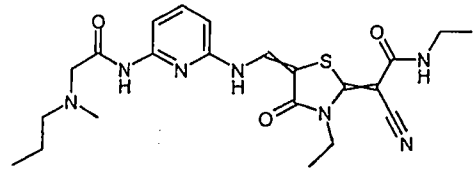
	prop-2-ynyl-acetamide	3.21 (s, 2H); 3.26 (s, 3H); 3.44 (t, 3H); 3.91-3.93 (m, 2H); 4.22 (q, 2H); 6.97-6.99 (m, 1H); 7.20-7.31 (m, 2H); 7.71 (m, 1H); 8.02-8.06 (1H); 8.09 (t, 1H); 9.78 (s, 1H); 10.43-10.46 (1H) ppm.		
299	 2-Cyano-N-cyanomethyl-2-[3-ethyl-5-[1-(3-{2-[ethyl-(2-methoxy-ethyl)-amino]-acetylamino}-phenyl-amino)-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.01 (t, 3H); 1.25 (t, 3H); 2.66 (q, 2H) ; 2.72 (t, 2H); 3.21 (s, 2H); 3.26 (s, 3H); 3.44 (t, 3H); 4.15 (d, 2H); 4.22 (q, 2H); 6.98-7.00 (m, 1H); 7.21-7.32 (m, 2H); 7.71 (m, 1H); 8.08 (1H); 8.33 (1H); 9.78 (s, 1H); 10.53 (1H) ppm.	511.61 / 512	INTA3 1 / 1

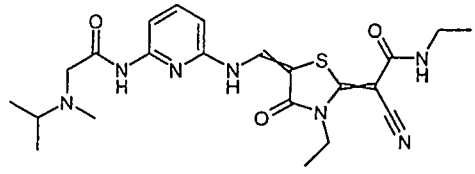
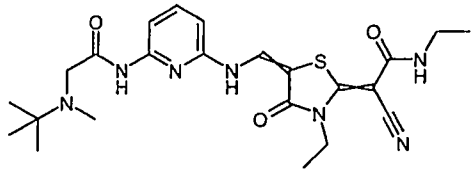
300	 2-[5-[1-{3-[2-(Benzyl-methyl-amino)-acetylamino]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-2-cyano-N-ethyl-acetamide	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.07 (t, 3H); 1.24 (t, 3H); 2.27 (s, 3H) ; 3.13-3.23 (m, 4H); 3.65 (s, 2H); 4.22 (q, 4H); 6.98-7.00 (m, 1H); 7.22-7.40 (m, 7H); 7.69 (t, 1H); 7.74 (1H); 8.02 (1H); 9.80 (s, 1H); 10.37-10.39 (1H) ppm.	518.64 / 519	INTA3 2 / 1
301	 2-[5-[1-{3-[2-(Benzyl-methyl-amino)-acetylamino]-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 K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.25 (t, 3H); 2.26 (s, 3H) ; 3.18 (s, 4H); 3.65 (s, 2H); 3.90-3.99 (m, 2H); 4.23 (q, 2H) 6.96-6.98 (m, 1H); 7.23-7.40 (m, 7H); 7.75 (1H); 8.08 (1H); 8.20 (1H);	572.61 / 573	INTA3 2 / 1

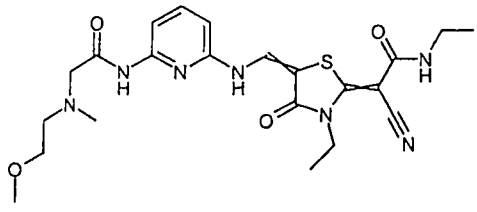
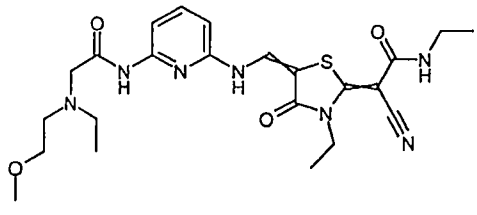
		9.80 (s, 1H); 10.51 (1H) ppm.		
302	 2-[5-[1-{3-[2-(Benzyl-methyl-amino)-acetylamino]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-2-cyano-N-(2,2-difluoro-ethyl)-acetamide	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.25 (t, 3H); 2.27 (s, 3H) ; 3.18 (s, 4H); 3.53-3.65 (m, 4H); 3.90-3.99 (m, 2H); 4.23 (q, 2H) 5.90-6.20 (tt, 1H); 6.96-6.98 (m, 1H); 7.23-7.40 (m, 7H); 7.75 (1H); 7.95 (t, 1H); 8.04-8.06 (1H); 9.80 (s, 1H); 10.46-10.48 (1H) ppm.	554.62 / 555	INTA3 2 / 1
303	 2-[5-[1-{3-[2-(Benzyl-methyl-amino)-acetylamino]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-2-cyano-N-(2-fluoro-ethyl)-acetamide	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.25 (t, 3H); 2.27 (s, 3H) ; 3.18 (s, 4H); 3.44-3.54 (m, 2H); 3.65 (s, 2H); 4.23 (q, 2H); 4.42 (t, 1H); 4.54 (t, 1H);	536.63 / 537	INTA3 2 / 1

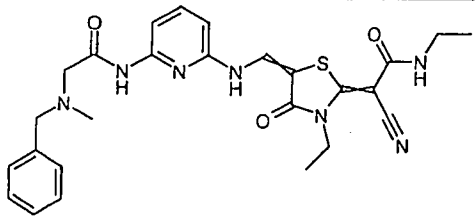
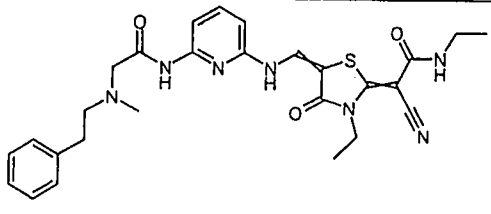
		6.96-6.98 (m, 1H); 7.23-7.40 (m, 7H); 7.74 (1H); 7.79 (t, 1H); 8.02-8.04 (1H); 9.79 (s, 1H); 10.41-10.43 (1H) ppm.		
304	 2-[5-[1-{3-[2-(Benzyl-methyl-amino)-acetylamino]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-2-cyano-N-prop-2-ynyl-acetamide	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.25 (t, 3H); 2.27 (s, 3H) ; 3.06 (m, 1H); 3.18 (s, 2H); 3.65 (s, 2H); 3.91-3.93 (m, 2H); 4.22 (q, 4H); 6.96-6.98 (m, 1H); 7.23-7.40 (m, 7H); 7.75 (1H); 8.03-8.10 (m, 2H); 9.79 (s, 1H); 10.43-10.45 (1H) ppm.	528.64 / 529	INTA3 2 / 1
305	 2-[5-[1-{3-[2-(Benzyl-methyl-amino)-acetylamino]-phenylamino}-meth-	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.25 (t, 3H); 2.27 (s, 3H) ; 3.19 (s, 2H);	529.63 / 530	INTA3 2 / 1

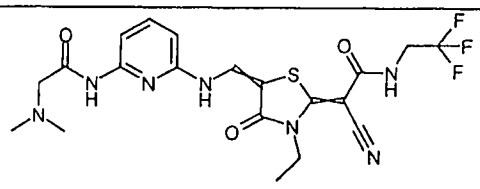
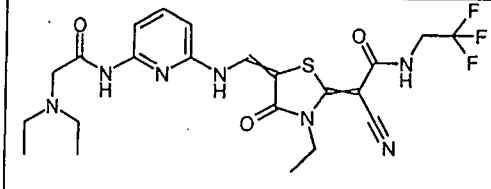
	(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-2-cyano-N-cyanomethyl-acetamide	3.65 (s, 2H); 4.15 (d, 2H); 4.23 (q, 4H); 6.97-6.99 (m, 1H); 7.24-7.40 (m, 7H); 7.76 (1H); 8.08 (1H); 8.33 (t, 1H); 9.80 (s, 1H); 10.52 (1H) ppm.		
306	 2-Cyano-2-[5-[1-[6-(2-dimethyl-amino-acetylamino)-pyridin-2-ylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-ethyl-acetamide	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.07 (t, 3H); 1.24 (t, 3H); 2.30 (s, 6H); 3.13 (s, 2H); 3.16-3.23 (m, 2H); 4.21 (q, 2H); 6.77-6.79 (m, 1H); 7.69-7.76 (m, 3H); 8.59 (1H); 9.88 (s,1H); 10.72 (1H) ppm.	443.53 / 444	7 / 8
307	 2-Cyano-N-ethyl-2-[3-ethyl-5-[1-{6-[2-(ethyl-methyl-amino)-acetyl-amino]-pyridin-2-ylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.02-1.08 (2t, 6 H); 1.24 (t, 3H); 2.30 (s, 3H); 2.53 (q, 2H);	457.56 / 458	7 / 8

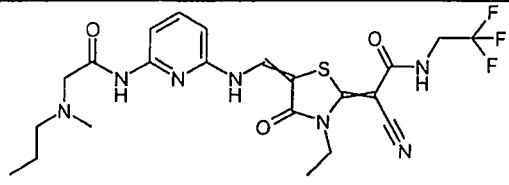
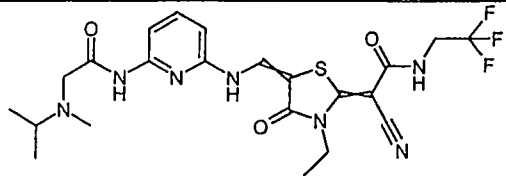
	(E oder Z))-ylidene]-acetamide	3.18-3.28 (m, 4H); 4.21 (q, 2H); 6.77-6.79 (m, 1H); 7.69-7.76 (m, 3H); 8.58 (1H); 9.85 (s,1H); 10.73 (1H) ppm.		
308	 2-Cyano-2-[5-[1-[6-(2-diethyl-amino-acetylamino)-pyridin-2-ylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-ethyl-acetamide	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.02 (t, 6 H); 1.07 (t, 3H); 1.24 (t, 3H); 2.63 (q, 4H); 3.17-3.23 (m, 4H); 4.21 (q, 2H); 6.78-6.80 (m, 1H); 7.69-7.78 (m, 3H); 8.54-8.56 (1H); 9.84 (s,1H); 10.72-10.74 (1H) ppm.	471.59 / 472	7 / 8
309	 2-Cyano-N-ethyl-2-[3-ethyl-5-[1-{6-[2-(methyl-propyl-amino)-acetyl-amino]-pyridin-2-ylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 0.91 (t, 3H); 1.07 (t, 3 H); 1.24 (t, 3H); 1.47 (q, 2H); 2.31 (s, 3H); 2.42 (t, 2H);	471.59 / 472	7 / 8

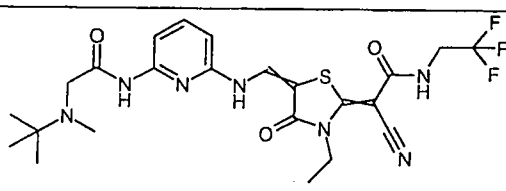
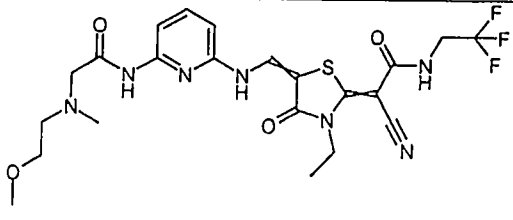
		3.18-3.28 (m, 4H); 4.21 (q, 2H); 6.77-6.79 (m, 1H); 7.69-7.77 (m, 3H); 8.57 (1H); 9.85 (s,1H); 10.71 (1H) ppm.		
310	 2-Cyano-N-ethyl-2-[3-ethyl-5-[1-{6-[2-(isopropyl-methyl-amino)-acetyl-amino]-pyridin-2-ylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.02 (d, 6H); 1.07 (t, 3 H); 1.24 (t, 3H); 2.27 (s, 3H); 2.87-2.94 (m, 1H); 3.15-3.23 (m, 4H); 4.21 (q, 2H); 6.78-6.80 (m, 1H); 7.70-7.76 (m, 3H); 8.55 (1H); 9.79 (s,1H); 10.73 (1H) ppm.	471.59 / 472	7 / 8
311	 2-[5-[1-{6-[2-(tert-Butyl-methyl-amino)-acetylamino]-pyridin-2-yl-amino}-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-2-cyano-N-ethyl-acetamide	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.07 (t, 3 H); 1.09 (s, 9H); 1.24 (t, 3H); 2.28 (s, 3H); 3.17-3.23 (m, 4H); 4.21 (q, 2H);	485.61 / 486	7 / 8

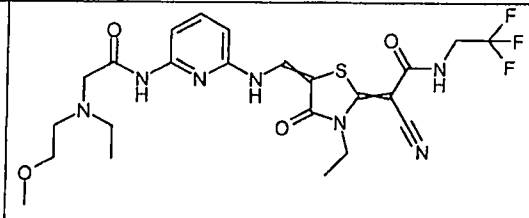
		6.78-6.80 (m, 1H); 7.70-7.73 (m, 3H); 8.54 (1H); 9.82 (s,1H); 10.74 (1H) ppm.		
312	 2-Cyano-N-ethyl-2-[3-ethyl-5-[1-(6-{2-[(2-methoxy-ethyl)-methyl-amino]-acetylamino}-pyridin-2-ylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.07 (t, 3H); 1.24 (t, 3H); 2.37 (s, 3H) ; 2.66 (t, 2H); 3.17-3.23 (m, 4H); 3.27 (s, 3H); 3.44 (t, 2H); 4.21 (q, 2H); 6.77-6.79(m, 1H); 7.69-7.78 (m, 3H); 8.60 (1H); 9.94 (s, 1H); 10.72 (1H) ppm.	487.58 / 488	7 / 8
313	 2-Cyano-N-ethyl-2-[3-ethyl-5-[1-(6-{2-[ethyl-(2-methoxy-ethyl)-amino]-acetylamino}-pyridin-2-ylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.00 (t, 3H); 1.07 (t, 3H); 1.24 (t, 3H); 2.69-2.75 (m, 4H) ; 3.17-3.23 (m, 4H); 3.29 (s, 3H); 3.42 (t, 2H);	501.61 / 502	7 / 8

		4.21 (q, 2H); 6.77-6.79 (m, 1H); 7.69-7.78 (m, 3H); 8.58-8.61 (1H); 9.97 (s, 1H); 10.70-10.73 (1H) ppm.		
314	 2-[5-[1-{6-[2-(Benzyl-methyl-amino)-acetylamino]-pyridin-2-ylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-2-cyano-N-ethyl-acetamide	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.07 (t, 3 H); 1.26 (t, 3H); 2.27 (s, 3H); 3.17-3.24 (m, 2H); 3.28 (s, 2H); 3.65 (s, 2H); 4.23 (q, 2H); 6.78-6.80 (m, 1H); 7.23-7.28 (m, 1H); 7.36-7.38 (m, 5H); 7.69-7.77 (m, 3H); 8.64 (1H); 10.04 (1H) ppm.	519.63 / 520	7 / 8
315	 2-Cyano-N-ethyl-2-[3-ethyl-5-[1-{6-[2-(methyl-phenethyl-amino)-acetylamino]-pyridin-2-ylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.07 (t, 3 H); 1.26 (t, 3H); 2.37 (s, 3H); 2.73-2.79 (m, 4H); 3.17-3.25 (m, 4H);	533.66 / 534	7 / 8

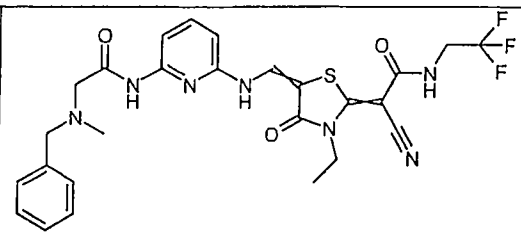
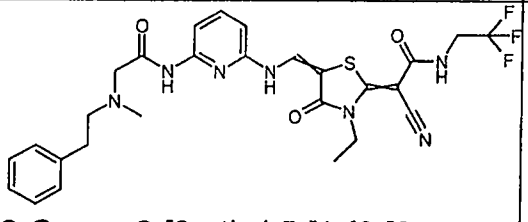
	acetamide	4.23 (q, 2H); 6.77-6.79 (m, 1H); 7.12 (t, 1H); 7.22-7.28 (m, 4H); 7.67-7.77 (m, 3H); 8.56 (s, 1H); 9.60 (s, 1H); 10.65 (1H) ppm.		
316	 2-Cyano-2-[5-[1-[6-(2-dimethyl-amino-acetylamino)-pyridin-2-ylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-acetamide	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.26 (t, 3H); 2.30 (s, 6H); 3.13 (s, 2H); 3.91-4.00 (m, 2H); 4.23 (q, 2H); 6.77-6.79 (m, 1H); 7.70-7.76 (m, 2H); 8.26-8.29 (1H); 8.64 (1H); 9.91 (s,1H); 10.84 (1H) ppm.	497.50 / 498	7 / 8
317	 2-Cyano-2-[5-[1-[6-(2-diethyl-amino-acetylamino)-pyridin-2-ylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-(2,2,2-tri-fluoro-ethyl)-acetamide	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.02 (t, 6 H); 1.26 (t, 3H); 2.62 (q, 4H); 3.22 (s, 2H); 3.91-3.99 (m, 2H); 4.23 (q, 2H);	525.56 / 526	7 / 8

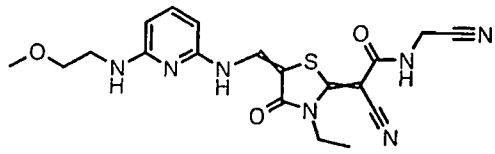
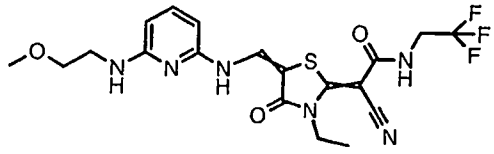
		6.78-6.80 (m, 1H); 7.71-7.76 (m, 2H); 8.27 (t, 1H); 8.60 (1 H); 9.86 (s,1H); 10.84 (1H) ppm.		
318	 2-Cyano-2-[3-ethyl-5-[1-{6-[2-(methyl-propyl-amino)-acetyl-amino]-pyridin-2-ylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-acetamide	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 0.91 (t, 3H); 1.26 (t, 3H); 1.47 (q, 2H); 2.31 (s, 3H); 2.43 (t, 2H); 3.18 (s, 2H); 3.91-3.99 (m, 2H); 4.23 (q, 2H); 6.77-6.79 (m, 1H); 7.70-7.77 (m, 2H); 8.26 (t, 1H); 8.61-8.63 (1H); 9.88 (s,1H); 10.81-10.83 (1H) ppm.	525.56 / 526	7 / 8
319	 2-Cyano-2-[3-ethyl-5-[1-{6-[2-(iso-propyl-methyl-amino)-acetyl-amino]-pyridin-2-ylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.02 (d, 6H); 1.26 (t, 3H); 2.27 (s, 3H); 2.88-2.94 (m, 1H);	525.56 / 526	7 / 8

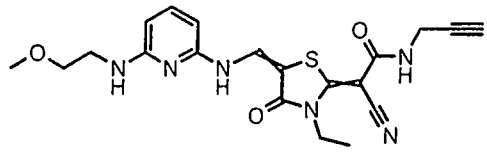
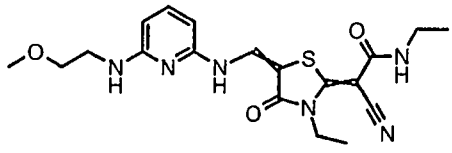
	(E oder Z))-ylidene]-N-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-acetamide	3.16 (s, 2H); 3.91-3.99 (m, 2H); 4.23 (q, 2H); 6.78-6.80 (m, 1H); 7.70-7.78 (m, 2H); 8.27 (t, 1H); 8.60 (1H); 9.81 (s,1H); 10.84 (1H) ppm.		
320	 2-[5-[1-{6-[2-(tert-Butyl-methyl-amino)-acetylamino]-pyridin-2-yl-amino}-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-2-cyano-N-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-acetamide	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.09 (s, 9H); 1.26 (t, 3H); 2.29 (s, 3H); 3.18 (s, 2H); 3.91-3.99 (m, 2H); 4.23 (q, 2H); 6.79-6.81 (m, 1H); 7.71-7.79 (m, 2H); 8.26 (t, 1H); 8.58-8.60 (1H); 9.84 (s,1H); 10.82-10.84 (1H) ppm.	539.58 / 540	7 / 8
321	 2-Cyano-2-[3-ethyl-5-[1-(6-{2-[(2-methoxy-ethyl)-methyl-amino]-acetylamino}-pyridin-2-ylamino)-	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.25 (t, 3H); 2.38 (s, 3H) ; 2.66 (t, 2H);	541.56 / 542	7 / 8

	meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-acetamide	3.23 (s, 2H); 3.29 (s, 3H); 3.44 (t, 2H); 3.91-3.99 (m, 2H); 4.23 (q, 2H); 6.77-6.79(m, 1H); 7.70-7.79 (m, 3H); 8.27 (t, 1H); 8.63-8.66 (1H); 9.96 (s, 1H); 10.81-10.84 (1H) ppm.		
322	 2-Cyano-2-[3-ethyl-5-[1-(6-{2-[ethyl-(2-methoxy-ethyl)-amino]-acetyl-amino}-pyridin-2-ylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-acetamide	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.00 (t, 3H); 1.26 (t, 3H); 2.69-2.75 (m, 4H) ; 3.26 (s, 2H); 3.30 (s, 3H); 3.42 (t, 2H); 3.91-3.99 (m, 2H); 4.23 (q, 2H); 6.77-6.79 (m, 1H); 7.70-7.80 (m, 2H); 8.27 (t, 1H); 8.63-8.66 (1H); 9.99 (s, 1H); 10.81-10.84 (1H) ppm.	555.58 / 556	7 / 8

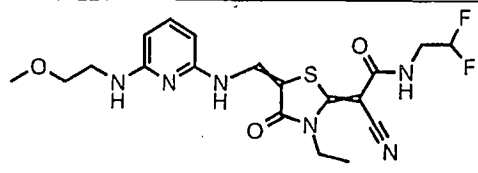
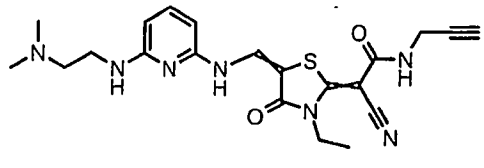
389

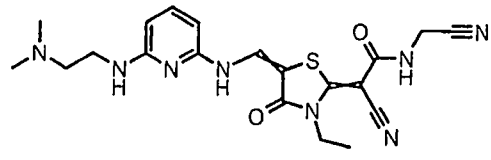
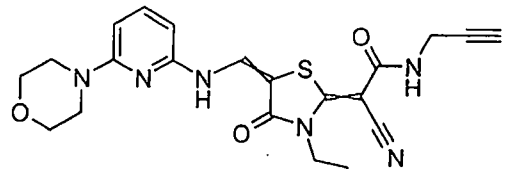
323	 2-[5-[1-{6-[2-(Benzyl-methyl-amino)-acetylamino]-pyridin-2-yl-amino}-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-2-cyano-N-(2,2,2-tri-fluoro-ethyl)-acetamide	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.27 (t, 3H); 2.27 (s, 3H); 3.28 (s, 2H); 3.65 (s, 2H); 3.91-4.00 (m, 2H); 4.25 (q, 2H); 6.78-6.80 (m, 1H); 7.23-7.29 (m, 1H); 7.36-7.38 (m, 4H); 7.70-7.76 (m, 2H); 8.27 (t, 1H); 8.67-8.70 (1H); 10.05 (1H); 10.81-10.84 (1H) ppm.	573.60 / 574	7 / 8
324	 2-Cyano-2-[3-ethyl-5-[1-{6-[2-(methyl-phenethyl-amino)-acetyl-amino]-pyridin-2-ylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-(2,2,2-tri-fluoro-ethyl)-acetamide	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.27 (t, 3H); 2.37 (s, 3H); 2.74-2.79 (m, 4H); 3.25 (s, 2H); 3.91-4.00 (m, 2H); 4.25 (q, 2H); 6.77-6.79 (m, 1H); 7.12 (t, 1H); 7.22-7.28 (m, 4H); 7.68-7.74 (m, 2H);	587.63 / 588	7 / 8

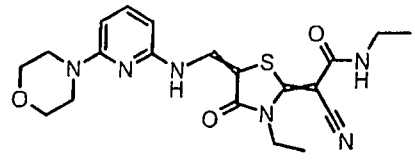
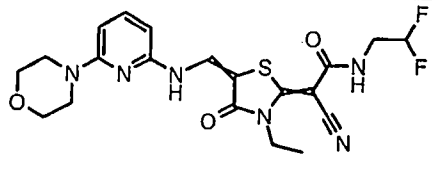
		8.26 (t, 1H); 8.58-8.62 (1H); 9.61 (s, 1H); 10.78-10.81 (1H) ppm.		
325	 2-Cyano-N-cyanomethyl-2-[3-ethyl-5-[1-[6-(2-methoxy-ethylamino)-pyridin-2-ylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.24 (t, 3H); 3.28 (s, 3H); 3.36 (m, 2H); 3.40 (m, 2H); 4.11 (d, 2H); 4.18 (q, 2H); 6.16 (m, 2H); 6.75 (t, 1H); 7.28 (t, 1H); 8.30 (t, 1H); 8.14 (d, 1H); 10.60 (d, 1H) ppm.	427.488 / 428	INTT10 / INT83 / 5
326	 2-Cyano-2-[3-ethyl-5-[1-[6-(2-methoxy-ethylamino)-pyridin-2-ylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-acetamide	($CDCl_3$, Hauptisomer): δ = 1.41 (t, 3H); 3.40 (s, 3H); 3.47 (m, 2H); 3.53 (m, 2H); 4.07 (m, 2H); 4.38 (q, 2H); 4.83 (t, 1H); 6.03 (d, 2H); 6.13 (d, 1H); 6.50 (t, 1H);	470.477 / 471	INTT8 / INT83 / 5

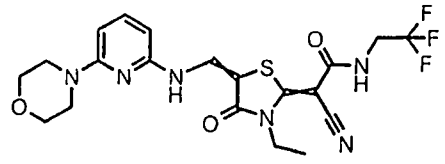
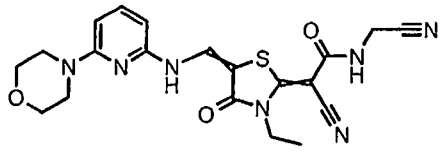
		7.37 (t, 1H); 8.70 (s, 1H) ppm.		
327	 2-Cyano-2-[3-ethyl-5-[1-[6-(2-methoxy-ethylamino)-pyridin-2-ylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-prop-2-ynyl-acetamide	($CDCl_3$, Hauptisomer): δ = 1.39 (t, 3H); 3.40 (s, 3H); 3.50 (m, 2H); 3.58 (m, 2H); 4.18 (m, 2H); 4.37 (m, 2H); 4.86 (s, 1H); 6.05 (d, 2H); 6.16 (dd, 1H); 6.45 (t, 1H); 7.18 (t, 1H); 7.36 (t, 1H); 8.30 (d, 1H); 8.64 (d, 1H); 10.50 (d, 1H) ppm.	426.50 1 / 427	INTT9 / INT83 / 5
328	 2-Cyano-N-ethyl-2-[3-ethyl-5-[1-[6-(2-methoxy-ethylamino)-pyridin-2-ylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.08 (t, 3H); 1.20 (t, 3H); 3.16 (m, 2H); 3.22 (s, 3H); 3.36 (m, 2H); 3.45 (m, 2H); 4.16 (q, 2H); 6.18 (d, 2H); 6.70 (t, 1H); 7.17 (t, 1H);	416.50 6 / 417	INTT7 / INT83 / 5

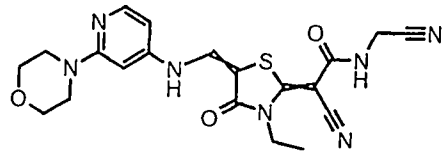
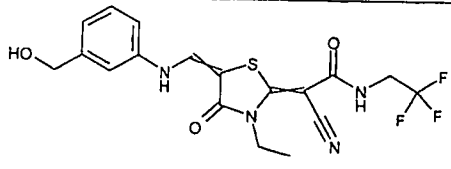
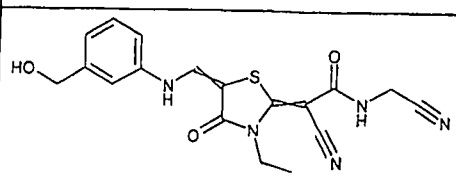
392

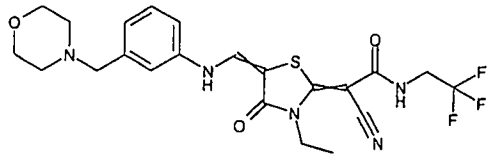
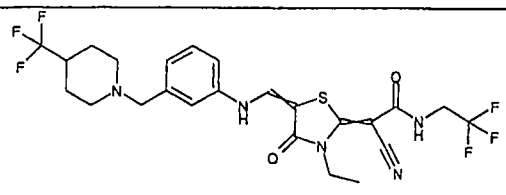
		7.25 (t, 1H); 8.16 (d, 1H); 10.50 (d, 1H) ppm.		
329	 2-Cyano-N-(2,2-difluoro-ethyl)-2-[3-ethyl-5-[1-[6-(2-methoxy-ethylamino)-pyridin-2-ylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.25 (t, 3H); 3.16 (m, 2H); 3.21 (s, 3H); 3.30-3.62 (m, 6H); 4.20 (q, 2H); 6.00 (t, 1H) 6.15 (d, 2H); 6.75 (t, 1H); 7.25 (t, 1H); 7.90 (t, 1H); 8.66 (d, 1H); 10.50 (d, 1H) ppm.	452.486 / 453	INTT11 / INT83 / 5
330	 2-Cyano-2-[5-[1-[6-(2-dimethylamino-ethylamino)-pyridin-2-ylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-prop-2-ynyl-acetamide	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.22 (t, 3H); 2.16 (s, 6H); 3.40 (t, 2H); 3.02 (m,1H); 3..42 (m, 2H); 3.90 (m, 2H); 4.22 (q, 2H); 6.11 (d, 2H); 6.57 (t, 1H); 7.27 (t, 1H);	439.543 / 440	INTT9 / INT120 / 5

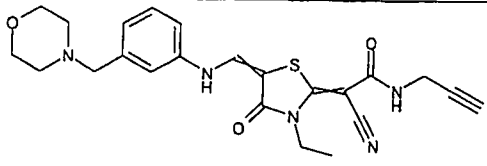
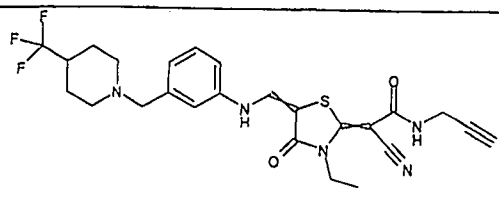
		8.03 (t, 1H); 8.68 (d, 1H); 10.50 (d, 1H) ppm.		
331	 2-Cyano-N-cyanomethyl-2-[5-[1-[6-(2-dimethylamino-ethylamino)-pyridin-2-ylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.24 (t, 3H); 2.16 (s, 6H); 2.36 (t, 2H); 3.30 (m, 2H); 4.14 (d, 2H); 4.20 (q, 2H); 6.15 (d, 2H); 6.55 (t, 1H); 7.25 (t, 1H); 7.30 (t, 1H); 8.70 (s, 1H); 10.60 (s, 1H) ppm.	440.53 1 / 441	INTT1 0 / INT12 0 / 5
332	 2-Cyano-2-[3-ethyl-5-[1-(6-morpholin-4-yl-pyridin-2-ylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-prop-2-ynyl-acetamide	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.25 (t, 3H); 3.08 (m, 1H); 3.44 (m, 4H); 3.72 (m, 4H); 3.94 (m, 2H); 4.24 (q, 2H); 6.41 (d, 2H); 6.50 (d, 1H); 7.51 (t, 1H); 8.14 (t, 1H);	438.51 2 / 439	INTT9 / INT11 6 / 5

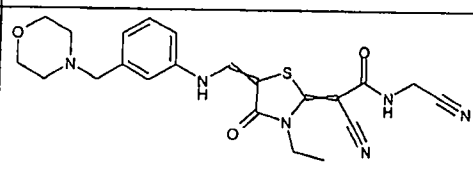
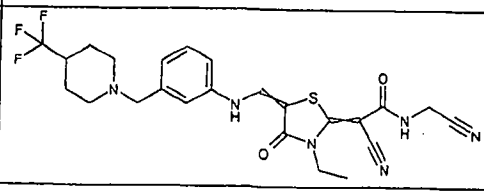
		8.64 (d, 1H); 10.72 (s, 1H) ppm.		
333	 2-Cyano-N-ethyl-2-[3-ethyl-5-[1-(6-morpholin-4-yl-pyridin-2-ylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.07 (t, 3H); 1.25 (t, 3H); 3.21 (m, 2H); 3.43 (m, 4H); 3.69 (m, 4H); 4.20 (m, 2H); 4.39 (d, 2H); 6.40 (d, 2H); 6.49 (d, 1H); 7.55 (t, 1H); 7.75 (t, 1H); 8.64 (d, 1H); 10.69 (d, 1H) ppm.	428.517 / 429	INTT7 / INT11 6 / 5
334	 2-Cyano-N-(2,2-difluoro-ethyl)-2-[3-ethyl-5-[1-(6-morpholin-4-yl-pyridin-2-ylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.27 (t, 3H); 3.47 (m, 4H); 3.60 (m, 2H); 3.75 (m, 4H); 4.24 (m, 2H); 6.08 (t, 1H); 6.40 (d, 2H); 6.51 (d, 1H); 7.55 (t, 1H); 8.03 (t, 1H);	464.498 / 465	INTT11 / INT11 6 / 5

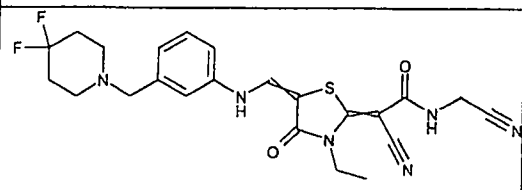
		8.64 (d, 1H); 10.72 (d, 1H) ppm.		
335	 2-Cyano-2-[3-ethyl-5-[1-(6-morpholin-4-yl-pyridin-2-ylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-acetamide	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.30 (t, 3H); 3.48 (m, 4H); 3.75 (m, 4H); 3.97 (m, 2H); 4.28 (m, 2H); 6.48 (d, 2H); 6.53 (d, 1H); 7.53 (t, 1H); 8.34 (t, 1H); 8.74 (d, 1H); 10.82 (d, 1H) ppm.	482.488 / 483	INTT8 / INT11 6 / 5
336	 2-Cyano-N-cyanomethyl-2-[3-ethyl-5-[1-(6-morpholin-4-yl-pyridin-2-ylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-4-xo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.20 (t, 3H); 3.41 (m, 4H); 3.72 (m, 4H); 4.14 (d, 2H); 4.20 (q, 2H); 6.31 (d, 2H); 6.45 (d, 1H); 7.50 (t, 1H); 8.32 (t, 1H); 8.70 (d, 1H); 10.76 (s, 1H) ppm.	439.499 440	INTT10 / INT11 6 / 5

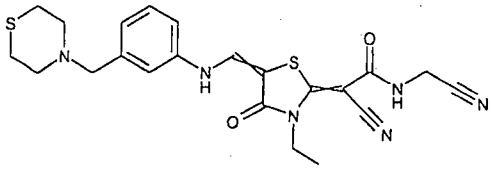
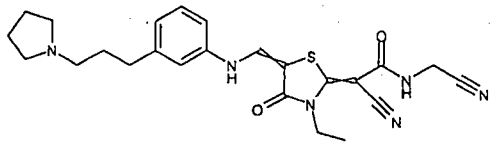
337	 2-Cyano-N-cyanomethyl-2-[3-ethyl-5-[1-(2-morpholin-4-yl-pyridin-4-ylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.20 (t, 3H); 3.42 (m, 4H); 3.68 (m, 4H); 4.18 (d, 2H); 4.21 (q, 2H); 6.66 (m, 2H); 7.90 (d, 1H); 8.22 (d, 1H); 8.43 (d, 1H); 10.35 (s, 1H) ppm.	439.49 9 / 440	INTE6 9 / 198
338	 2-Cyano-2-[3-ethyl-5-[1-(3-hydroxymethyl-phenylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-acetamide	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.27 (t, 3H); 3.95 (m, 2H); 4.24 (q, 2H); 4.50 (d, 2H); 5.27 (t, 1H); 7.01 (d, 1H); 7.16 (d, 1H); 7.26-7.32 (m, 2H); 8.08-8.24 (m, 2H); 10.47 (s, 1H) ppm.		INTA3 3 / 1
339	 2-Cyano-N-cyanomethyl-2-[3-ethyl-	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.27 (t, 3H);		INTA3 3 / 1

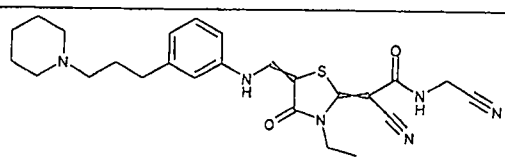
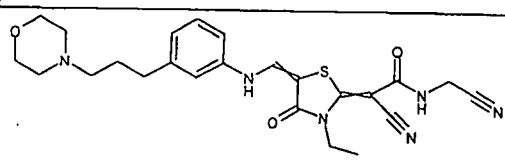
	5-[1-(3-hydroxymethyl-phenylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	4.17 (d, 2H); 4.24 (q, 2H); 4.50 (d, 2H); 5.26 (t, 1H); 7.02 (d, 1H); 7.16 (d, 1H); 7.25-7.33 (m, 2H); 8.16 (s, 1H); 8.32 (s, 1H); 10.49 (s, 1H) ppm.		
340	 2-Cyano-2-[3-ethyl-5-[1-(3-morpholin-4-ylmethyl-phenylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-acetamide	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.23 (t, 3H); 2.33 (s, 4H); 3.42 (s, 2H); 3.54 (m, 4H); 3.93 (m, 2H); 4.20 (q, 2H); 6.98 (d, 1H); 7.16 (d, 1H); 7.20-7.28 (m, 2H); 8.10 (s, 1H); 8.17 (s, 1H); 10.40 (s, 1H) ppm.		338 / 12 und 8
341	 2-Cyano-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-[3-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.23 (t, 3H); 1.44 (m, 2H); 1.75 (d, 2H);		338 / 12 und 8

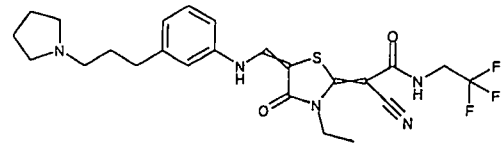
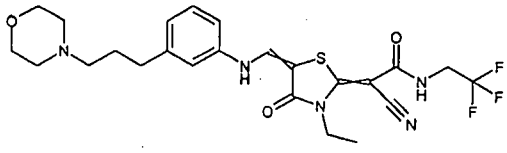
	Z))-ylidene]-N-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-acetamide	1.94 (t, 2H); 2.23 (m, 1H); 2.87 (d, 2H); 3.43 (s, 2H); 3.93 (m, 2H); 4.20 (q, 2H); 6.97 (d, 1H); 7.17 (d, 1H); 7.20-7.27 (m, 2H); 8.09 (d, 1H); 8.19 (t, 1H); 10.40 (d, 1H) ppm.		
342	 2-Cyano-2-[3-ethyl-5-[1-(3-morpholin-4-ylmethyl-phenylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-prop-2-ynyl-acetamide	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.21 (t, 3H); 2.34 (s, 4H); 3.02 (s, 1H); 3.40 (s, 2H); 3.56 (m, 4H); 3.89 (m, 2H); 4.19 (q, 2H); 6.97 (d, 1H); 7.17 (d, 1H); 7.20-7.28 (m, 2H); 8.08 (m, 2H); 10.36 (d, 1H) ppm.		4 / 12 und 8
343	 2-Cyano-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-[3-(4	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.20 (t, 3H);		4 / 12 und 8

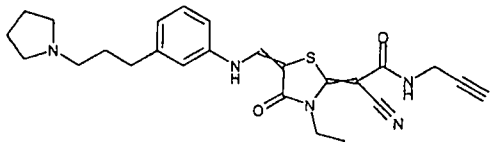
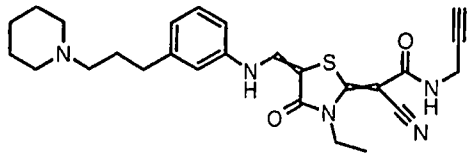
	-trifluoromethyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-prop-2-ynyl-acetamide	1.42 (m, 2H); 1.74 (d, 2H); 1.93 (t, 2H); 2.23 (m, 1H); 2.85 (d, 2H); 3.02 (s, 1H); 3.42 (s, 2H); 3.89 (m, 2H); 4.20 (q, 2H); 6.96 (d, 1H); 7.16 (d, 1H); 7.22-7.27 (m, 2H); 8.07 (m, 2H); 10.34 (d, 1H) ppm.		
344	 2-Cyano-N-cyanomethyl-2-[3-ethyl-5-[1-(3-morpholin-4-ylmethyl-phenylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.22 (t, 3H); 2.35 (s, 4H); 3.45 (s, 2H); 3.57 (m, 4H); 4.14 (d, 2H); 4.20 (q, 2H); 6.98 (d, 1H); 7.17 (d, 1H); 7.23-7.28 (m, 2H); 8.10 (m, 1H); 8.32 (t, 1H); 10.43 (s, 1H) ppm.		339 / 12 und 8
345		(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer):		339 / 12

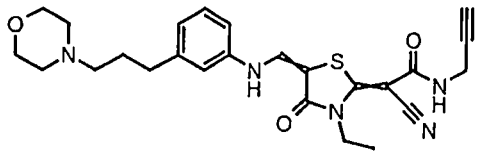
	2-Cyano-N-cyanomethyl-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-[3-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	δ = 1.21 (t, 3H); 1.44 (m, 2H); 1.76 (d, 2H); 1.94 (t, 2H); 2.25 (m, 1H); 2.87 (d, 2H); 3.45 (s, 2H); 4.13 (d, 2H); 4.20 (q, 2H); 6.97 (d, 1H); 7.16 (d, 1H); 7.22-7.28 (m, 2H); 8.12 (m, 1H); 8.32 (t, 1H); 10.43 (m, 1H) ppm.		und 8
346	 2-Cyano-N-cyanomethyl-2-[5-[1-[3-(4,4-difluoro-piperidin-1-ylmethyl)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.21 (t, 3H); 1.93 (m, 4H); 2.48 (m, 4H); 3.49 (s, 2H); 4.12 (d, 2H); 4.20 (q, 2H); 6.98 (d, 1H); 7.17 (d, 1H); 7.24-7.29 (m, 2H); 8.10 (d, 1H); 8.31 (t, 1H); 10.42 (d, 1H) ppm.		339 / 12 und 8

347	 2-Cyano-N-cyanomethyl-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-(3-thiomorpholin-4-ylmethyl-phenylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.21 (t, 3H); 2.58 (m, 8H); 3.46 (s, 2H); 4.12 (d, 2H); 4.20 (q, 2H); 6.96 (d, 1H); 7.17 (d, 1H); 7.21-7.29 (m, 2H); 8.11 (d, 1H); 8.32 (t, 1H); 10.41 (d, 1H) ppm.		339 / 12 und 8
348	 2-Cyano-N-cyanomethyl-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-[3-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.20 (t, 3H); 1.64 (m, 4H); 1.72 (m, 2H); 2.42 (m, 6H); 2.57 (t, 2H); 4.11 (d, 2H); 4.20 (q, 2H); 6.89 (d, 1H); 7.06-7.24 (m, 3H); 8.12 (s, 1H); 8.31 (t, 1H); 10.40 (s, 1H) ppm.		INTA34 / 1

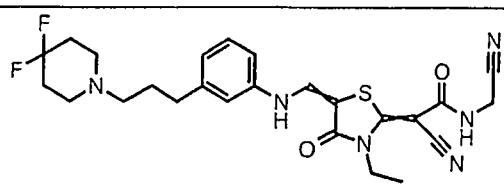
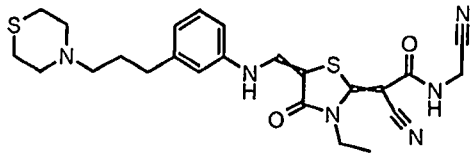
349	 2-Cyano-N-cyanomethyl-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-[3-(3-piperidin-1-yl-propyl)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.20 (t, 3H); 1.33 (m, 2H); 1.45 (m, 4H); 1.68 (m, 2H); 2.19 (t, 2H); 2.26 (m, 4H); 2.53 (t, 2H); 4.12 (d, 2H); 4.20 (q, 2H); 6.88 (d, 1H); 7.07 (d, 1H); 7.13 (s, 1H); 7.20 (t, 1H); 8.12 (s, 1H); 8.28 (m, 1H); 10.32 (s, 1H) ppm.		INTA3 5 / 1
350	 2-Cyano-N-cyanomethyl-2-[3-ethyl-5-[1-[3-(3-morpholin-4-yl-propyl)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.21 (t, 3H); 1.70 (m, 2H); 2.23 (t, 2H); 2.29 (m, 4H); 2.55 (t, 2H); 3.54 (t, 4H); 4.12 (d, 2H); 4.20 (q, 2H); 6.88 (d, 1H);		INTA3 6 / 1

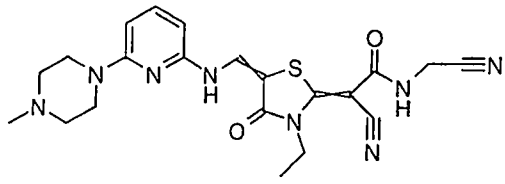
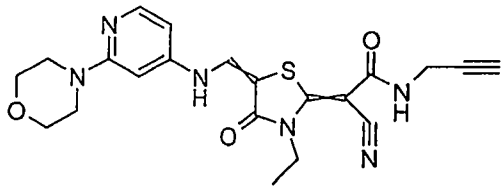
		7.08 (d, 1H); 7.14 (s, 1H); 7.20 (t, 1H); 8.11 (s, 1H); 8.29 (t, 1H); 10.32 (s, 1H) ppm.		
351	 2-Cyano-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-[3-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-acetamide	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.21 (t, 3H); 1.63 (m, 4H); 1.69 (m, 2H); 2.32-2.40 (m, 6H); 2.56 (t, 2H); 3.92 (m, 2H); 4.21 (q, 2H); 6.88 (d, 1H); 7.08 (d, 1H); 7.13 (s, 1H); 7.20 (t, 1H); 8.12 (s, 1H); 8.15 (t, 1H); 10.38 (s, 1H) ppm.		INTA34/1
352	 2-Cyano-2-[3-ethyl-5-[1-[3-(3-morpholin-4-yl-propyl)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-acetamide	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.20 (t, 3H); 1.68 (m, 2H); 2.27 (t, 2H); 2.32 (m, 4H); 2.55 (t, 2H);		INTA36/1

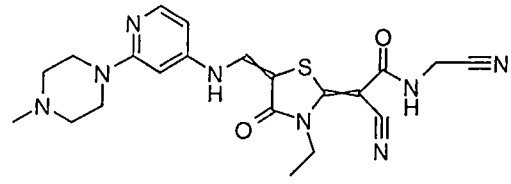
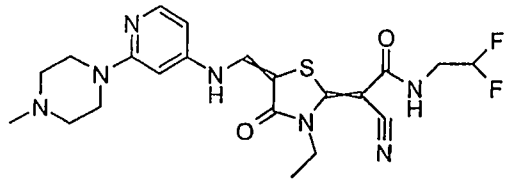
		3.53 (t, 4H); 3.92 (m, 2H); 4.20 (q, 2H); 6.88 (d, 1H); 7.05-7.23 (m, 3H); 8.11 (s, 1H); 8.17 (m, 1H); 10.32 (m, 1H) ppm.		
353	 2-Cyano-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-[3-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2Z)-ylidene]-N-prop-2-ynyl-acetamide	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.20 (t, 3H); 1.62 (m, 4H); 1.68 (m, 2H); 2.32-2.40 (m, 6H); 2.54 (t, 2H); 3.01 (s, 1H); 3.88 (m, 2H); 4.19 (q, 2H); 6.87 (d, 1H); 7.06 (d, 1H); 7.12 (s, 1H); 7.20 (t, 1H); 8.04-8.13 (m, 2H); 10.28 (s, 1H) ppm.		INTA3 4 / 1
354	 2-Cyano-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-[3-(3-piperidin-1-yl-propyl)-phenylamino	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.20 (t, 3H); 1.32 (m, 2H);		INTA3 5 / 1

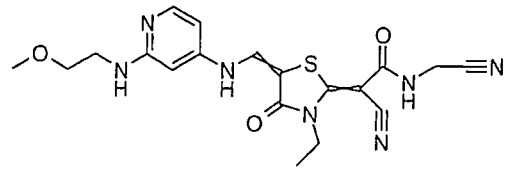
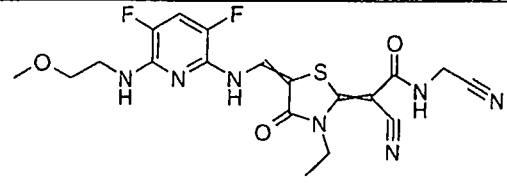
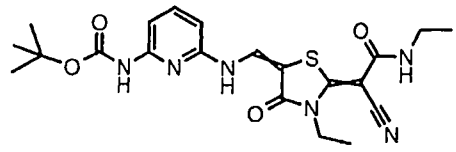
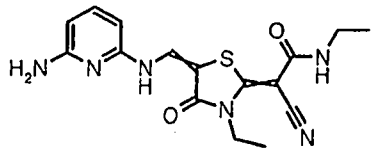
	]-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2Z)-ylidene]-N-prop-2-ynyl-acetamide	1.43 (m, 4H); 1.68 (m, 2H); 2.20 (t, 2H); 2.27 (m, 4H); 2.52 (t, 2H); 3.01 (s, 1H); 3.88 (m, 2H); 4.20 (q, 2H); 6.87 (d, 1H); 7.06 (d, 1H); 7.12 (s, 1H); 7.20 (t, 1H); 8.03-8.11 (m, 2H); 10.26 (s, 1H) ppm.		
355	 2-Cyano-2-[3-ethyl-5-[1-[3-(3-morpholin-4-yl-propyl)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-prop-2-ynyl-acetamide	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.20 (t, 3H); 1.68 (m, 2H); 2.22 (t, 2H); 2.28 (m, 4H); 2.54 (t, 2H); 3.01 (s, 1H); 3.52 (t, 4H); 3.88 (m, 2H); 4.19 (q, 2H); 6.87 (d, 1H); 7.06 (d, 1H); 7.13 (s, 1H); 7.19 (t, 1H); 8.02-8.10 (m, 2H); 10.25 (m, 1H)		INTA36/1

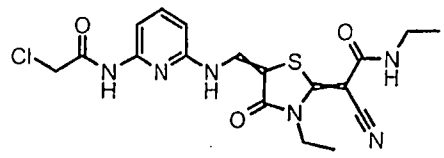
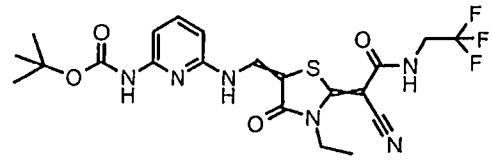
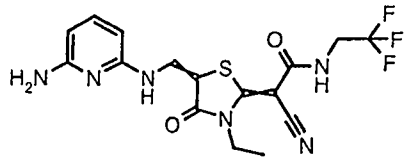
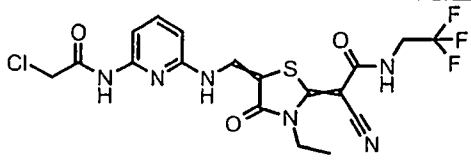
406

		ppm.		
356	 2-Cyano-N-cyanomethyl-2-[5-[1-{3-[3-(4,4-difluoro-piperidin-1-yl)-propyl]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.22 (t, 3H); 1.71 (m, 2H); 1.92 (m, 4H); 2.31 (t, 2H); 2.42 (m, 4H); 2.55 (t, 2H); 4.12 (d, 2H); 4.20 (q, 2H); 6.88 (d, 1H); 7.07 (d, 1H); 7.13 (s, 1H); 7.20 (t, 1H); 8.12 (s, 1H); 8.30 (t, 1H); 10.34 (s, 1H) ppm.		INTT10 / INT95 / 5
357	 2-Cyano-N-cyanomethyl-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-[3-(3-thiomorpholin-4-yl-propyl)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.20 (t, 3H); 1.68 (m, 2H); 2.28 (t, 2H); 2.45-2.57 (m, 10H); 4.12 (d, 2H); 4.20 (q, 2H); 6.87 (d, 1H); 7.06 (d, 1H);		INTT10 / INT94 / 5

		7.12 (s, 1H); 7.20 (t, 1H); 8.12 (s, 1H); 8.28 (m, 1H); 10.37 (m, 1H) ppm.		
358	 2-Cyano-N-cyanomethyl-2-[3-ethyl-5-[1-[6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-ylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.25 (t, 3H); 2.82 (s, 3H); 3.75 (m, 2H); 4.12 (d, 2H); 4.18 (m, 4H); 4.26 (m, 4H); 6.41 (d, 2H); 6.62 (d, 1H); 7.51 (t, 1H); 8.62 (d, 1H); 10.86 (s, 1H) ppm.	452.542 / 453	INTT10 / INT118 / 5
359	 2-Cyano-2-[3-ethyl-5-[1-(2-morpholin-4-yl-pyridin-4-ylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-prop-2-ynyl-acetamide	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.23 (t, 3H); 3.03 (m,1H); 3.40 (m, 4H); 3.63 (m, 4H); 3.89 (m, 2H); 4.21 (q, 2H); 6.66 (m, 2H); 7.92 (d, 1H);	438.512 / 439	INTE69 / 198

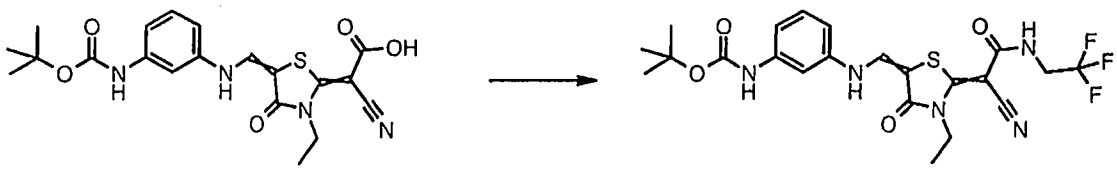
		8.13 (t, 1H); 8.23 (d, 1H); 10.25 (s, 1H) ppm.		
360	 2-Cyano-N-cyanomethyl-2-[3-ethyl-5-[1-[2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyridin-4-ylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.19 (t, 3H); 3.31 (s, 3H); 3.41 (m, 4H); 3.71 (m, 4H); 4.11 (m, 2H); 4.21 (m, 2H); 6.63 (m, 2H); 7.92 (d, 1H); 8.23 (d, 1H); 8.33 (t, 1H); 10.35 (d, 1H) ppm.	452.542 / 453	INTE7 4 / 198
361	 2-Cyano-N-(2,2-difluoro-ethyl)-2-[3-ethyl-5-[1-[2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyridin-4-ylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	(DMSO-d6, über K2CO3 gelagert, Hauptisomer): δ = 1.26 (t, 3H); 3.31 (s, 3H); 3.45 (m, 4H); 3.71 (m, 4H); 4.13 (m, 2H); 4.21 (m, 2H); 6.61 (m, 2H); 7.97 (d, 1H); 8.23 (d, 1H); 8.33 (t, 1H); 10.35 (d, 1H) ppm.	477.540 / 478	INTE7 4 / 198

362	 2-Cyano-N-cyanomethyl-2-[3-ethyl-5-[1-[2-(2-methoxy-ethylamino)-pyridin-4-ylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide		427.488 / 428	INTE7 0 / 198
363	 2-Cyano-N-cyanomethyl-2-[5-[1-[3,5-difluoro-6-(2-methoxy-ethylamino)-pyridin-2-ylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide		463.469 / 464	INTT1 0 / INT11 4 / 5
364	 (6-{[2-[1-Cyano-1-ethylcarbamoyl-meth-(Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5-(E/Z))-ylidenemethyl]-amino}-pyridin-(2-(E oder Z))-yl)-carbamic acid tert-butyl ester		458.543 / 459	INTE7 5 / 198
365	 2-[5-[1-(6-Amino-pyridin-2-ylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder		358.425 / 359	364 / 6

	Z))-ylidene]-2-cyano-N-ethyl-acetamide			
366	 2-[5-[1-[6-(2-Chloro-acetylamino)-pyridin-2-ylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-2-cyano-N-ethyl-acetamide		434.908 / 435	365 / 203
367			512.514 / 513	INTE7 5 / 198
368			412.396 / 413	364 / 6
369			488.879 / 489	365 / 203

Beispiel 370

(3-{[2-[1-Cyano-1-(2,2,2-trifluoro-ethylcarbamoyl)-meth-(E oder Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5-(E/Z))-ylidenemethyl]-amino}-phenyl)-carbamic acid tert-butyl ester



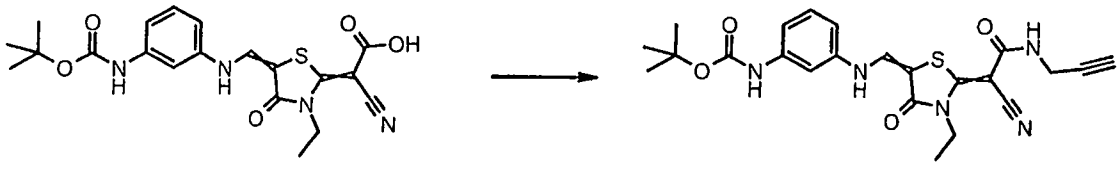
Zu einer Lösung von Intermediat **INTA37** in DMF (360 mL) werden 2.6 g Trifluorethylamin, 8.4 g TBTU und 3.6 mL Triethylamin gegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur für 12 Stunden gerührt. Das

Lösungesmittel wird abdestilliert und das so erhaltenene Rohprodukt mit einem Gemisch aus Essigsäureethylester und ges. $NaHCO_3$-Lösung versetzt und extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Rohprodukt wird chromatographisch aufgereinigt. Man erhält 7.9 g der Titelverbindung.

MW: 511; MS (ESI) $[M+1]^+$: 512

Beispiel 371

(3-{[2-[1-Cyano-1-prop-2-ynylcarbamoyl-meth-(E oder Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5-(E/Z))-ylidenemethyl]-amino}-phenyl)-carbamic acid tert-butyl ester

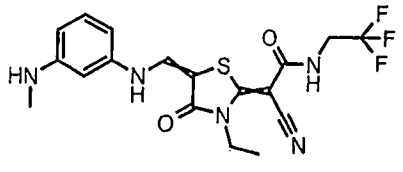


Zu einer Lösung von Intermediat **INTA37** in DMF (285 mL) werden 1.3 mL Propargylamin, 6.2 g TBTU und 2.7 mL Triethylamin gegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur für 12 Stunden gerührt. Das Lösungesmittel wird abdestilliert und das so erhaltenene Rohprodukt mit einem Gemisch aus Essigsäureethylester und ges. $NaHCO_3$-Lösung versetzt und extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Rohprodukt wird chromatographisch aufgereinigt. Man erhält 7.8 g der Titelverbindung.

MW: 467; MS (ESI) $[M+1]^+$: 468

Beispiel 372

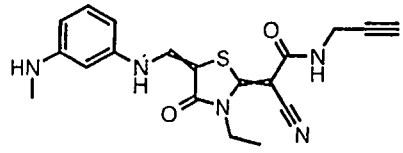
2-Cyano-2-[3-ethyl-5-[1-(3-methylamino-phenylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-acetamide



7.9 g der unter **Beispiel 370** beschriebenen Verbindung werden in 175 mL Dichlormethan suspendiert. Es werden 19 mL Trifluoressigsäure zugegeben. Anschliessend wird 2.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird vorsichtig in 400 mL gekühlte 1 M NaOH-Lösung gegeben. Anschliessend wird mit Dichlormethan und Essigsäureethylester versetzt und extrahiert. Die organsiche Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet. Es werden 7 g der Titelverbindung als Trifluoressigsäuresalz erhalten. Dies Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung für die folgenden Reaktionen eingesetzt.

Beispiel 373

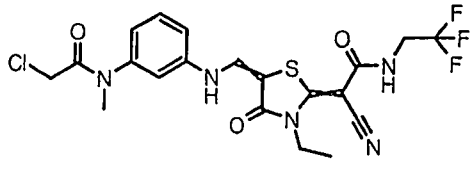
2-Cyano-2-[3-ethyl-5-[1-(3-methylamino-phenylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-prop-2-ynyl-acetamide



5.8 g der unter **Beispiel 371** beschriebenen Verbindung werden in 140 mL Dichlormethan suspendiert. Es werden 15.4 mL Trifluoressigsäure zugegeben. Anschliessend wird 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird vorsichtig in 300 mL gekühlte 1 M NaOH-Lösung gegeben. Anschliessend wird mit Dichlormethan und Essigsäureethylester versetzt und extrahiert. Die organsiche Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet. Es werden 3 g der Titelverbindung als Trifluoressigsäuresalz erhalten. Dies Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung für die folgenden Reaktionen eingesetzt.

Beispiel 374

2-[5-[1-{3-[(2-Chloro-acetyl)-methyl-amino]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-2-cyano-N-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-acetamide

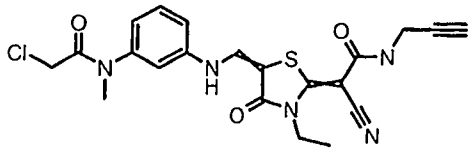


0.71 mmol des Trifluoressigsäuresalzes der unter **Beispiel 372** beschriebenen Verbindung werden in 9 mL Tetrahydrofuran gelöst. Nach Zugabe von 113 µL Pyridin und 157 mg Chloressigsäureanhydrid wird 2.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Es werden 20 mL Essigsäureethylester und 10 mL ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung zugegeben, die organische Phase wird abgetrennt und über Natriumsulfat getrocknet. Es werden 0.4 g der Titelverbindung erhalten.

MW: 501; MS (ESI) $[M+1]^+$: 502

Beispiel 375

2-[5-[1-{3-[(2-Chloro-acetyl)-methyl-amino]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-2-cyano-N-prop-2-ynyl-acetamide



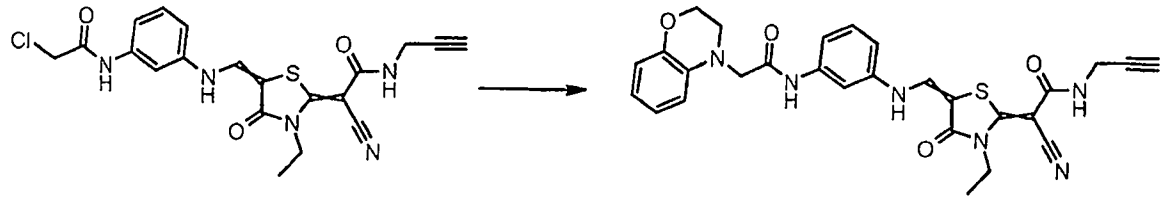
8 mmol des Trifluoressigsäuresalzes der unter **Beispiel 373** beschriebenen Verbindung werden in 50 mL Tetrahydrofuran gelöst. Nach Zugabe von 1.3 mL Pyridin und 2 g Chloressigsäureanhydrid gelöst in 50 mL THF wird 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Es werden 200 mL Essigsäureethylester und 100 mL ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung zugegeben, die organische Phase wird abgetrennt und über Natriumsulfat getrocknet. Es werden 3.1 g der Titelverbindung erhalten.

MW: 457; MS (ESI) $[M+1]^+$: 458

Parallelsynthese Methode 1 (PSM 1):

Beispiel 376

2-Cyano-2-[5-[1-[3-(2-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl-acetylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-prop-2-ynyl-acetamide



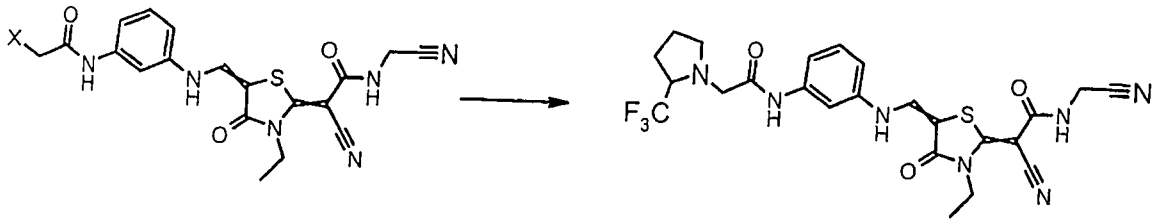
In einer Argonatmosphäre wurde zu einer Lösung von 67mg (0.15 mmol) 2-[5-[1-[3-(2-Chloro-acetylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-2-cyano-N-prop-2-ynyl-acetamide und 6.5 mg (0.04 mmol) Kaliumiodid in 1.5 ml DMF eine Lösung von 270 mg (0.38 mmol) 3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazine in 0.5 ml DMF gegeben. Nach Zugabe von 170 µL (1.22 mmol) Triethlyamin wurde das Gemisch 12 h bei Raumtemperatur gerührt.
Das Reaktionsgemisch wurde vom Lösungsmittel befreit. Das so erhaltene Rohprodukt wurde per HPLC aufgereinigt. Es wurden 5.1 mg (9%) des gewünschten Produktes isoliert.

HPLC-MS (analytisch) des gereinigten Produktes
(Detektion: UV = 254 nM; Säule: Purospher STAR RP18e, 125x4mm, 5 µ (Merck KgGa, Darmstadt); Flussmittel: A: H_2O/0.1% TFA, B: CH_3CN/0.1% TFA, Gradient: 5 bis 95% B in 10 min; Flussrate: 1ml/min):
Retentionszeit des Produktes = 9.25 min; MS des Produktes: m/z = 560 ($[M+H]^+$)

Parallelsynthese Methode 2 (PSM 2):

Beispiel 377

2-Cyano-N-cyanomethyl-2-[3-ethyl-5-[1-{3-[2-(2-methyl-pyrrolidin-1-yl)-acetylamino]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide

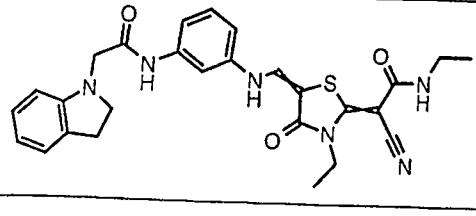


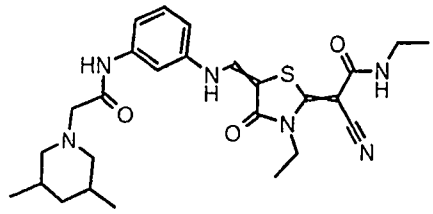
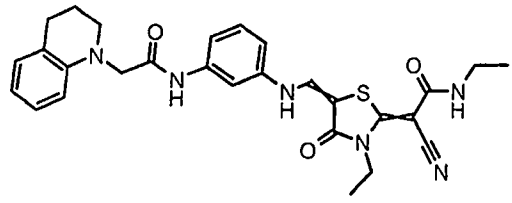
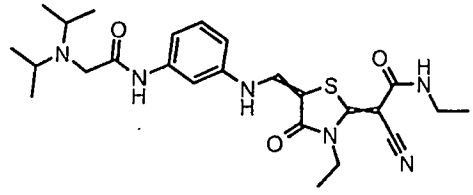
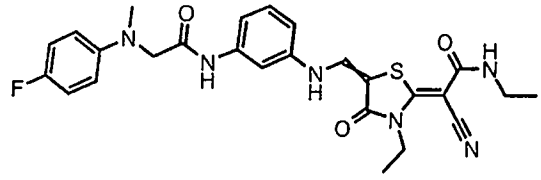
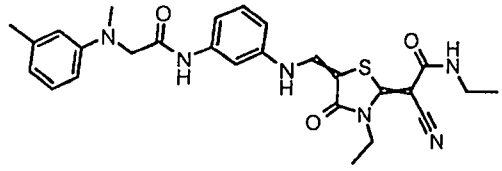
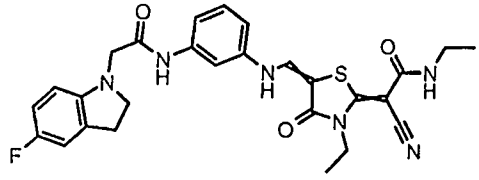
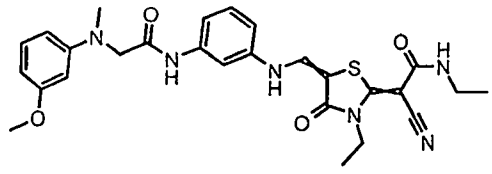
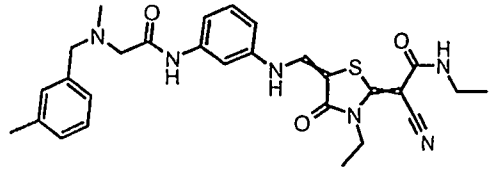
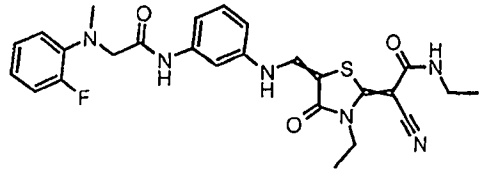
X = Cl, OMs

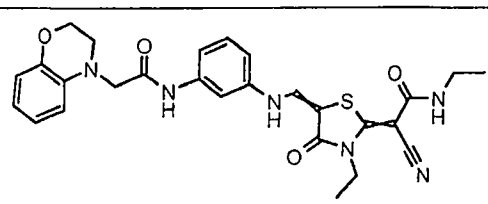
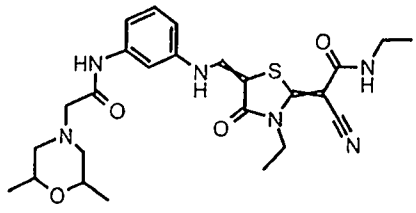
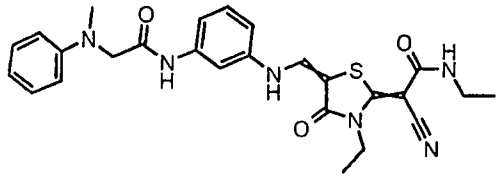
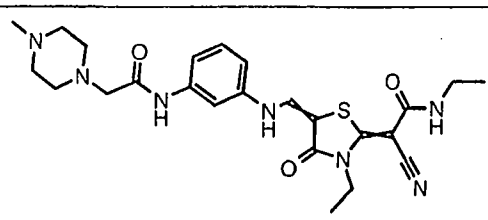
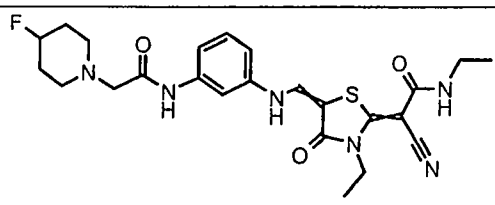
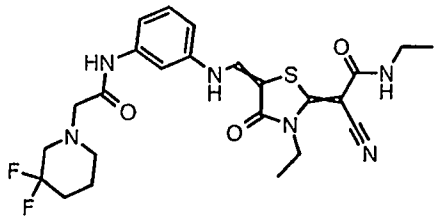
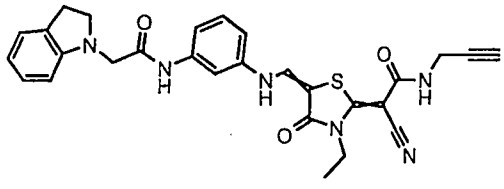
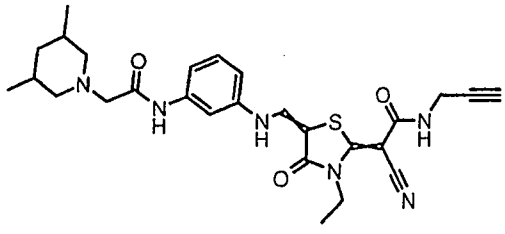
In einer Argonatmosphäre wurde zu einer Lösung von 76 mg (0.15 mmol) Methanesulfonic acid (3-{[2-[1-cyano-1-(cyanomethyl-carbamoyl)-meth-(E oder Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5-(E/Z))-ylidenemethyl]-amino}-phenylcarbamoyl)-methyl ester und 6.5 mg (0.04 mmol) Kaliumiodid in 1.5 ml DMF eine Lösung von 278 mg (0.37 mmol) 3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazine in 0.5 ml DMF gegeben. Nach Zugabe von 213 µl (1.22 mmol) Diisopropylethylamin wurde das Gemisch 12 h bei Raumtemperatur gerührt.

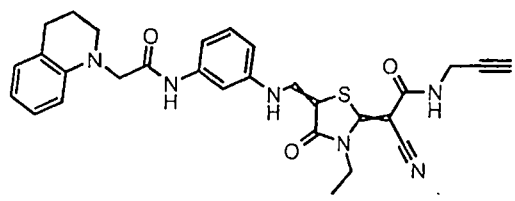
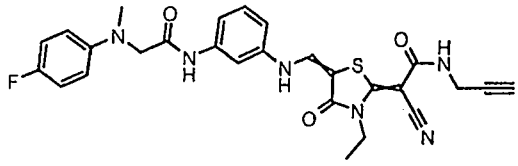
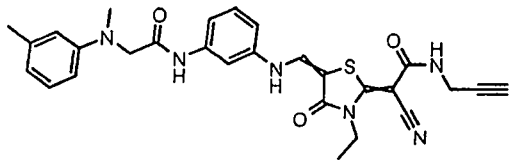
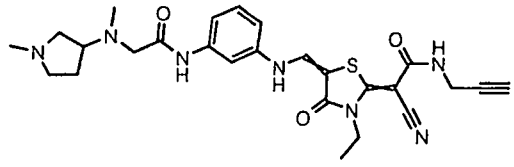
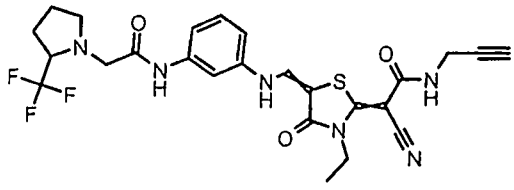
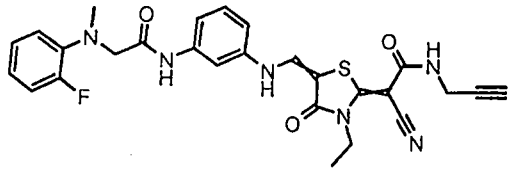
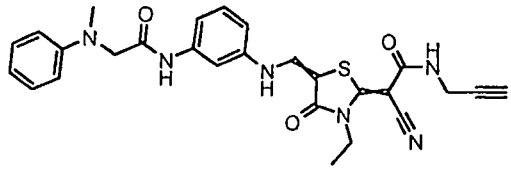
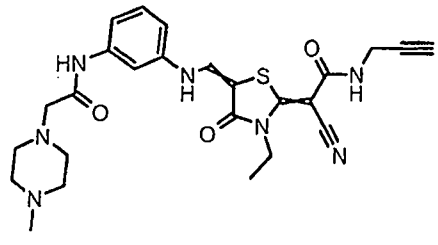
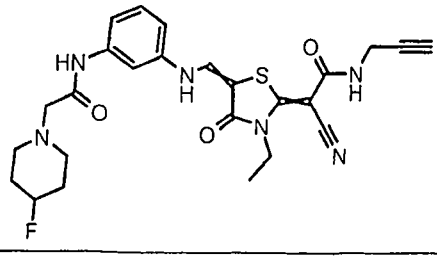
Das Reaktionsgemisch wurde vom Lösungsmittel befreit. Das so erhaltene Rohprodukt wurde per HPLC aufgereinigt. Es wurden 30 mg (37%) des gewünschten Produktes isoliert.

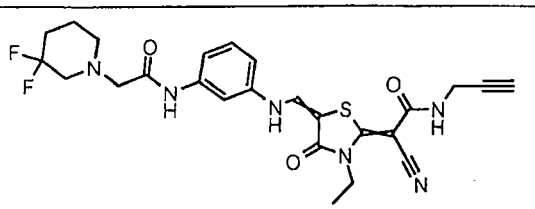
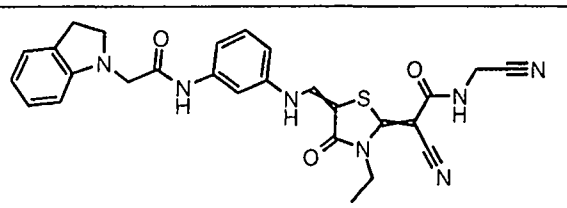
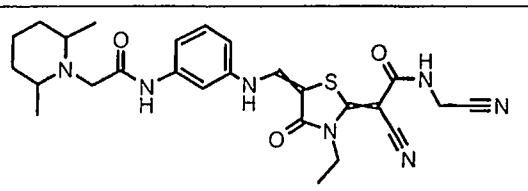
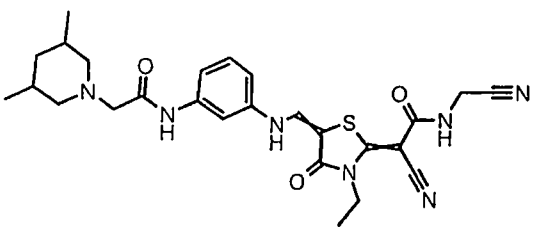
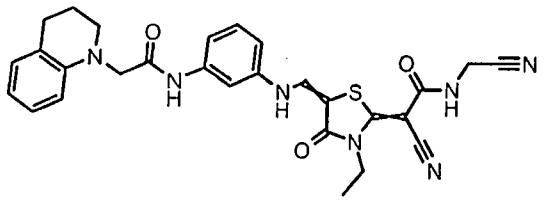
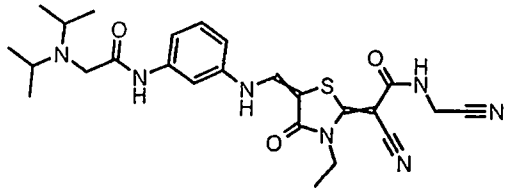
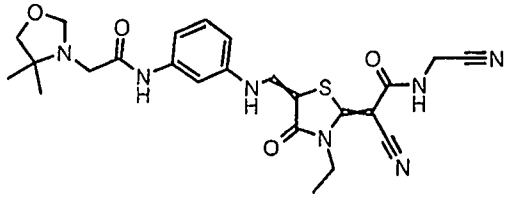
HPLC-MS (analytisch) des gereinigten Produktes
(Detektion: UV = 254 nM; Säule: Purospher STAR RP18e, 125x4mm, 5 µ (Merck KgGa, Darmstadt); Flussmittel: A: H_2O/0.1% TFA, B: CH_3CN/0.1% TFA, Gradient: 5 bis 95% B in 10 min; Flussrate: 1ml/min):
Retentionszeit des Produktes = 9.09 min; MS des Produktes: m/z = 548 ($[M+H]^+$)

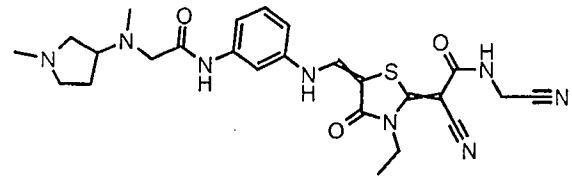
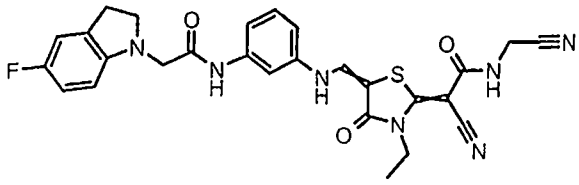
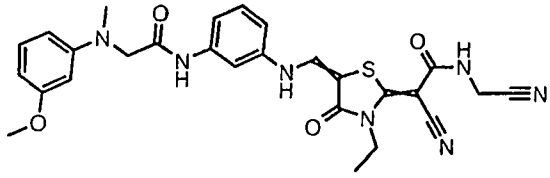
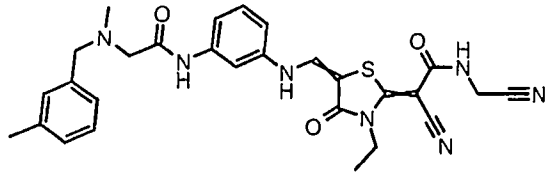
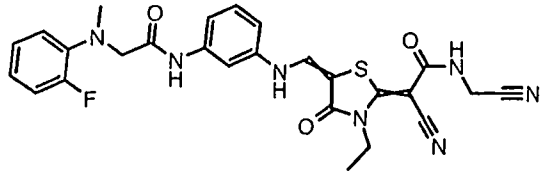
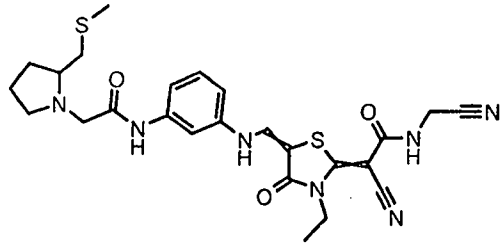
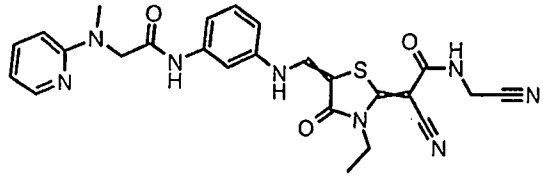
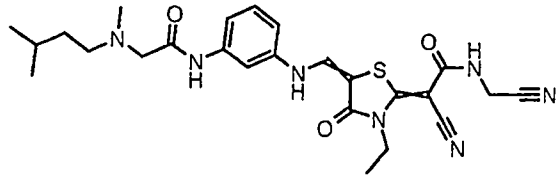
Beispiel Nr.	Struktur	Retentionszeit [min]	MW kalk.	MW gef.	Methode
378		9.7	516	517	PSM 1

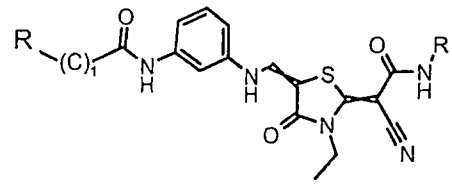
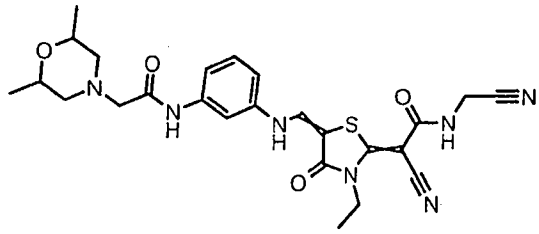
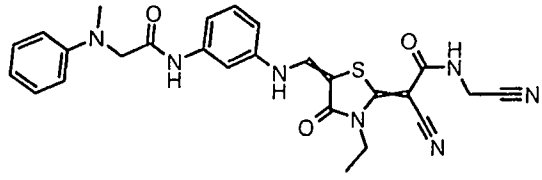
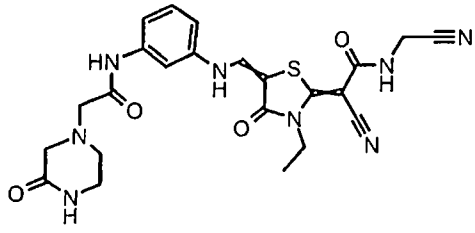
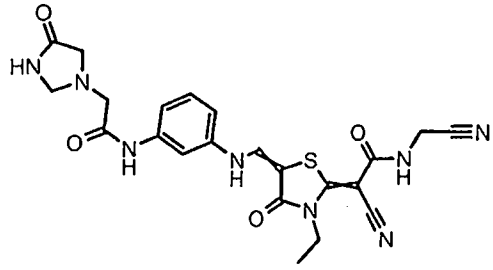
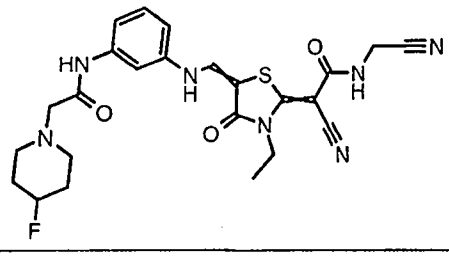
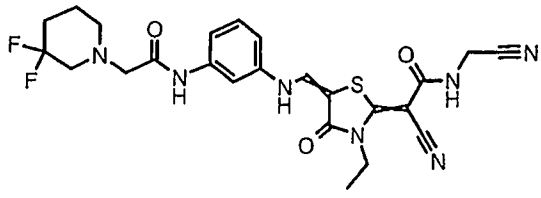
379		7.12	510	511	PSM 1
380		10.15	530	531	PSM 1
381		6.68	498	499	PSM 1
382		9.3	522	523	PSM 1
383		9.68	518	519	PSM 1
384		9.7	534	535	PSM 1
385		9.36	534	535	PSM 1
386		7.33	532	533	PSM 1
387		9.49	522	523	PSM 1

388		9.35	532	533	PSM 1
389		6.42	512	513	PSM 1
390		9.25	504	505	PSM 1
391		5.97	497	498	PSM 1
392		6.37	500	501	PSM 1
393		6.94	518	519	PSM 1
394		9.61	526	527	PSM 1
395		6.87	520	521	PSM 1

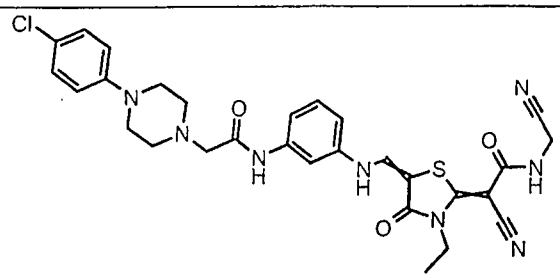
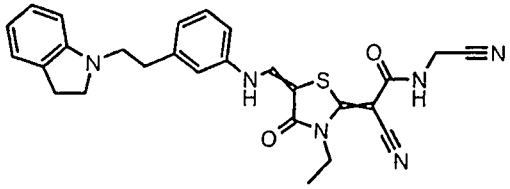
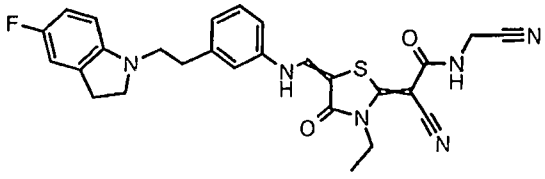
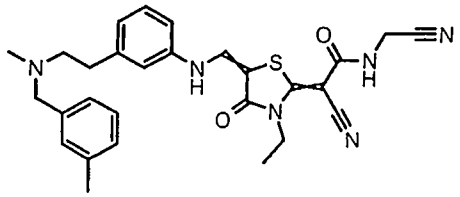
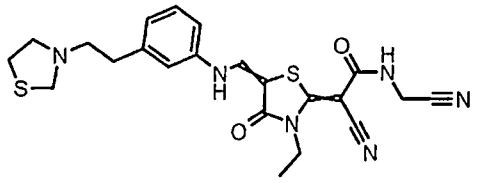
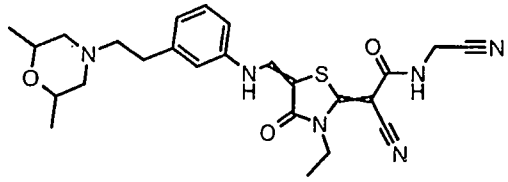
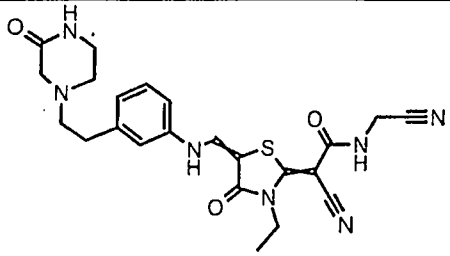
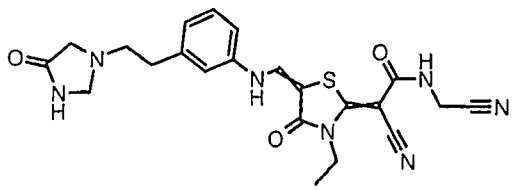
396		9.9	540	541	PSM 1
397		9.33	532	533	PSM 1
398		9.44	528	529	PSM 1
399		5.81	521	522	PSM 1
400		9.42	546	547	PSM 1
401		9.32	532	533	PSM 1
402		9.27	514	515	PSM 1
403		6.04	507	508	PSM 1
404		6.47	510	511	PSM 1

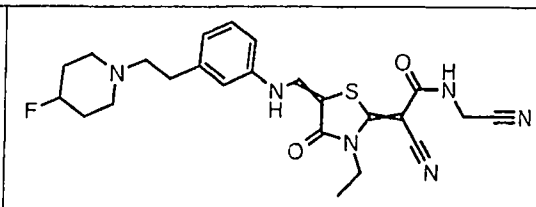
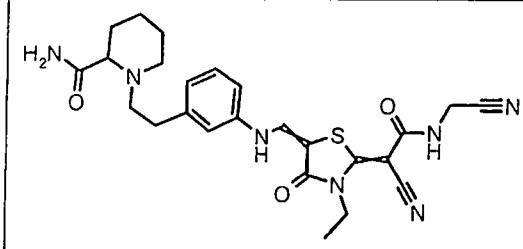
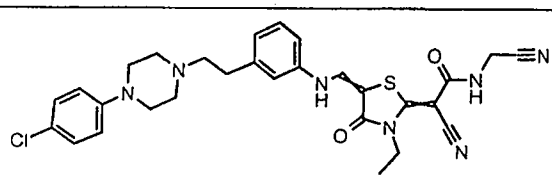
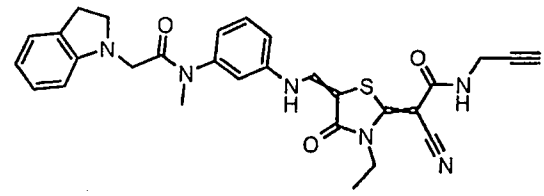
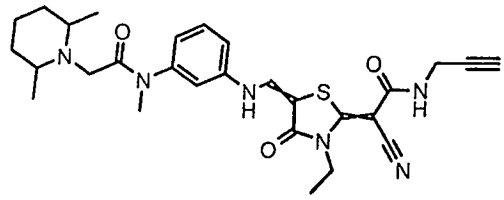
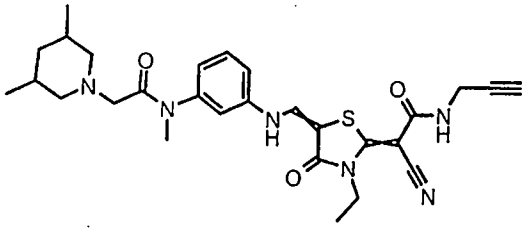
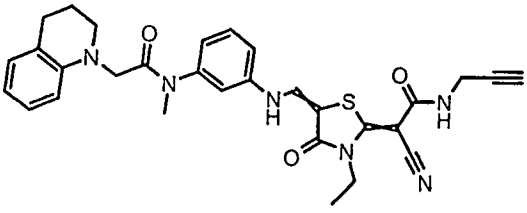
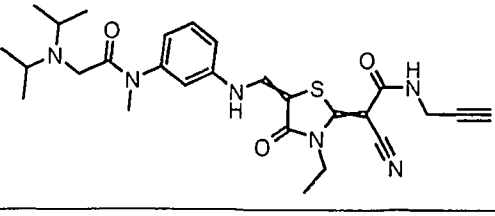
405		6.98	528	529	PSM 1
406		9.32	527	528	PSM 2
407		6.73	521	522	PSM 2
408		6.8	521	522	PSM 2
409		9.65	541	542	PSM 2
410		6.55	509	510	PSM 2
411	**Fehler! Es ist nicht möglich, durch die Bearbeitung von Feldfunktionen Objekte zu erstellen.**	9.0	533	534	PSM 2
412	**Fehler! Es ist nicht möglich, durch die Bearbeitung von Feldfunktionen Objekte zu erstellen.**	9.0	529	530	PSM 2
413		6.01	509	510	PSM 2

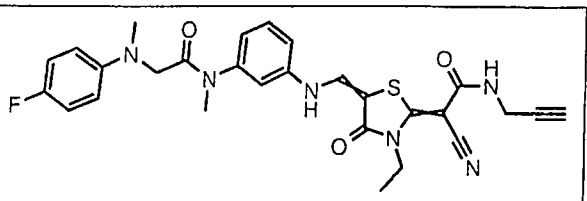
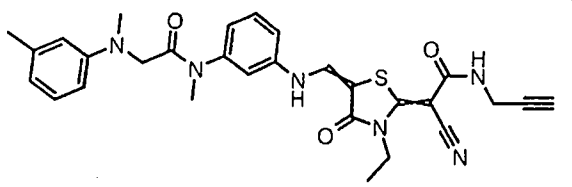
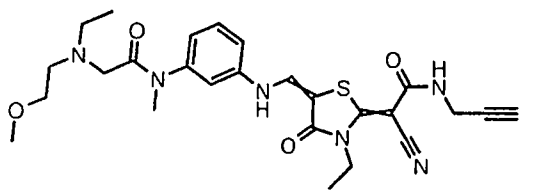
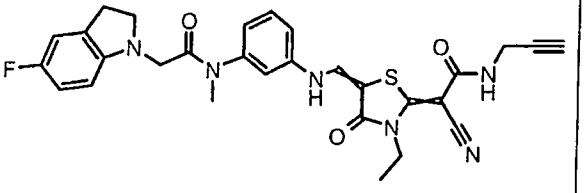
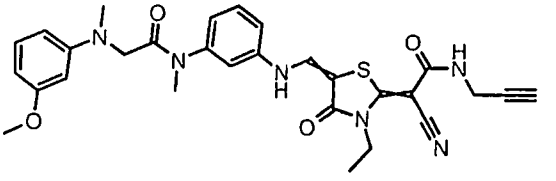
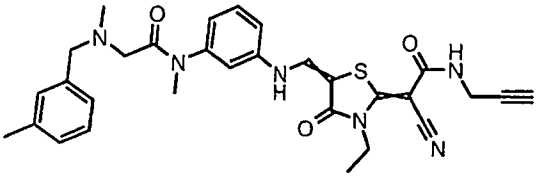
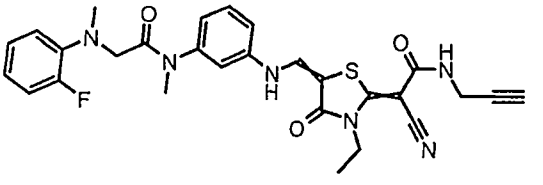
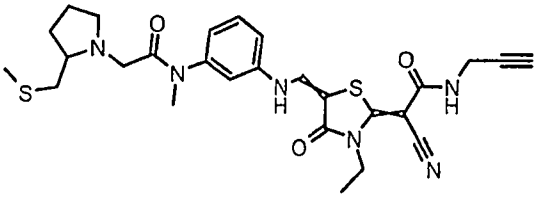
414		5.68	522	523	PSM 2
415		9.2	545	546	PSM 2
416		8.94	545	546	PSM 2
417		7.18	543	544	PSM 2
418		9.09	533	534	PSM 2
419		6.72	539	540	PSM 2
420		6.27	516	517	PSM 2
421		6.95	509	510	PSM 2

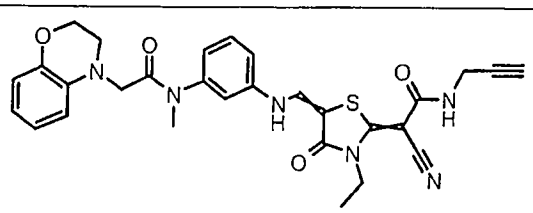
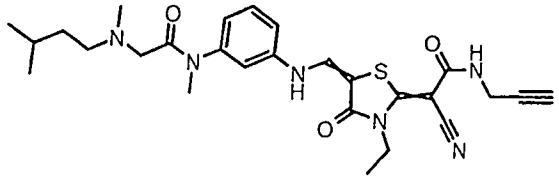
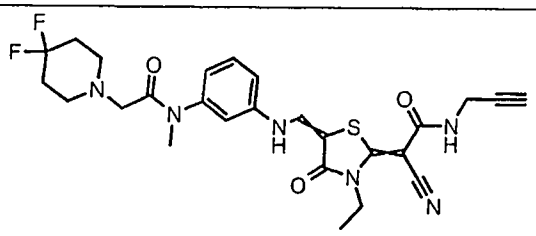
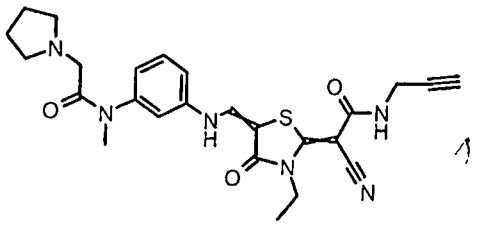
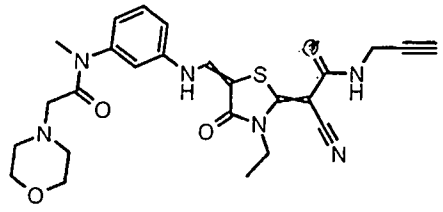
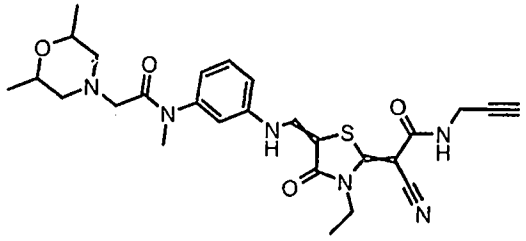
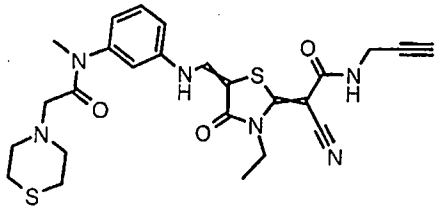
422		6.48	497	498	PSM 2
423		6.4	523	524	PSM 2
424		8.8	515	516	PSM 2
425		5.92	508	509	PSM 2
426		5.92	494	495	PSM 2
427		6.37	511	512	PSM 2
428		6.66	529	530	PSM 2

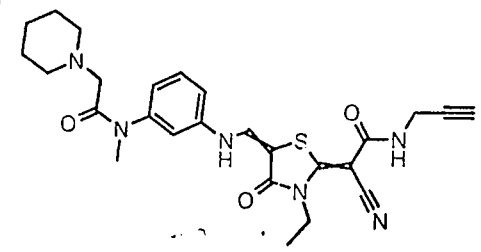
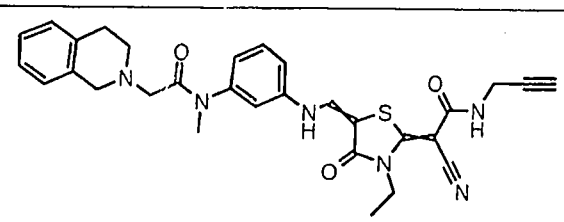
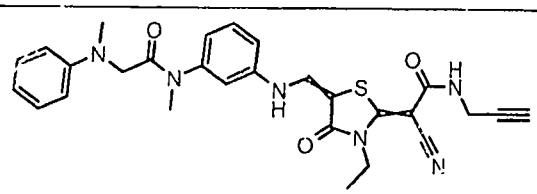
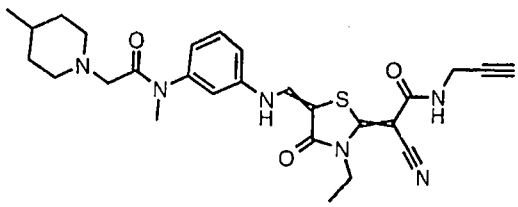
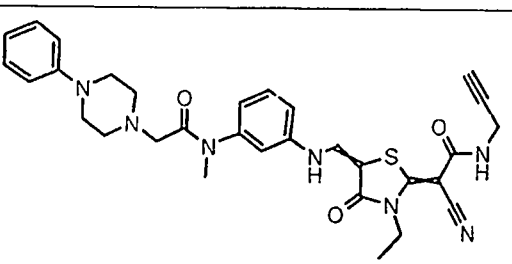
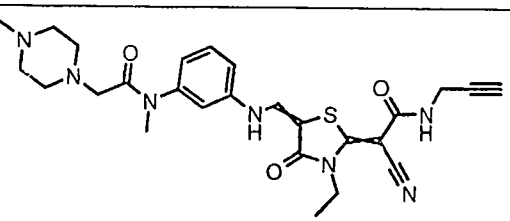
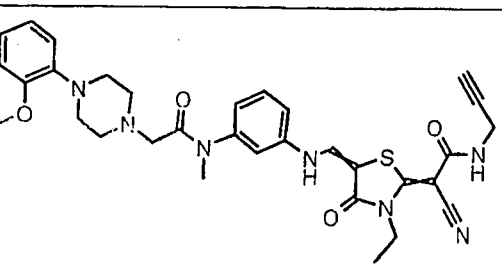
420

429		0.0	604	605	PSM 2
430		8.44	498	499	PSM 1
431		8.89	516	517	PSM 1
432		7.28	514	515	PSM 1
433		6.37	468	469	PSM 1
434		6.45	494	495	PSM 1
435		5.75	479	480	PSM 1
436		5.92	465	466	PSM 1

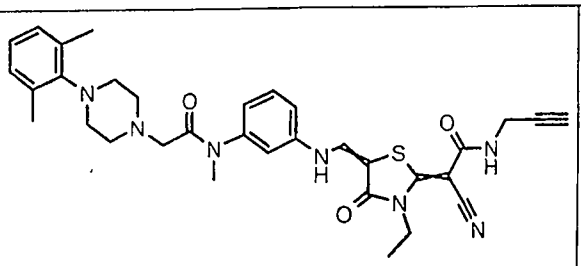
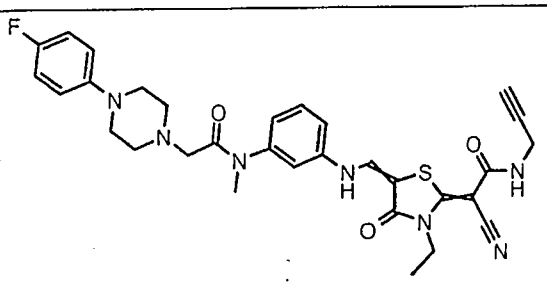
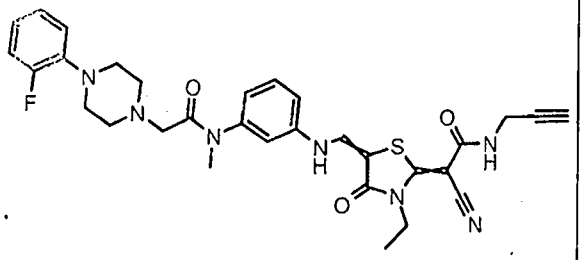
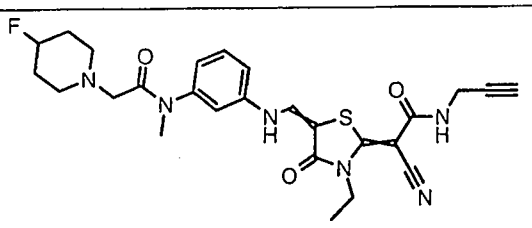
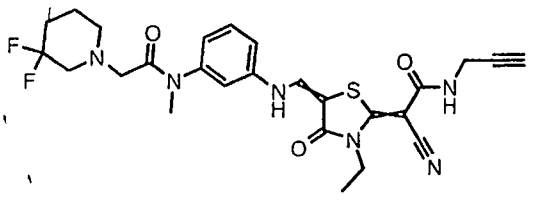
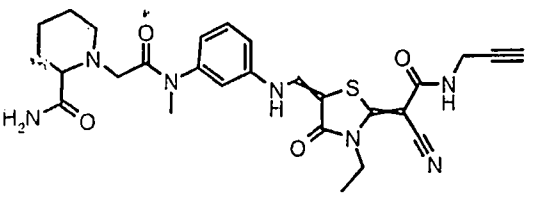
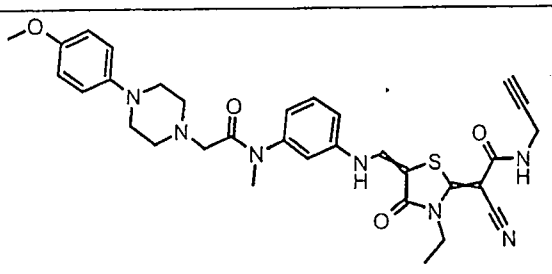
437		6.52	482	483	PSM 1
438		5.97	507	508	PSM 1
439		7.72	575	576	PSM 1
440		8.77	540	541	PSM 2
441		7.02	534	535	PSM 2
442		7.12	534	535	PSM 2
443		9.7	554	555	PSM 2
444		7.44	522	523	PSM 2

445		8.82	546	547	PSM 2
446		8.64	542	543	PSM 2
447		6.75	524	525	PSM 2
448		8.9	558	559	PSM 2
449		7.94	558	559	PSM 2
450		7.27	556	557	PSM 2
451		9.2	546	547	PSM 2
452		6.89	552	553	PSM 2

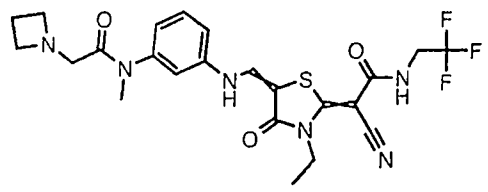
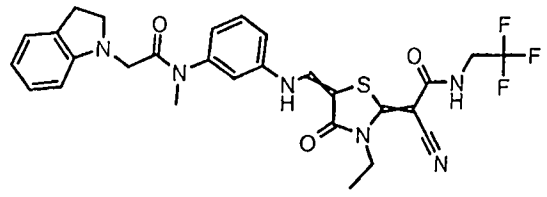
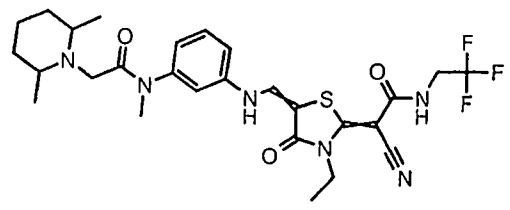
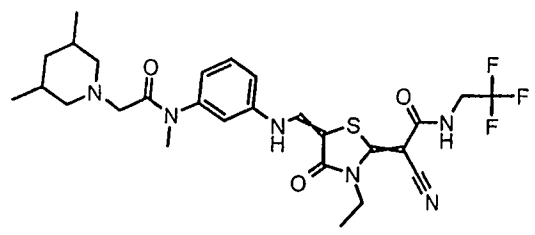
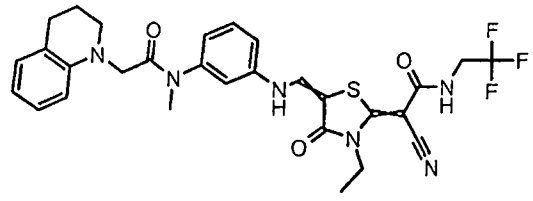
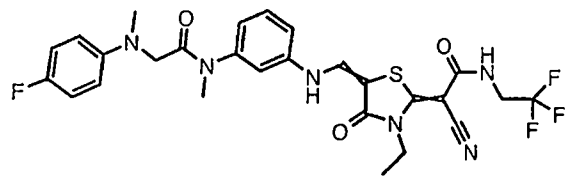
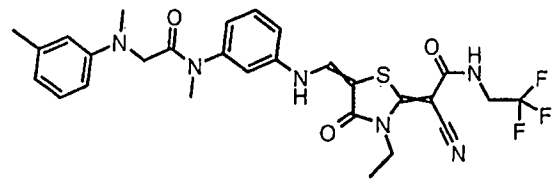
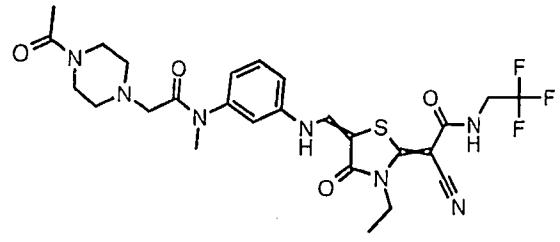
453		9.22	556	557	PSM 2
454		7.1	522	523	PSM 2
455		6.83	542	543	PSM 2
456		6.53	492	493	PSM 2
457		6.24	508	509	PSM 2
458		6.67	536	537	PSM 2
459		6.59	524	525	PSM 2

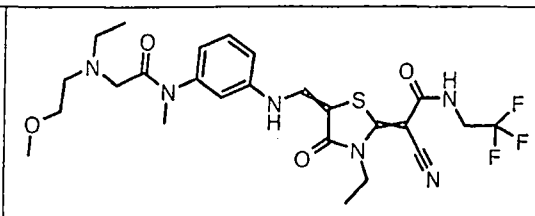
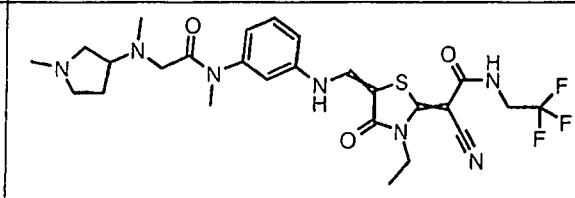
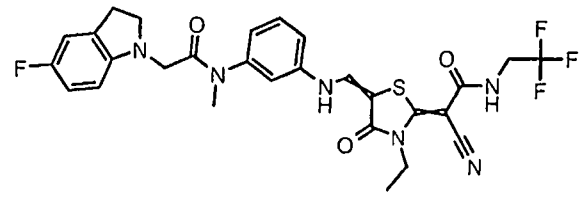
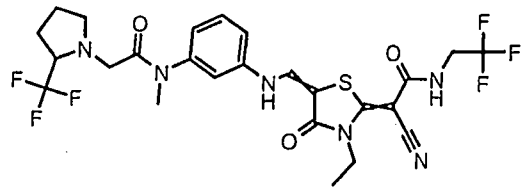
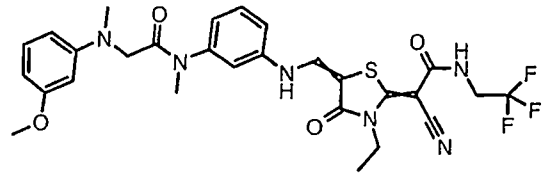
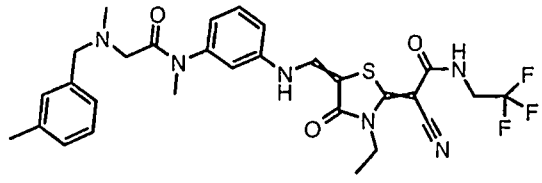
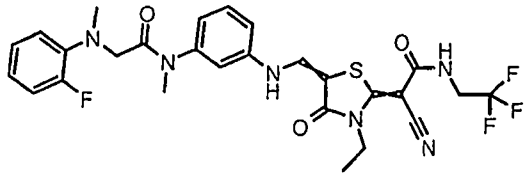
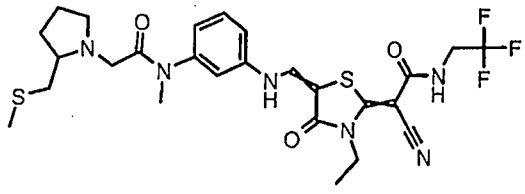
460		6.65	506	507	PSM 2
461		7.05	554	555	PSM 2
462		8.62	528	529	PSM 2
463		6.84	520	521	PSM 2
464		7.43	583	584	PSM 2
465		5.74	521	522	PSM 2
466		7.33	613	614	PSM 2

426

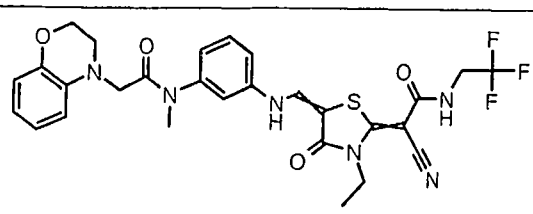
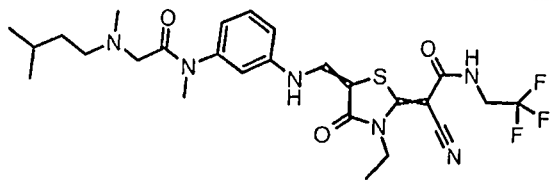
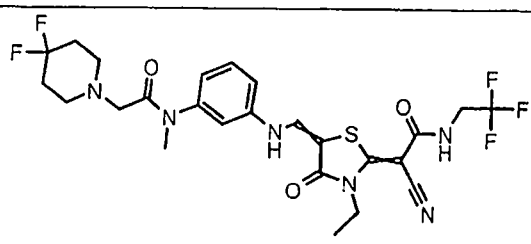
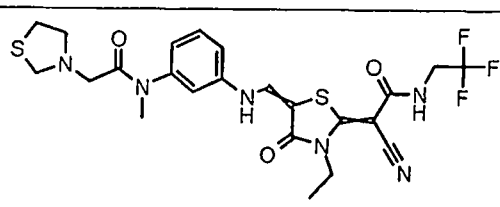
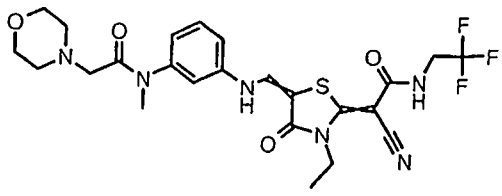
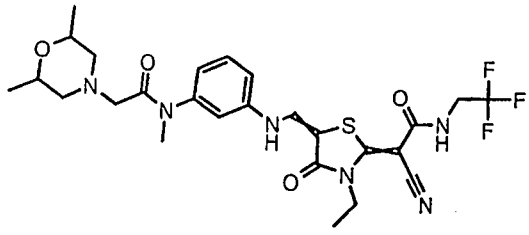
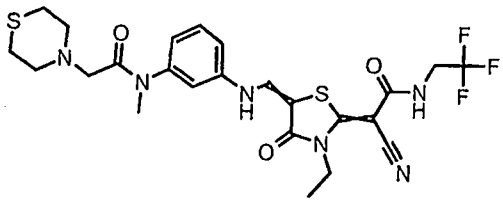
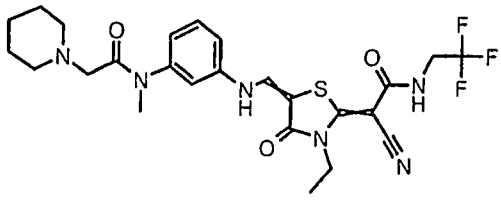
467		7.96	611	612	PSM 2
468		7.5	601	602	PSM 2
469		7.49	601	602	PSM 2
470		6.53	524	525	PSM 2
471		6.77	542	543	PSM 2
472		6.29	549	550	PSM 2
473		7.24	613	614	PSM 2

427

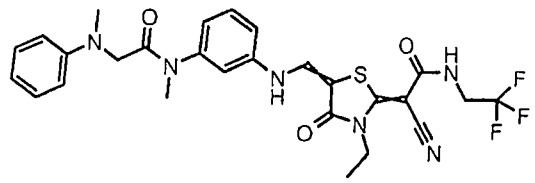
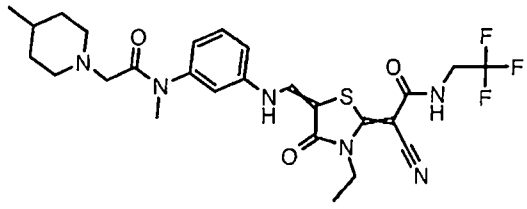
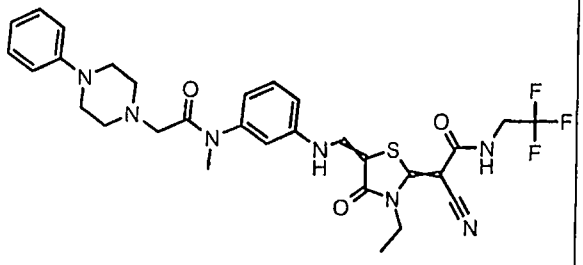
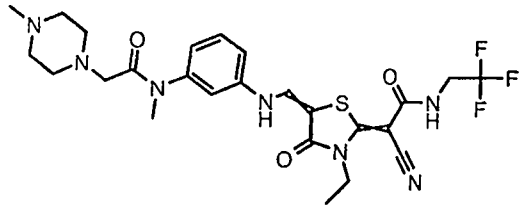
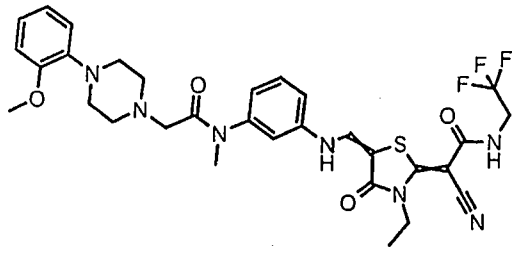
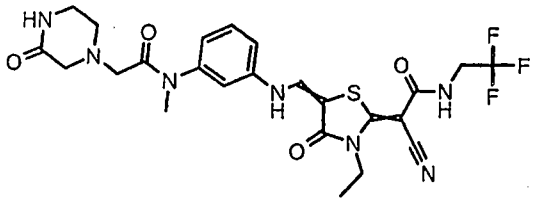
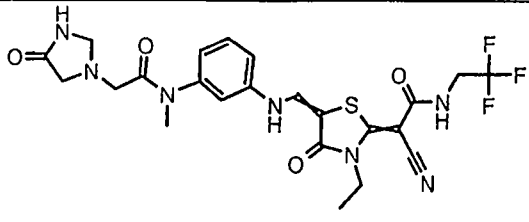
474		6.77	522	523	PSM 2
475		9.37	584	585	PSM 2
476		7.43	578	579	PSM 2
477		7.49	578	579	PSM 2
478		10.2	598	599	PSM 2
479		9.32	590	591	PSM 2
480		9.13	586	587	PSM 2
481		6.44	593	594	PSM 2

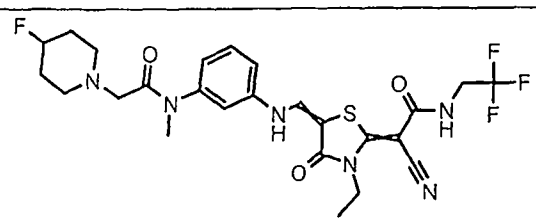
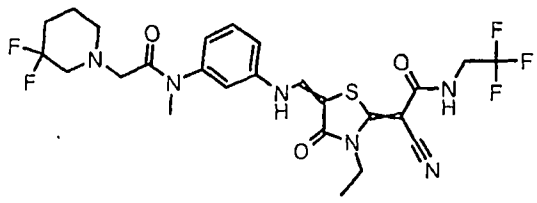
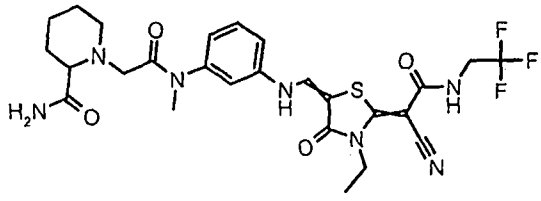
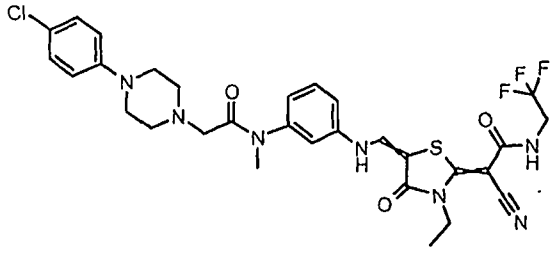
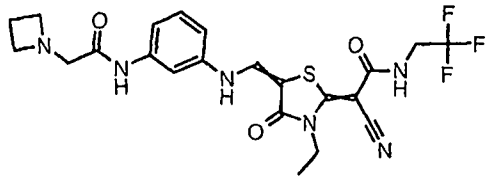
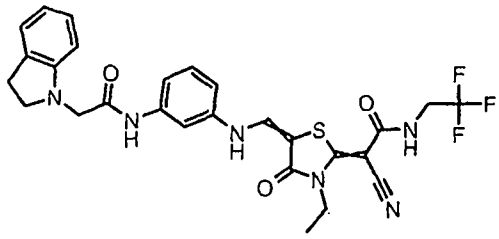
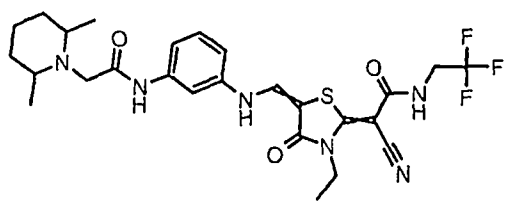
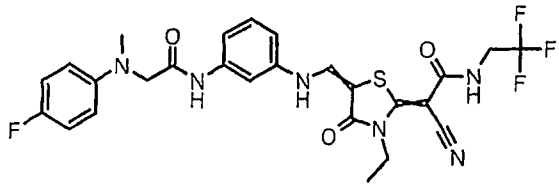
482		7.1	568	569	PSM 2
483		6.05	579	580	PSM 2
484		9.5	602	603	PSM 2
485		9.12	604	605	PSM 2
486		9.32	602	603	PSM 2
487		7.66	600	601	PSM 2
488		9.72	590	591	PSM 2
489		7.28	596	597	PSM 2

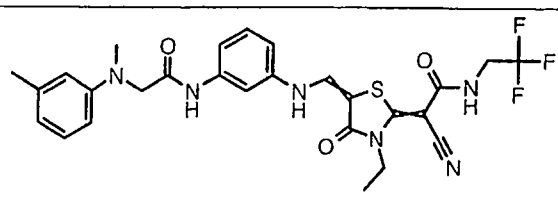
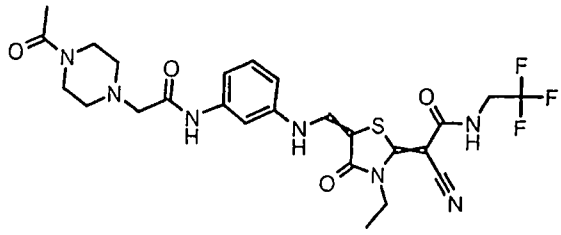
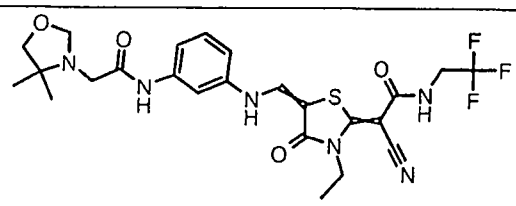
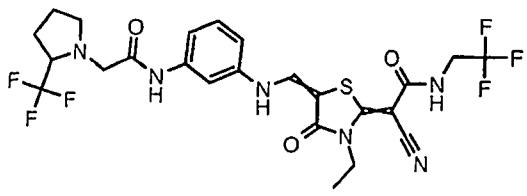
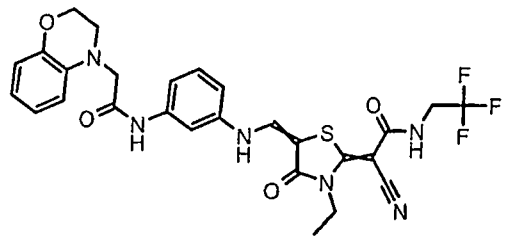
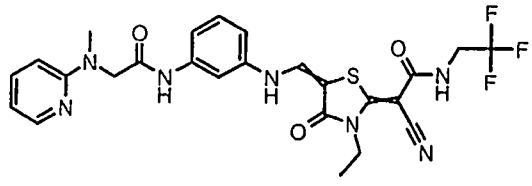
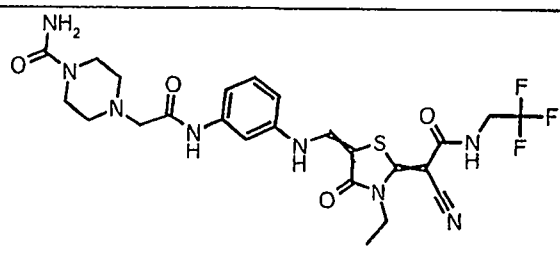
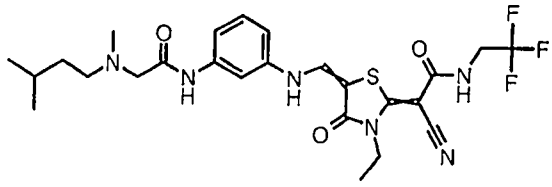
029

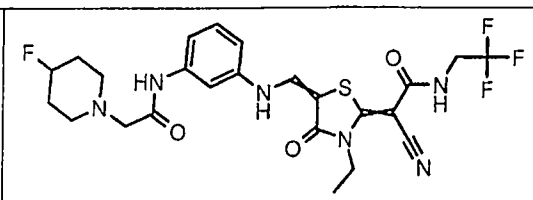
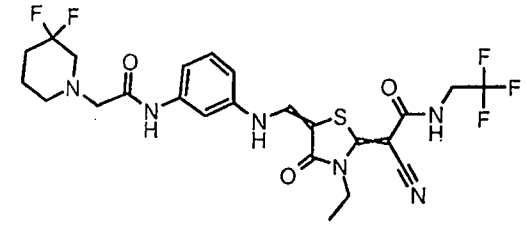
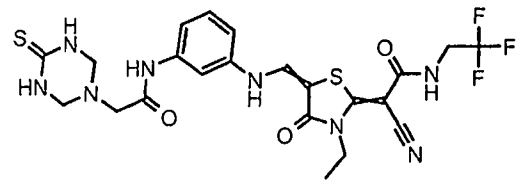
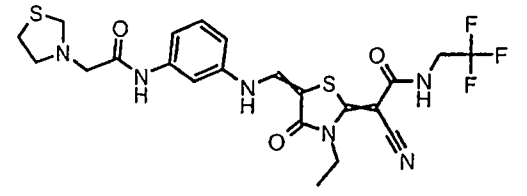
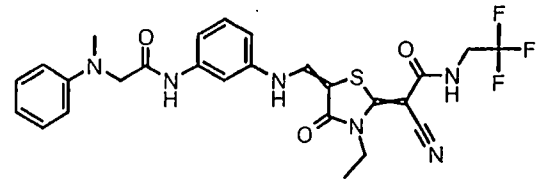
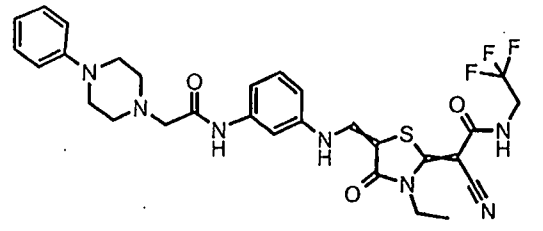
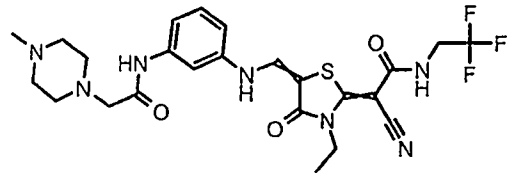
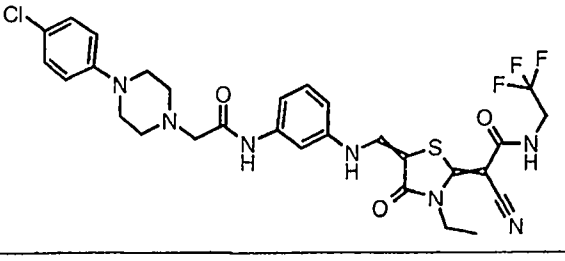
490		9.71	600	601	PSM 2
491		7.49	566	567	PSM 2
492		7.25	586	587	PSM 2
493		6.92	554	555	PSM 2
494		6.65	552	553	PSM 2
495		7.08	580	581	PSM 2
496		7.02	568	569	PSM 2
497		7.06	550	551	PSM 2

1230

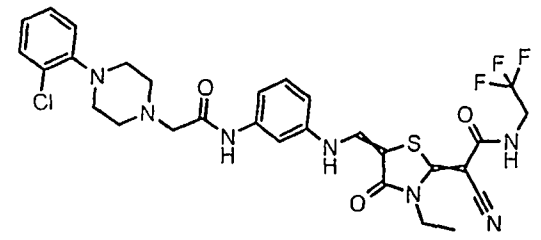
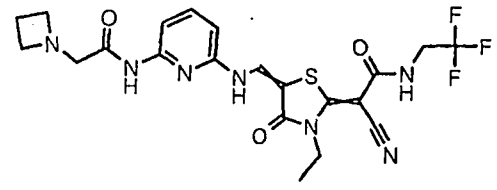
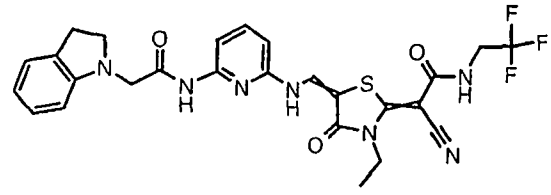
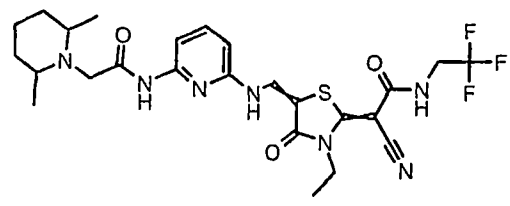
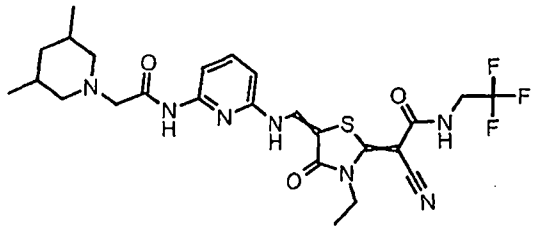
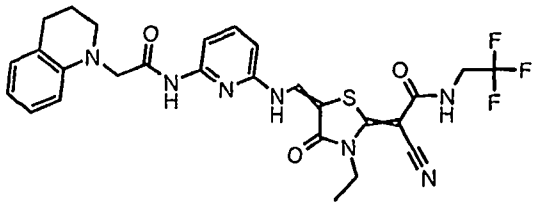
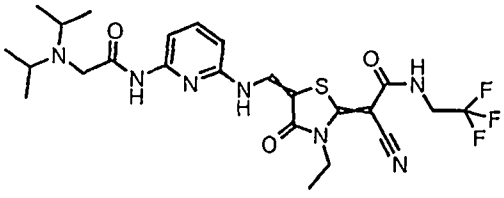
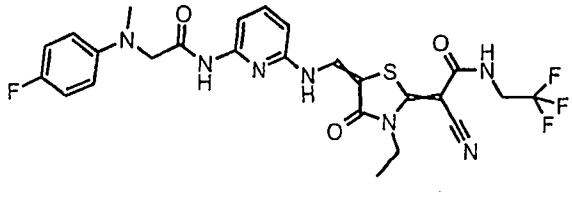
498		9.12	572	573	PSM 2
499		7.26	564	565	PSM 2
500		7.77	627	628	PSM 2
501		6.09	565	566	PSM 2
502		7.74	657	658	PSM 2
503		6.45	565	566	PSM 2
504		6.51	551	552	PSM 2

505		7.18	568	569	PSM 2
506		7.07	586	587	PSM 2
507		6.74	593	594	PSM 2
508		8.04	661	662	PSM 2
509		6.51	508	509	PSM 2
510		9.89	570	571	PSM 2
511		7.09	564	565	PSM 2
512		9.6	576	577	PSM 2

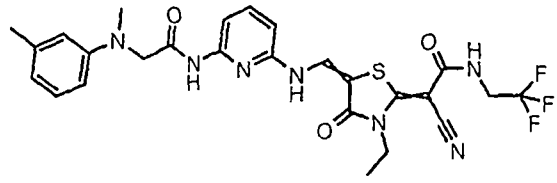
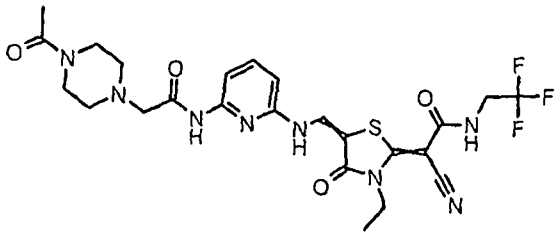
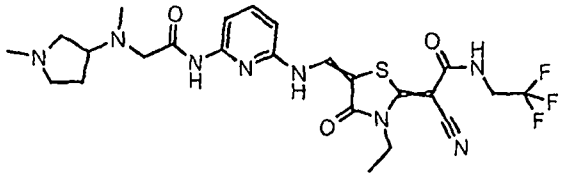
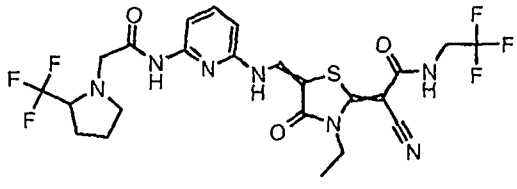
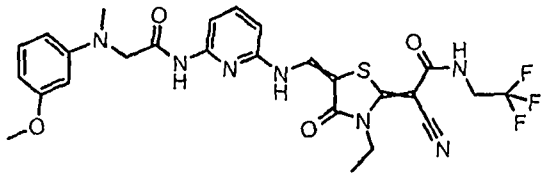
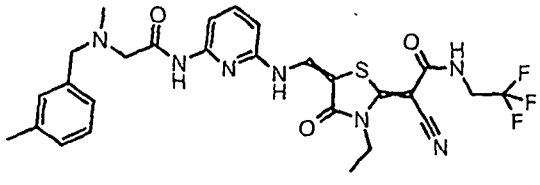
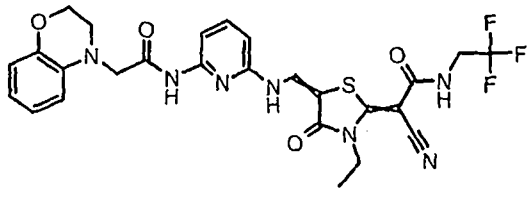
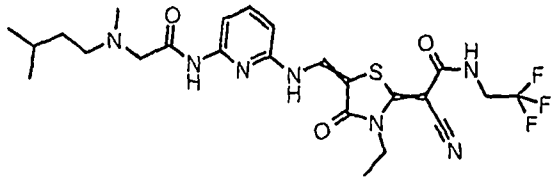
513		9.97	572	573	PSM 2
514		9.94	579	580	PSM 2
515		5.96	552	553	PSM 2
516		9.69	590	591	PSM 2
517		7.21	586	587	PSM 2
518		7.18	559	560	PSM 2
519		6.63	580	581	PSM 2
520		6.43	552	553	PSM 2

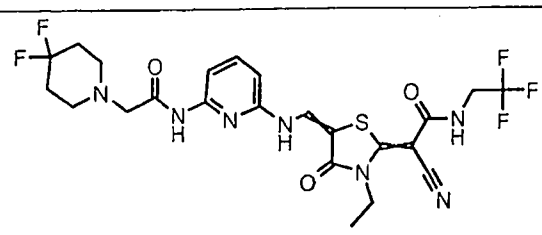
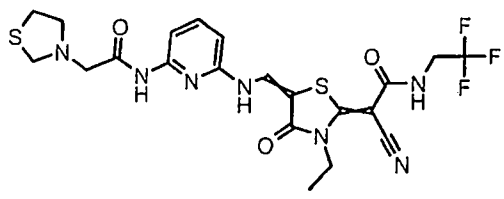
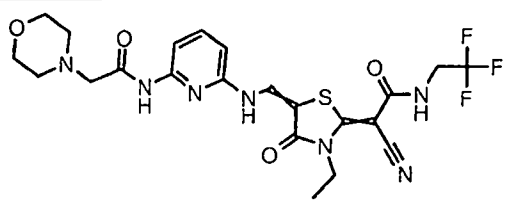
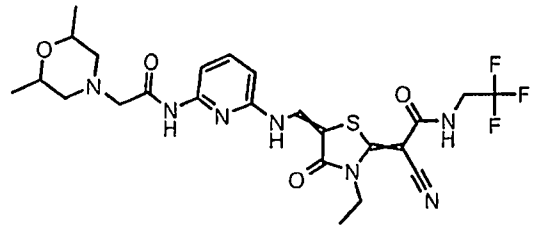
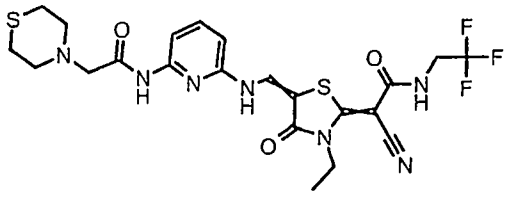
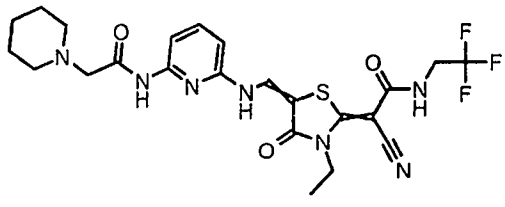
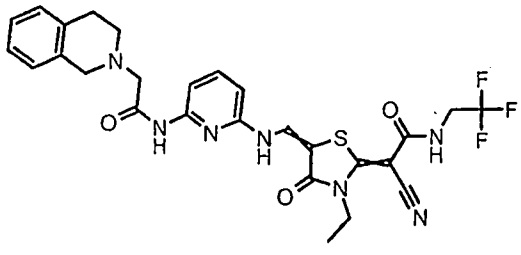
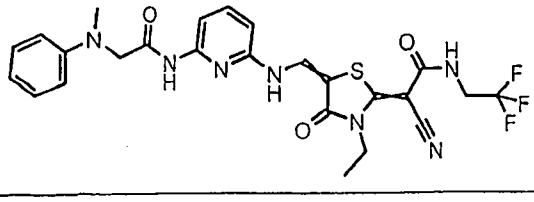
521		6.86	554	555	PSM 2
522		6.89	572	573	PSM 2
523		9.61	568	569	PSM 2
524		6.95	540	541	PSM 2
525		6.31	558	559	PSM 2
526		6.86	613	614	PSM 2
527		7.33	551	552	PSM 2
528		6.48	647	648	PSM 2

1234

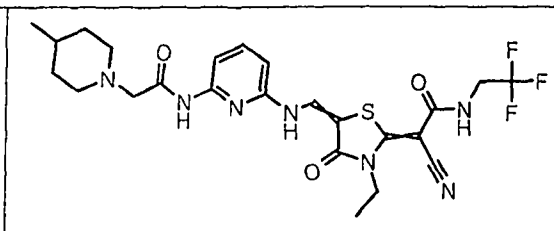
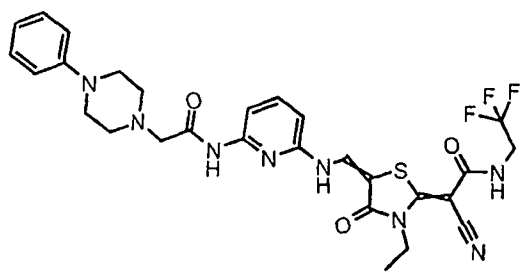
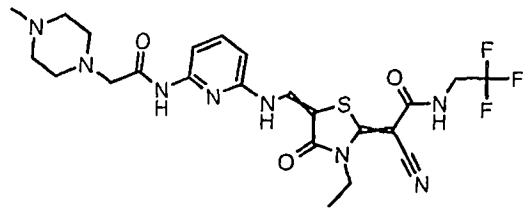
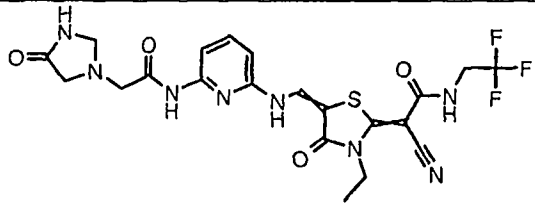
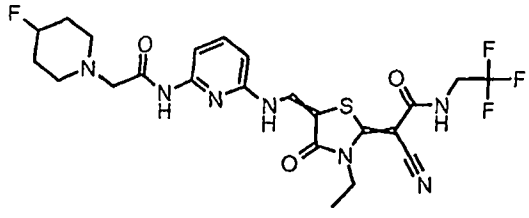
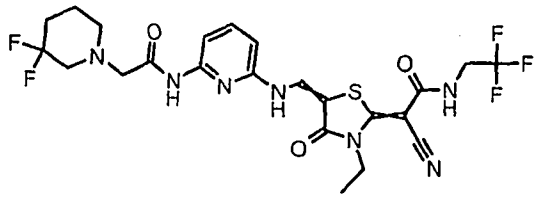
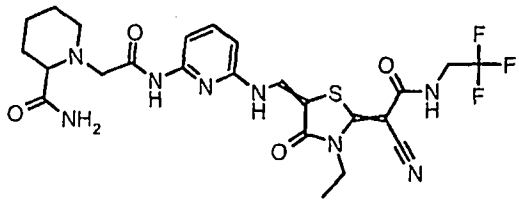
529		7.89	647	648	PSM 2
530		0.0	509	510	PSM 2
531		10.48	571	572	PSM 2
532		7.47	565	566	PSM 2
533		7.74	565	566	PSM 2
534		10.63	585	586	PSM 2
535		7.21	553	554	PSM 2
536		10.44	577	578	PSM 2

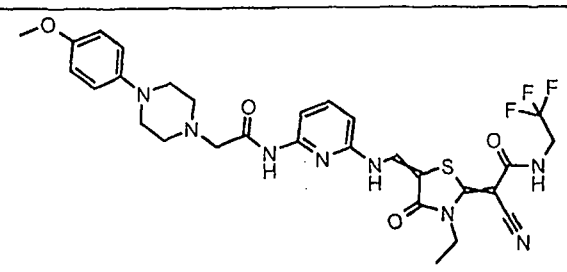
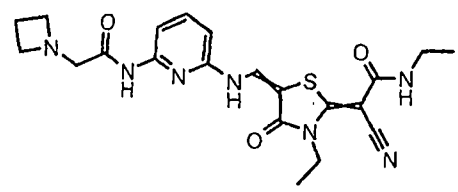
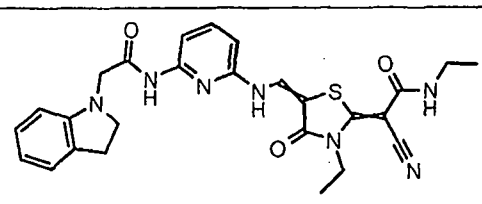
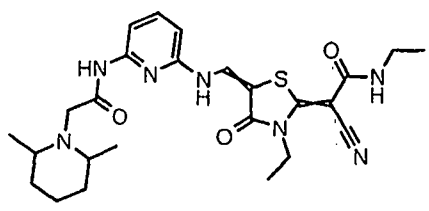
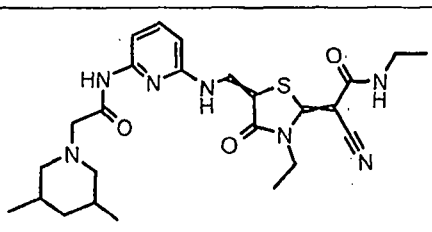
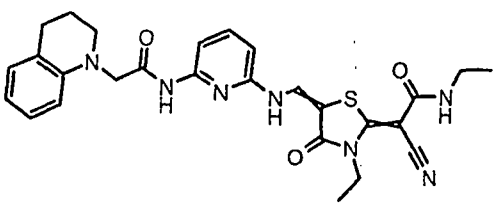
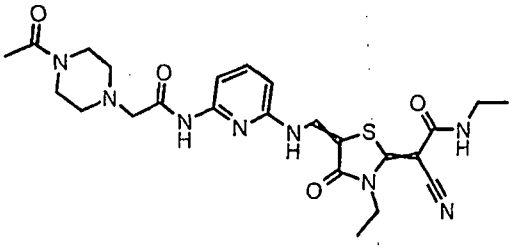
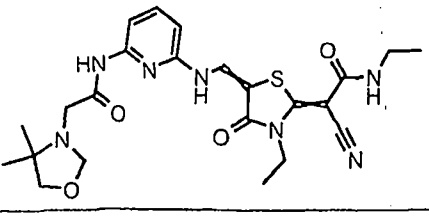
435

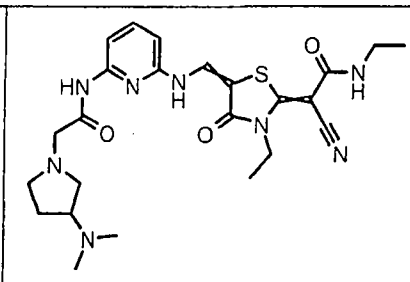
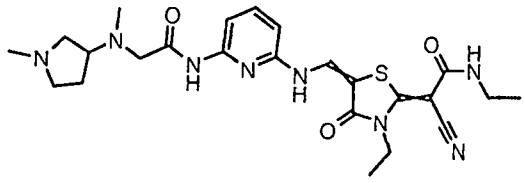
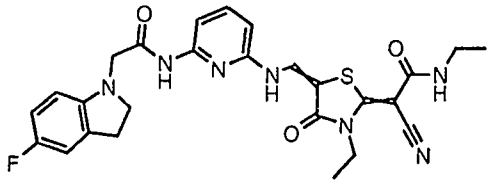
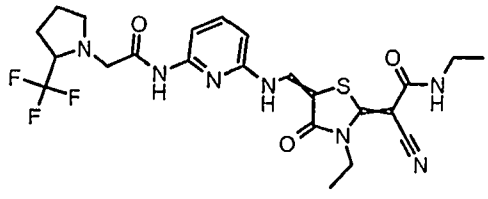
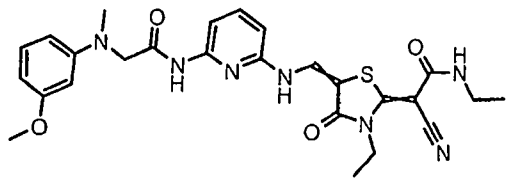
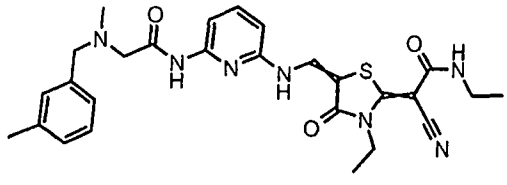
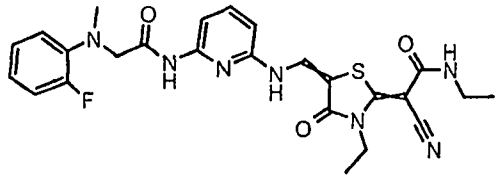
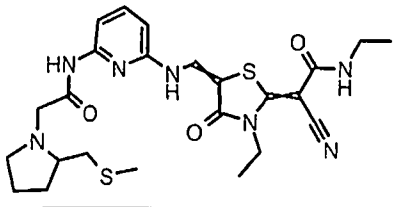
537		10.86	573	574	PSM 2
538		6.5	580	581	PSM 2
539		6.14	566	567	PSM 2
540		10.05	591	592	PSM 2
541		10.31	589	590	PSM 2
542		7.79	587	588	PSM 2
543		10.04	587	588	PSM 2
544		7.61	553	554	PSM 2

545		7.18	573	574	PSM 2
546		7.26	541	542	PSM 2
547		6.74	539	540	PSM 2
548		7.06	567	568	PSM 2
549		6.93	555	556	PSM 2
550		7.01	537	538	PSM 2
551		7.61	585	586	PSM 2
552		9.95	559	560	PSM 2

437

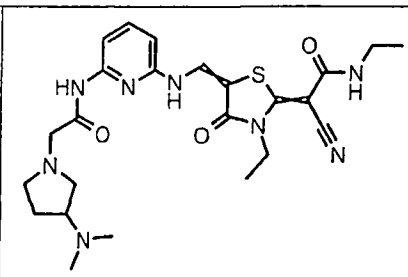
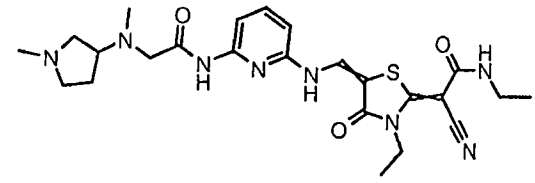
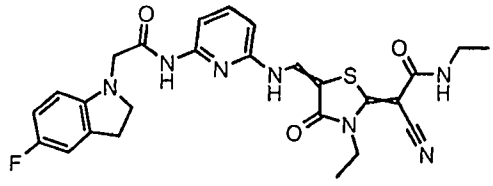
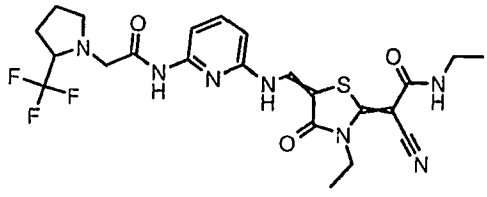
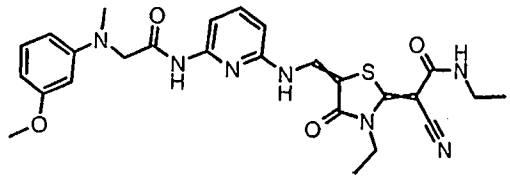
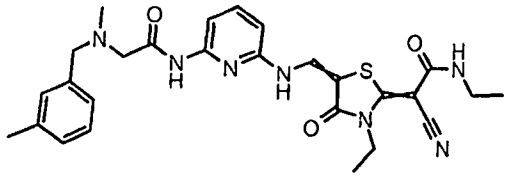
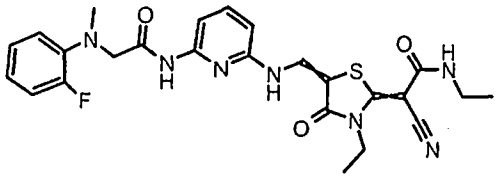
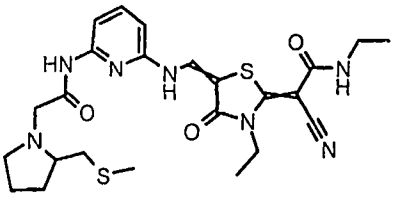
553		7.23	551	552	PSM 2
554		0.0	614	615	PSM 2
555		6.54	552	553	PSM 2
556		6.67	538	539	PSM 2
557		7.09	555	556	PSM 2
558		7.48	573	574	PSM 2
559		6.65	580	581	PSM 2

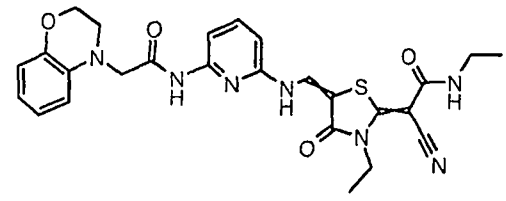
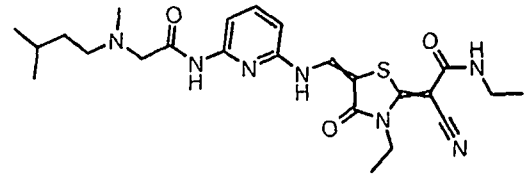
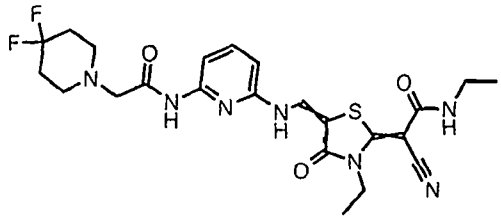
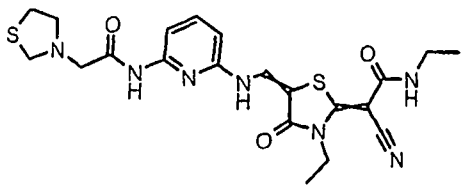
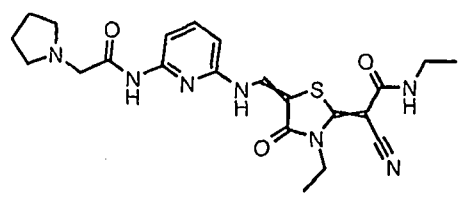
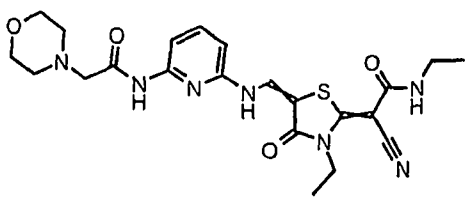
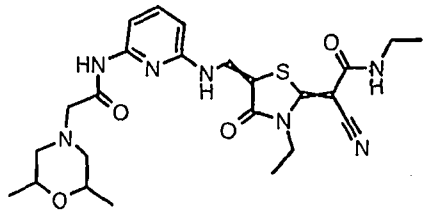
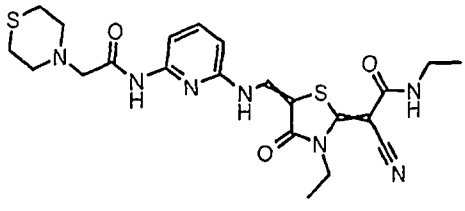
560		7.76	644	645	PSM 2
561		6.28	455	456	PSM 2
562		10.01	517	518	PSM 2
563		3.37	511	512	PSM 2
564		7.24	511	512	PSM 2
565		10.38	531	532	PSM 2
566		6.01	526	527	PSM 2
567		6.32	499	500	PSM 2

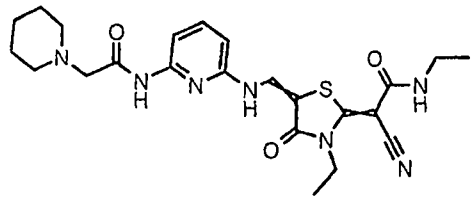
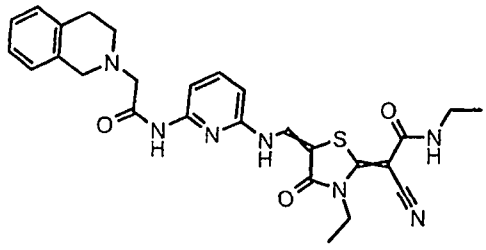
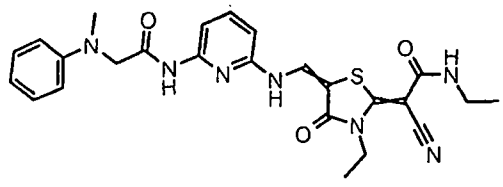
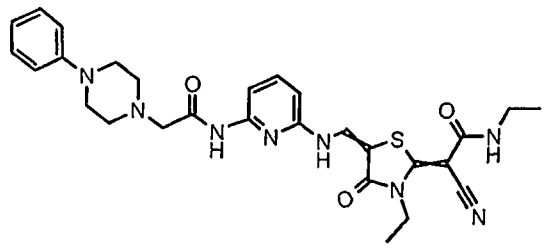
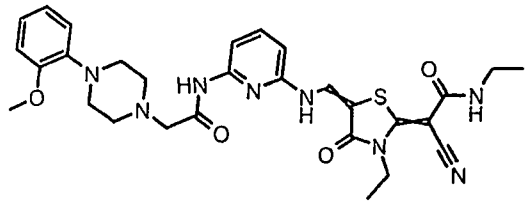
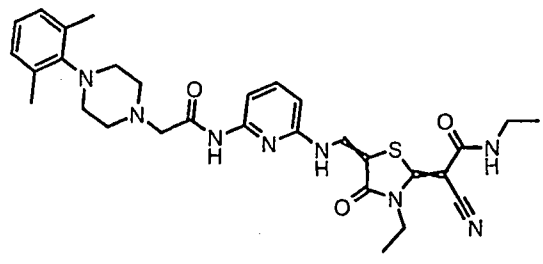
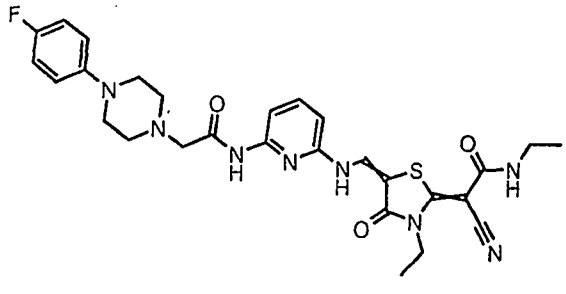
568		5.68	512	513	PSM 2
569		5.66	512	513	PSM 2
570		9.96	535	536	PSM 2
571		9.92	537	538	PSM 2
572		9.58	535	536	PSM 2
573		7.36	533	534	PSM 2
574		10.06	523	524	PSM 2
575		7.04	529	530	PSM 2

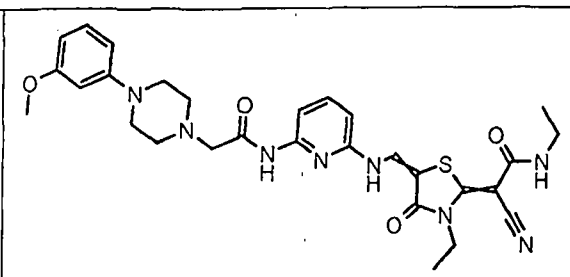
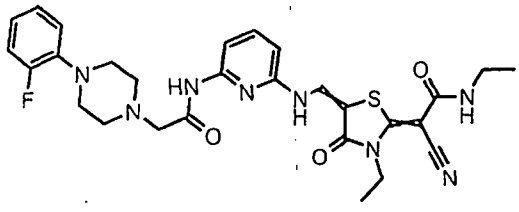
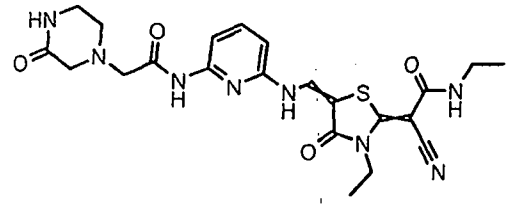
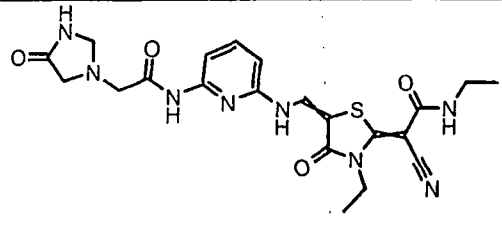
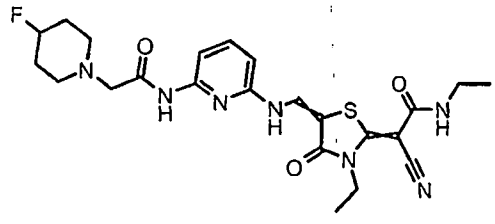
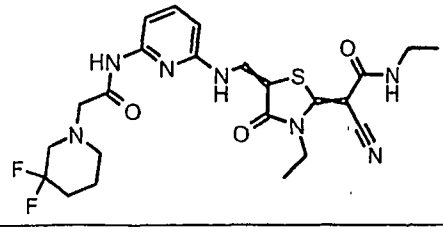
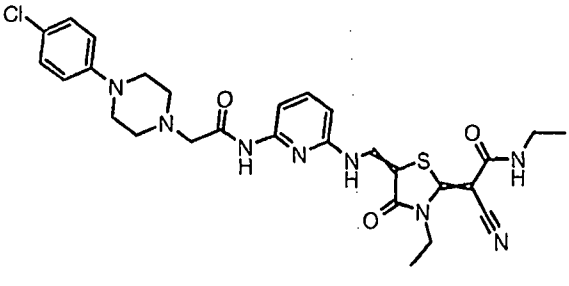
1134

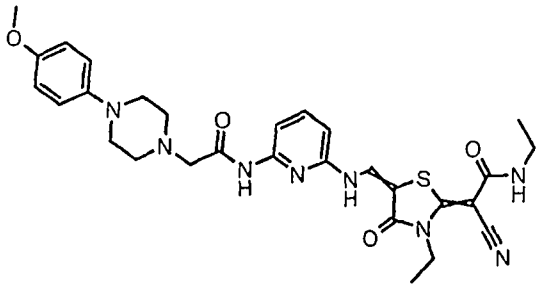
2490

568		5.68	512	513	PSM 2
569		5.66	512	513	PSM 2
570		9.96	535	536	PSM 2
571		9.92	537	538	PSM 2
572		9.58	535	536	PSM 2
573		7.36	533	534	PSM 2
574		10.06	523	524	PSM 2
575		7.04	529	530	PSM 2

576		9.64	533	534	PSM 2
577		7.22	499	500	PSM 2
578		6.88	519	520	PSM 2
579		6.71	487	488	PSM 2
580		6.33	469	470	PSM 2
581		6.22	485	486	PSM 2
582		6.69	513	514	PSM 2
583		6.56	501	502	PSM 2

584		6.48	483	484	PSM 2
585		7.19	531	532	PSM 2
586		9.81	505	506	PSM 2
587		7.33	560	561	PSM 2
588		7.41	590	591	PSM 2
589		8.03	588	589	PSM 2
590		7.43	578	579	PSM 2

591		7.46	590	591	PSM 2
592		7.57	578	579	PSM 2
593		6.0	498	499	PSM 2
594		6.1	484	485	PSM 2
595		6.57	501	502	PSM 2
596		7.07	519	520	PSM 2
597		7.8	594	595	PSM 2

598		7.26	590	591	PSM 2

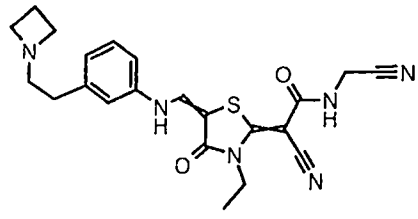
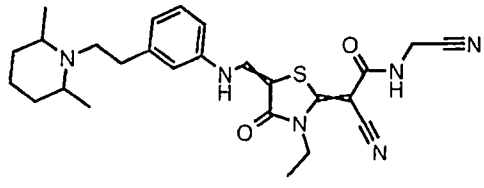
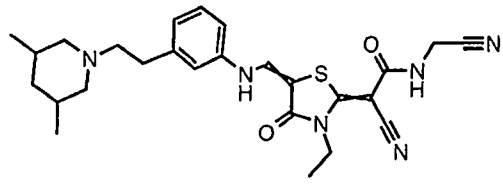
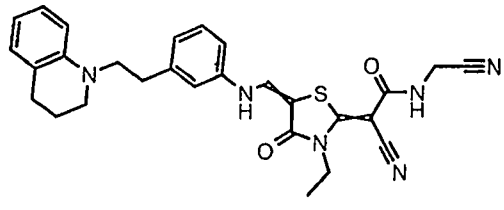
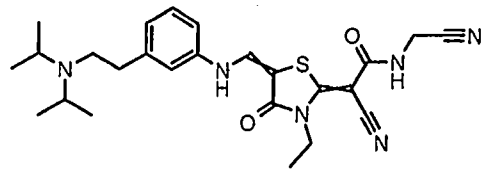
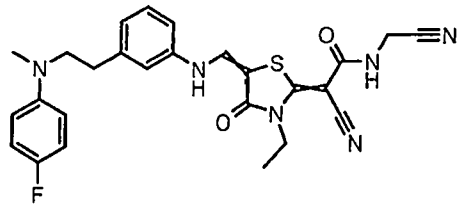
0494

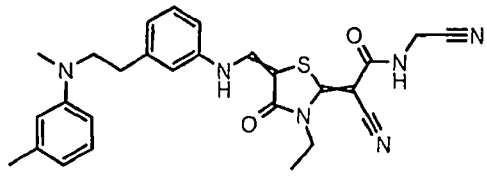
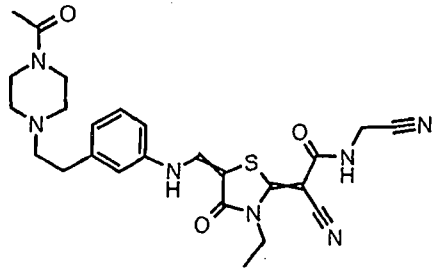
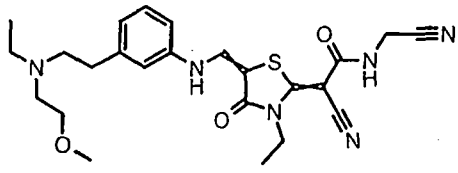
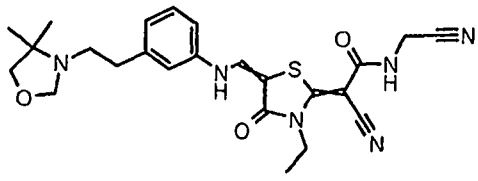
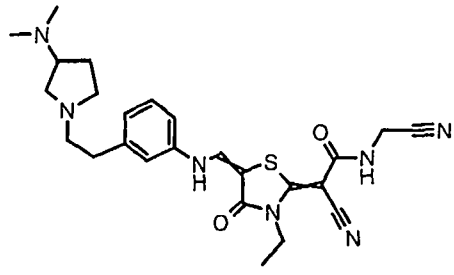
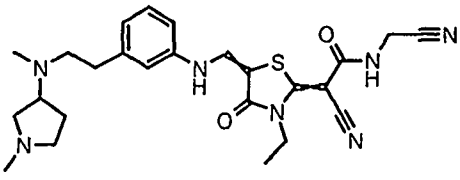
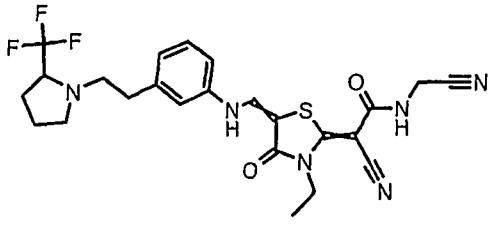
6. Weitere Amide

945

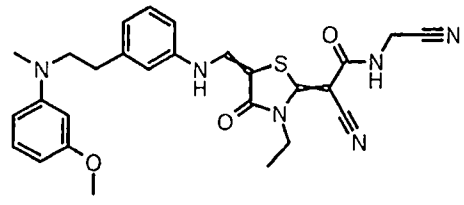
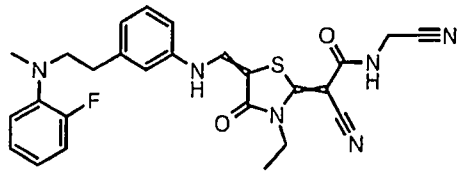
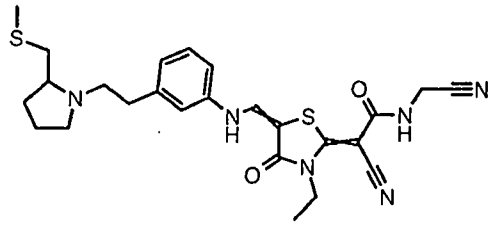
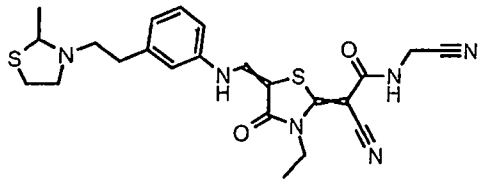
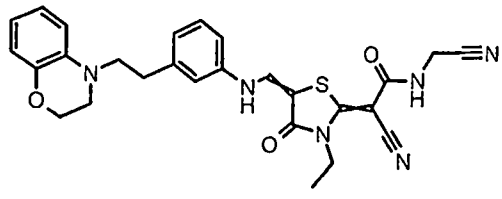
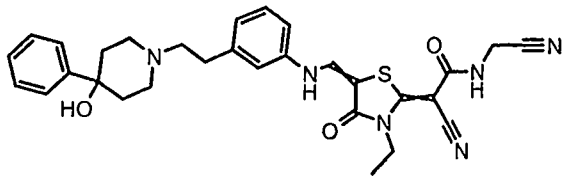
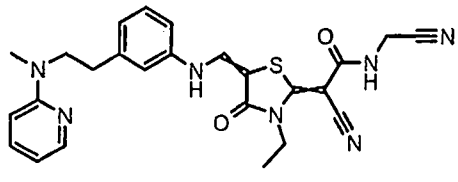
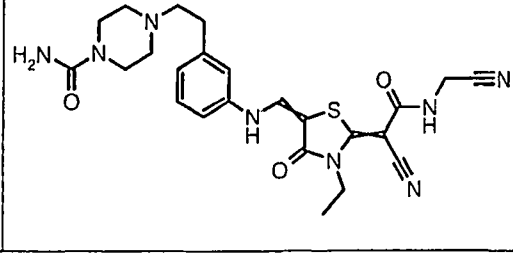
In analoger Weise können die folgenden Verbindungen hergestellt werden:

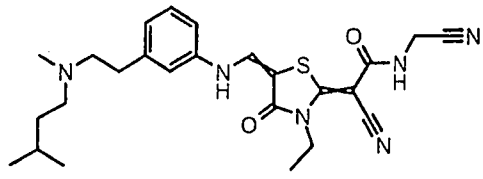
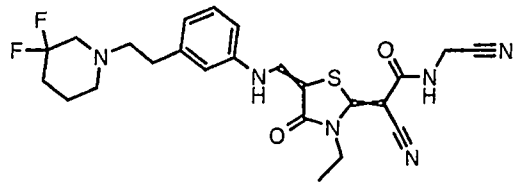
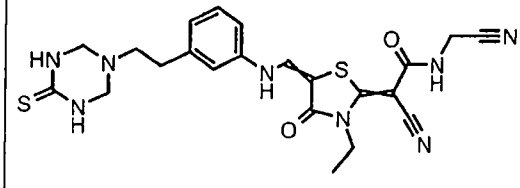
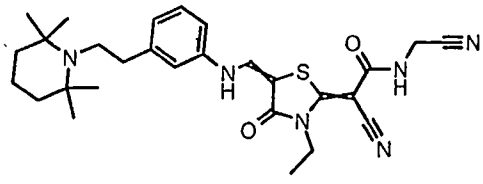
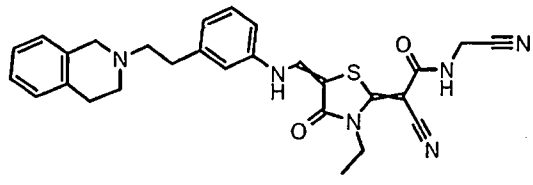
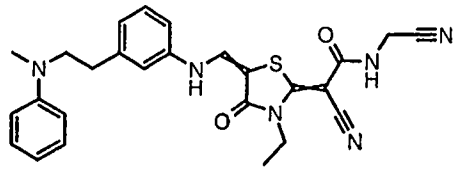
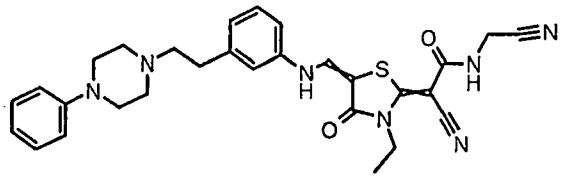
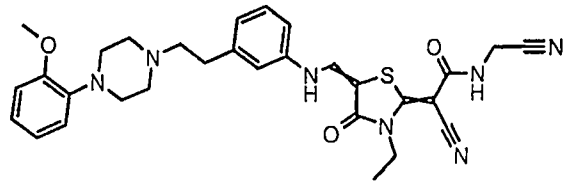
Tabelle : Amide (2)

Beispiel	Struktur
599	
600	
601	
602	
603	
604	

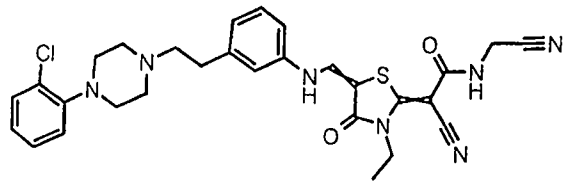
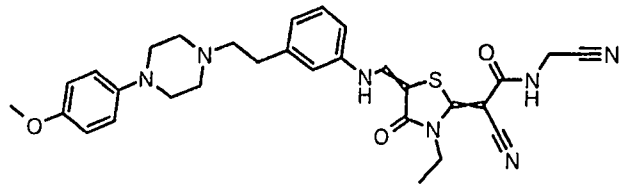
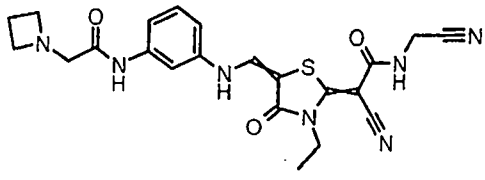
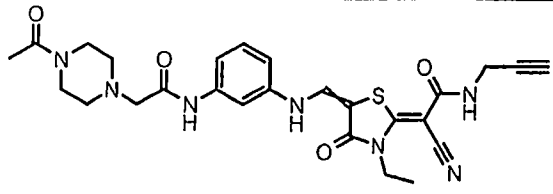
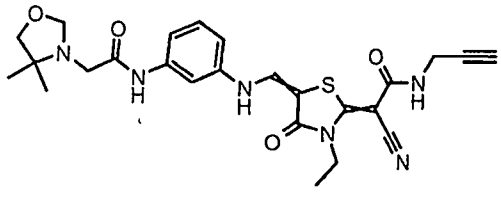
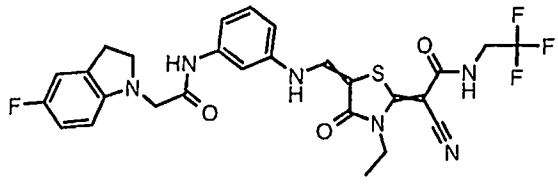
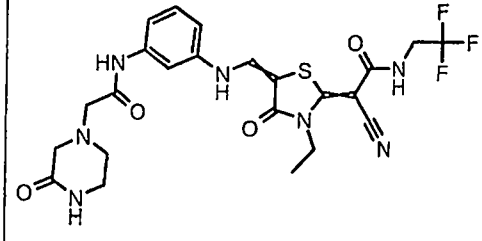
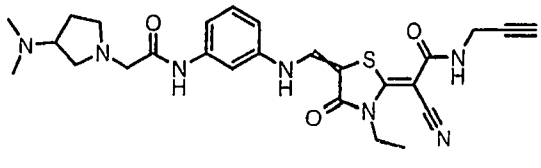
605	
606	
607	
608	
609	
610	
611	

447

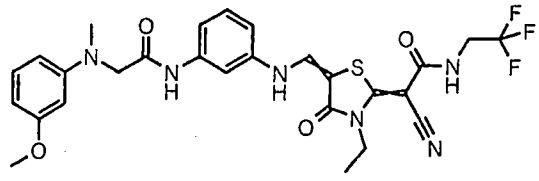
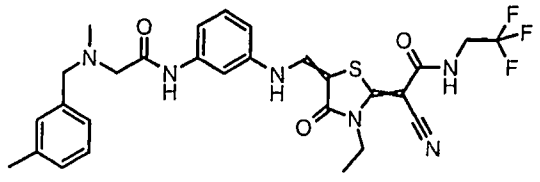
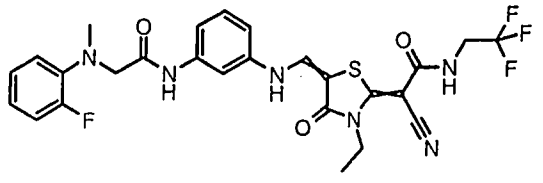
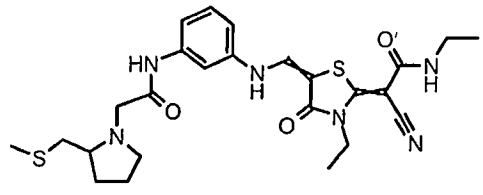
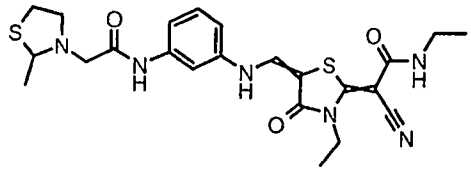
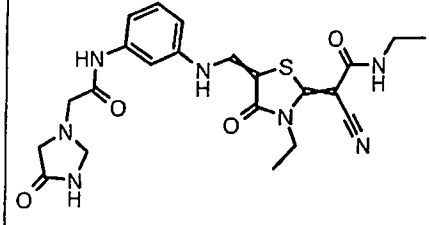
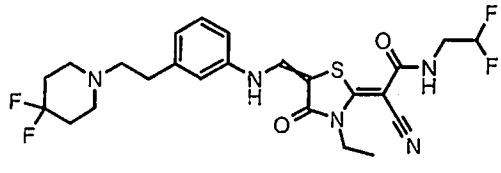
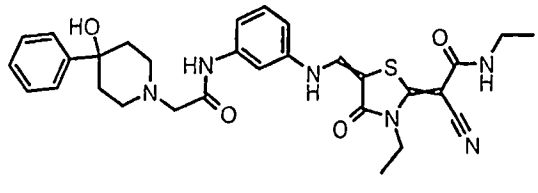
612	
613	
614	
615	
616	
617	
618	
619	

620	
621	
622	
623	
624	
625	
626	
627	

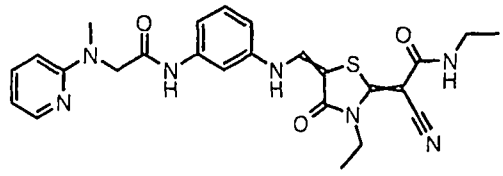
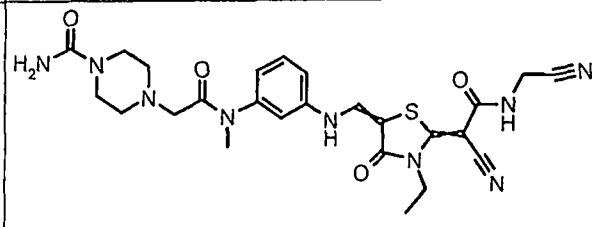
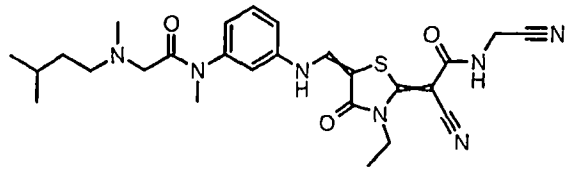
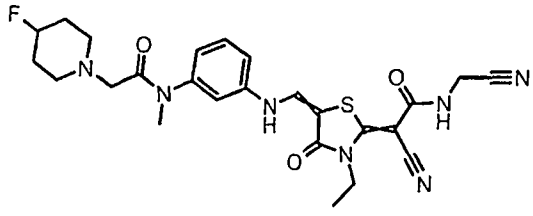
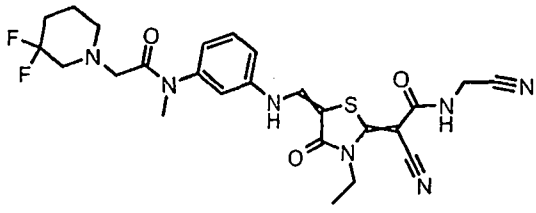
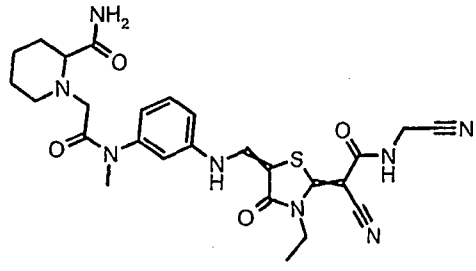
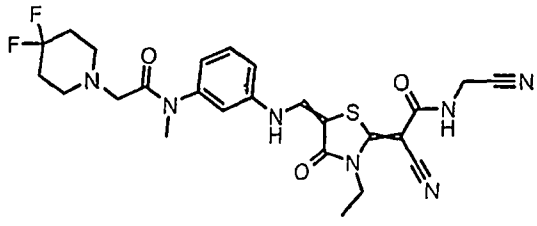
449

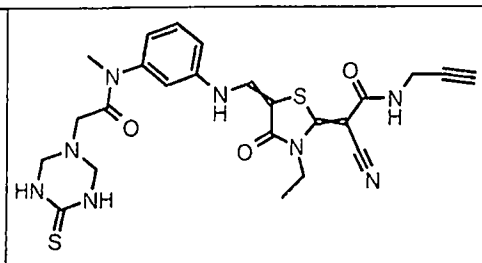
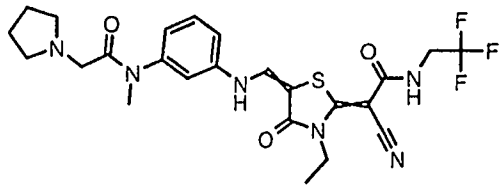
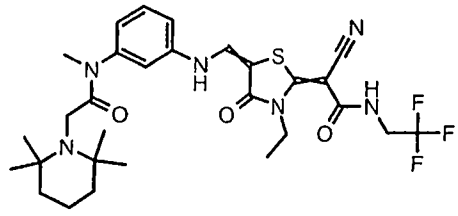
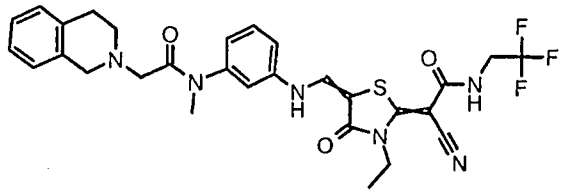
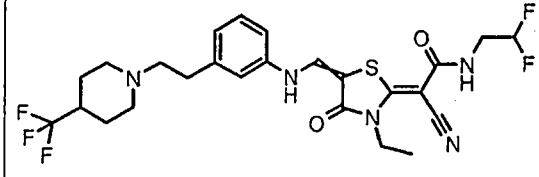
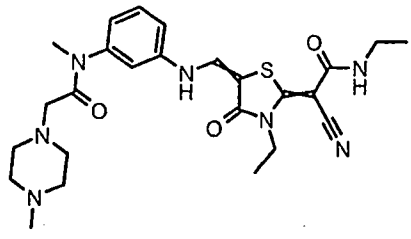
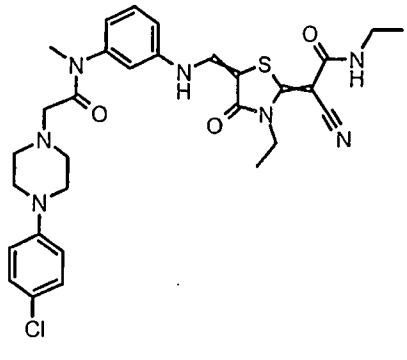
628	
629	
630	
631	
632	
633	
634	
635	

450

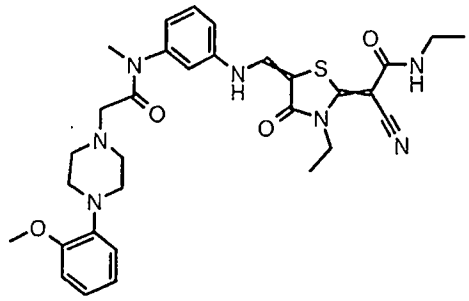
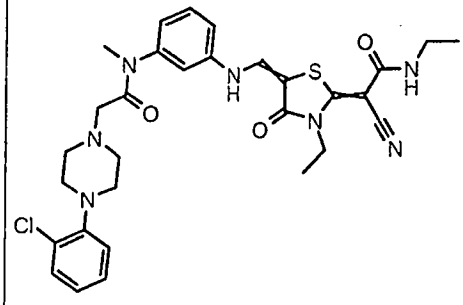
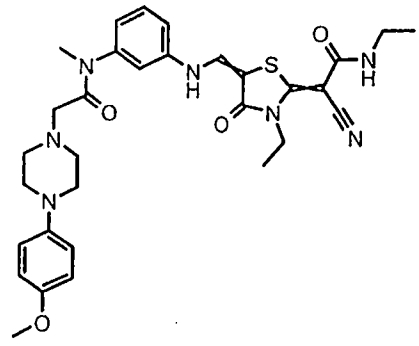
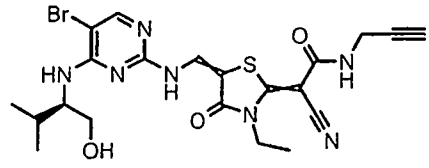
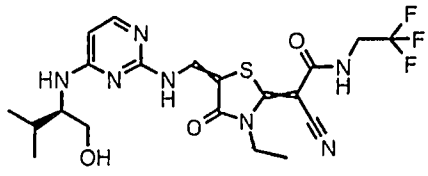
636	
637	
638	
639	
640	
641	
642	
643	

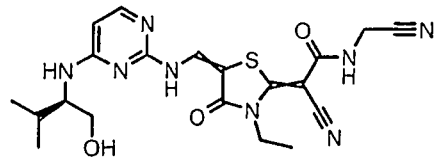
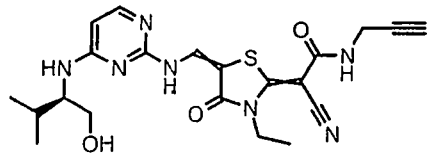
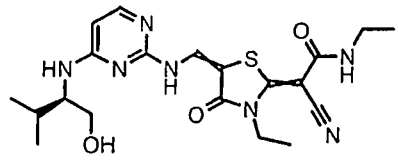
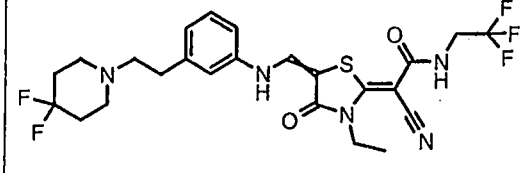
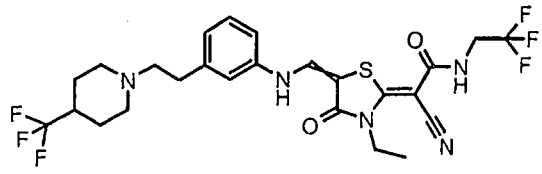
451

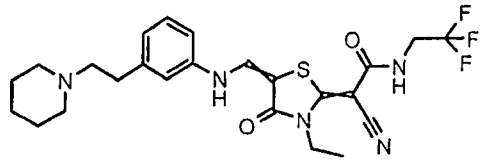
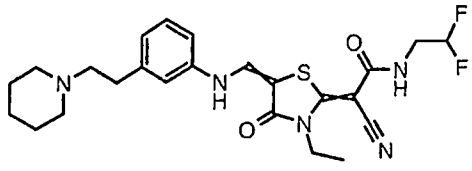
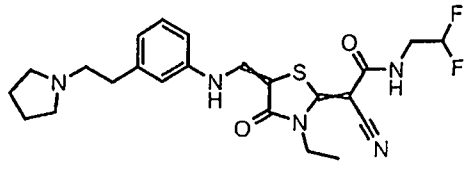
644	
645	
646	
647	
648	
649	
650	

651	
652	
653	
654	
655	
656	
657	

1/52

658	
659	
660	
661	 2-[5-[1-[5-Bromo-4-((R)-1-hydroxymethyl-2-methyl-propylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-2-cyano-N-prop-2-ynyl-acetamide
662	 2-Cyano-2-[3-ethyl-5-[1-[4-((R)-1-hydroxymethyl-2-methyl-propylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-

	ylidene]-N-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-acetamide
663	 2-Cyano-N-cyanomethyl-2-[3-ethyl-5-[1-[4-((R)-1-hydroxymethyl-2-methyl-propylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide
664	 2-Cyano-2-[3-ethyl-5-[1-[4-((R)-1-hydroxymethyl-2-methyl-propylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-prop-2-ynyl-acetamide
665	 2-Cyano-N-ethyl-2-[3-ethyl-5-[1-[4-((R)-1-hydroxymethyl-2-methyl-propylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide
666	
667	

668	
669	
670	

455

Beispiele

4/256

Die nachfolgenden Beispiele beschreiben die biologische Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen:

PLK Enzym-Assay

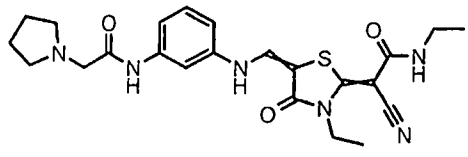
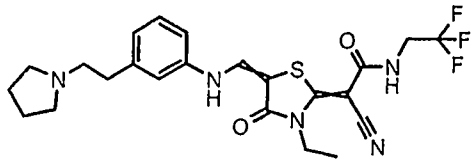
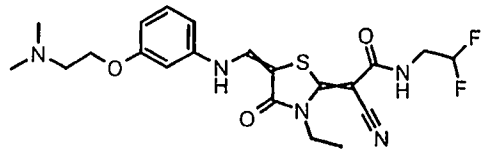
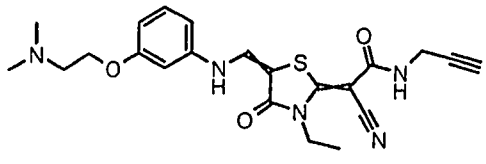
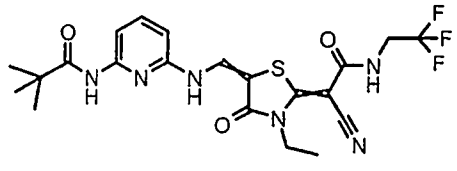
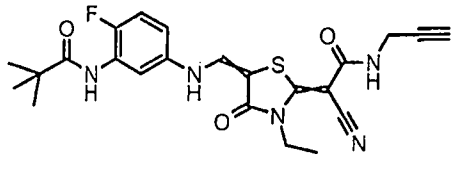
Rekombinantes humanes Plk-1 (6xHis) wurde aus Bakulovirus-infizierten Insektenzellen (Hi5) gereinigt.

10 ng (rekombinant hergestelltes, gereinigtes) PLK Enzym wird für 90 min bei Raumtemperatur mit biotinyliertem Casein und 33P-γ-ATP als Substrat in einem Volumen von 15 µl in 384well Greiner Small Volume Microtiterplatten inkubiert (Endkonzetrationen im Puffer: 660 ng/ml PLK; 0.7 µM Casein, 0.5 µM ATP inkl. 400 nCi/ml 33P-γ-ATP; 10 mM MgCl2, 1 mM MnCl2; 0.01% NP40; 1 mM DTT, Proteaseinhibitoren; 0.1 mM Na2VO3 in 50 mM HEPES pH 7.5). Zum Beenden der Reaktion wird 5 µl Stoplösung (500 µM ATP; 500 mM EDTA; 1% Triton X100; 100 mg/ml Streptavidin coated SPA Beads in PBS) zugesetzt. Nach verschließen der Microtiterplatte durch Folie werden die Beads durch Zentrifugation (10 min, 1500 rpm) sedimentiert. Der Einbau von 33P-γ-ATP in Casein wird als Maß der Enzymaktivität durch ß-Counting bestimmt. Das Maß der Inhibitoraktivität wird gegen eine Lösungsmittelkontroll (= ungehemmte Enzymaktivität = 0% Inhibition) und den Mittelwert von mehreren Ansätzen die 300 µM Wortmannin enthielten (= voll gehemmte Enzymaktivität = 100% Inhibition) referenziert.
Testsubstanzen werden in verschiedenen Konzentrationen (0 µM, sowie im Bereich 0,01 - 30 µM) eingesetzt. Die finale Konzentration des Lösungsmittels Dimethylsulfoxid beträgt in allen Ansätzen 1,5%.

Proliferationsassay

Kultivierte humane MaTu Brusttumorzellen wurden in einer Dichte von 5000 Zellen/Meßpunkt in einer 96-Loch Multititerplatte in 200 µl des entsprechenden Wachstumsmediums ausplattiert. Nach 24 Stunden wurden die Zellen einer Platte (Nullpunkt-Platte) mit Kristallviolett gefärbt (s.u.), während das Medium der anderen Platten durch frisches Kulturmedium (200 µl), dem die Testsubstanzen in verschiedenen Konzentrationen (0 µM, sowie im Bereich 0,01 - 30 µM; die finale Konzentration des Lösungsmittels Dimethylsulfoxid betrug 0,5%) zugesetzt waren, ersetzt. Die Zellen wurden für 4 Tage in Anwesenheit der Testsubstanzen inkubiert. Die Zellproliferation wurde durch Färbung der Zellen mit Kristallviolett bestimmt: Die Zellen wurden durch Zugabe von 20 µl/Meßpunkt einer 11%igen Glutaraldehyd-Lösung 15 min bei Raumtemperatur fixiert. Nach dreimaligem Waschen der fixierten Zellen mit Wasser wurden die Platten bei Raumtemperatur getrocknet. Die Zellen wurden durch Zugabe von 100 µl/Meßpunkt einer 0,1%igen Kristallviolett-Lösung (pH durch Zugabe von Essigsäure auf pH3 eingestellt) gefärbt. Nach dreimaligem Waschen der gefärbten Zellen mit Wasser wurden die Platten bei Raumtemperatur getrocknet. Der Farbstoff wurde durch Zugabe von 100 µl/Meßpunkt einer 10%igen Essigsäure-Lösung gelöst. Die Extinktion wurde photometrisch bei einer Wellenlänge von 595 nm bestimmt. Die prozentuale Änderung des Zellwachstums wurde durch Normalisierung der Meßwerte auf die Extinktionwerte der Nullpunktplatte (=0%) und die Extinktion der unbehandelten (0 µM) Zellen (=100%) berechnet.

Die Ergebnisse des PLK-1 Enzym-Assays und des Proliferations-Assays sind in der nachfolgenden Tabelle 1 aufgeführt:

Beispiel Nr.	Struktur	Inhibition PLK-1 IC50 [nM]	Inhibition der Tumorzell-Proliferation (MaTu) IC50 [µM]
55		150	0,78
30		16	0,2
127		24	0,33
126		22	0,59
41		20	0,83
63		100	0,65

459

Tabelle 2: Vergleich mit Stand der Technik

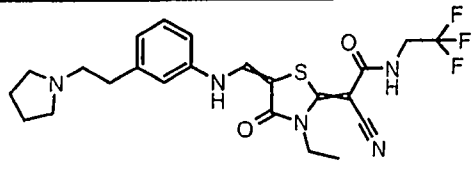
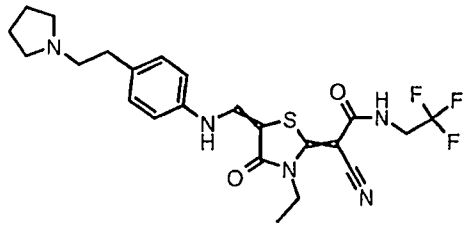
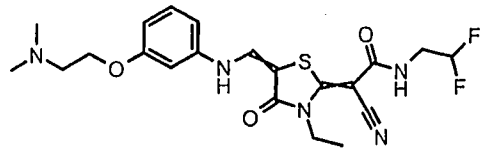
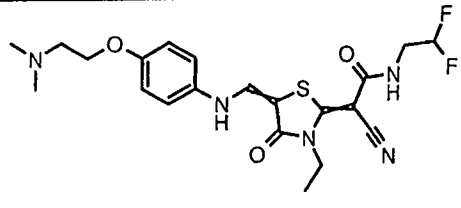
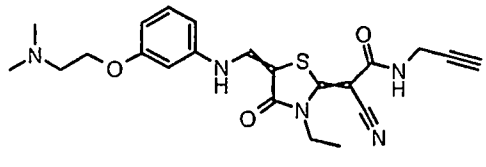
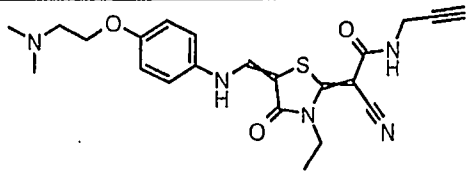
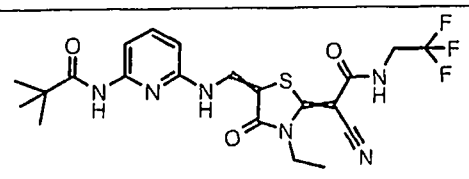
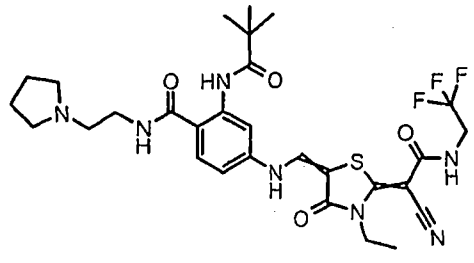
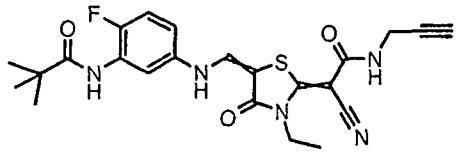
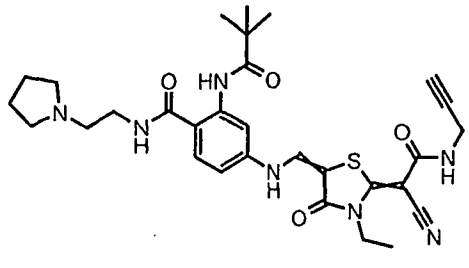
Beispiel Nr.	Struktur	Inhibition PLK-1 IC50 [nM]	Inhibition der Tumorzell-Proliferation (MaTu) IC50 [µM]
30		16	0,2
Vergleich 527 aus PCT/EP2004/012242		100	2,8
127		24	0,33
Vergleich 310 aus PCT/EP2004/012242		74	5,6
126		22	0,59
Vergleich 307 aus PCT/EP2004/012242		71	1,7

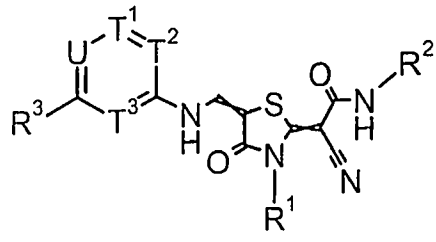
Tabelle 3: Vergleich mit Stand der Technik

Beispiel Nr.	Struktur	Inhibition PLK-1 IC50 [nM]	Inhibition der Tumorzell-Proliferation (MaTu) IC50 [µM]
41		20	0,83
Vergleich 326 aus PCT/EP2004/012242		73	1,6
63		100	0,65
Vergleich 323 aus PCT/EP2004/012242		140	2,5

Aus den Tabelle 1 kann man ersehen, dass die vorliegenden erfinderischen Verbindungen der allgemeinen Formel I PLK inhibieren. Desweiteren kann der Fachmann aus Tabellen 2 und 3 ersehen, dass die vorliegenden erfinderischen Substanzen auch besser als der nächste Stand der Technik sind.

Patentansprüche:

1. Verbindungen der allgemeinen Formel I



(I)

in der

T^1, T^2 und T^3 unabhängig voneinander für –CH= oder –N= stehen und T^2 zusätzlich auch für (–CF)= stehen kann,

U für $-CR^4=$ oder –N= steht,

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

R^2 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Cyclopropyl, Ethinyl oder Halogen substituiertes C_1-C_3-Alkyl, C_3-C_4-Alkenyl, C_3-C_4-Alkinyl oder Cyclopropyl oder für mindestens einfach mit Methyl substituiertes Hydroxyethyl steht,

R^3 für K, L oder M oder für R^{15} steht,

K für mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit X substituiertes C_1-C_3-Alkyl oder C_2-C_4-Alkenyl steht,

X für Halogen, Hydroxy oder für die Gruppe $-OR^6$, $-NR^{10}R^{11}$ oder für C_2-C_{10}-Heterocycloalkyl steht, wobei das Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)-, –(C=S)- oder $-SO_2$- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und der Ring selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Halogen, Hydroxy, Aryl oder mit der Gruppe $-(CO)-R^5$, $-NR^{12}R^{13}$ oder mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit

462

Halogen, Hydroxy oder C_1-C_3-Alkylthio substituiertem C_1-C_3-Alkyl substituiert sein kann, wobei das Aryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Halogen oder C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann,

L für die Gruppe $-O-R^7$, $-O-(CH_2)_n-(CO)-NH-R^8$, $-O-(CH_2)_n-(CO)-R^{15}$ oder $-O-(CH_2)_n-(CO)-O-R^8$ steht,

M für die Gruppe $-NH-R^9$, $-NH-(CO)-OH$, $-NH-(CO)-O-R^9$ oder $-NR^{12}-(CO)-R^{16}$ steht,

R^4 für Wasserstoff, Cyano oder Halogen oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen substituiertes Methyl steht,

R^5 für C_1-C_4-Alkyl, Phenyl oder $-NR^{12}R^{13}$ steht,

R^6 für $-SO_2-R^{14}$ steht,

R^7 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit $-NR^{12}R^{13}$ oder C_2-C_{10}-Heterocycloalkyl substituiertes C_1-C_3-Alkyl steht, wobei das Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder $-SO_2-$Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und der Ring selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Aryl oder mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen substituiertem C_1-C_3-Alkyl substituiert sein kann,

R^8 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Cyclopropyl oder Halogen substituiertes C_1-C_3-Alkyl, C_3-C_4-Alkenyl oder C_3-C_4-Alkinyl steht,

R^9 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1-C_4-Alkoxy, C_1-C_4-Alkoxy-C_1-C_4-Alkoxy, C_2-C_{10}-Heterocycloalkyl, Cyano, Cyclopropyl, Halogen, Hydroxy oder mit der Gruppe $-NR^{10}R^{11}$, $-O-(CO)-R^5$, $-(SO_2)-R^{14}$ oder $-O-(SO_2)-R^{14}$ substituiertes C_1-C_5-Alkyl, C_2-C_4-Alkenyl, Cyclopropyl oder C_2-C_{10}-Heterocycloalkyl steht, wobei das Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder

verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder –SO_2- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und der Ring selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano, Hydroxy, Aryl oder mit der Gruppe –(CO)-R^5, –(CO)-O-R^{12}, –(SO_2)-R^{14}, -$NR^{12}R^{13}$ oder mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C_1-C_3-Alkylthio oder Phenyl substituiertem C_1-C_3-Alkyl substituiert sein kann, steht, wobei das Aryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen oder C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann,

R^{10} und R^{11} unabhängig voneinander für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Alkoxy, substituiertes C_1-C_5-Alkyl, C_2-C_{10}-Heterocycloalkyl, Aryl, -$(CH_2)_n$-Aryl oder Heteroaryl steht, wobei das Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder –SO_2- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können, stehen,

R^{12} und R^{13} unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C_1-C_4-Alkyl stehen,

R^{14} für C_1-C_3-Alkyl oder für Aryl steht

R^{15} für ein gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1-C_3-Alkyl oder -$(CH_2)_n$-Aryl substituiertes C_2-C_{10}-Heterocycloalkyl steht, wobei das Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder –SO_2- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können,

R^{16} für Wasserstoff oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1-C_4-Alkoxy, C_1-C_4-Alkoxy-C_1-C_4-Alkoxy, C_2-C_{10}-Heterocycloalkyl, Cyano, Cyclopropyl, Halogen, Hydroxy oder mit der

Gruppe $-NR^{10}R^{11}$, $-O-(CO)-R^5$, $-(SO_2)-R^{14}$ oder $-O-(SO_2)-R^{14}$ substituiertes C_2-C_4-Alkenyl, Cyclopropyl oder C_2-C_{10}-Heterocycloalkyl steht oder für ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1-C_4-Alkoxy, Cyano, Cyclopropyl, Halogen, Hydroxy oder mit der Gruppe $-NR^{10}R^{11}$, $-O-(CO)-R^5$, $-(SO_2)-R^{14}$ oder $-O-(SO_2)-R^{14}$ substituiertes C_1-C_4-Alkyl oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_2-C_{10}-Heterocycloalkyl oder Heteroaryl substituiertes Methyl steht, wobei das Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)-, –(C=S)- oder $-SO_2$- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und der Ring selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano, Hydroxy, Aryl oder mit der Gruppe $-(CO)-R^5$, $-(CO)-O-R^{12}$, $-(SO_2)-R^{14}$, $-NR^{12}R^{13}$ oder mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C_1-C_3-Alkylthio oder Phenyl substituiertem C_1-C_3-Alkyl substituiert sein kann, steht, wobei das Aryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen , C_1-C_3-Alkyl oder C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann,

oder für ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_2-C_{10}-Heterocycloalkyl substituiertes C_1-C_4-Alkyl steht, oder für ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1-C_4-Alkoxy-C_1-C_4-Alkoxy substituiertes C_2-C_4-Alkyl steht, wobei das Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)-, –(C=S)- oder $-SO_2$- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und der Ring selbst ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano, Hydroxy, Aryl oder mit der Gruppe $-(CO)-R^5$, $-(CO)-O-R^{12}$, $-(SO_2)-R^{14}$, $-NR^{12}R^{13}$ oder mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C_1-C_3-Alkylthio oder Phenyl

substituiertem C_1-C_3-Alkyl substituiert ist, steht, wobei das Aryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen , C_1-C_3-Alkyl oder C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann, und

n für 1- 4 steht,

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

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

in der

T^1, T^2

und T^3 unabhängig voneinander für –CH= oder –N= stehen

R^3 für K, L oder M steht,

X für Halogen, Hydroxy oder für die Gruppe $-OR^6$, $-NR^{10}R^{11}$ oder für C_2-C_{10}-Heterocycloalkyl steht, wobei das Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder $-SO_2$- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und der Ring selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Halogen, Hydroxy, Aryl oder mit der Gruppe $-(CO)-R^5$, $-NR^{12}R^{13}$ oder mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy oder C_1-C_3-Alkylthio substituiertem C_1-C_3-Alkyl substituiert sein kann, wobei das Aryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Halogen oder C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann,

L für die Gruppe $-O-R^7$, $-O-(CH_2)_n-(CO)-NH-R^8$ oder $-O-(CH_2)_n-(CO)-O-R^8$ steht,

R^9 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1-C_4-Alkoxy, C_1-C_4-Alkoxy-C_1-C_4-Alkoxy, C_2-C_{10}-Heterocycloalkyl, Cyano, Cyclopropyl, Halogen, Hydroxy oder mit der Gruppe $-NR^{10}R^{11}$, $-O-(CO)-R^5$, $-(SO_2)-R^{14}$ oder $-O-(SO_2)-R^{14}$ substituiertes C_1-C_4-Alkyl, C_2-C_4-Alkenyl, Cyclopropyl oder C_2-C_{10}-Heterocycloalkyl steht, wobei das Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder

verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder –SO_2- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und der Ring selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano, Hydroxy, Aryl oder mit der Gruppe –(CO)-R^5, –(CO)-O-R^{12}, –(SO_2)-R^{14}, -$NR^{12}R^{13}$ oder mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C_1-C_3-Alkylthio oder Phenyl substituiertem C_1-C_3-Alkyl substituiert sein kann, steht, wobei das Aryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen oder C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann,

R^{16} für Wasserstoff oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1-C_4-Alkoxy, C_1-C_4-Alkoxy-C_1-C_4-Alkoxy, C_2-C_{10}-Heterocycloalkyl, Cyano, Cyclopropyl, Halogen, Hydroxy oder mit der Gruppe -$NR^{10}R^{11}$, –O-(CO)-R^5, –(SO_2)-R^{14} oder –O-(SO_2)-R^{14} substituiertes C_2-C_4-Alkenyl, Cyclopropyl oder C_2-C_{10}-Heterocycloalkyl steht oder für ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1-C_4-Alkoxy, Cyano, Cyclopropyl, Halogen, Hydroxy oder mit der Gruppe -$NR^{10}R^{11}$, –O-(CO)-R^5, –(SO_2)-R^{14} oder –O-(SO_2)-R^{14} substituiertes C_1-C_4-Alkyl oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_2-C_{10}-Heterocycloalkyl substituiertes Methyl steht, wobei das Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder –SO_2- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und der Ring selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano, Hydroxy, Aryl oder mit der Gruppe –(CO)-R^5, –(CO)-O-R^{12}, –(SO_2)-R^{14}, -$NR^{12}R^{13}$ oder mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C_1-C_3-Alkylthio oder Phenyl substituiertem C_1-C_3-Alkyl substituiert sein kann, steht, wobei das Aryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen oder C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann,

oder für ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_2-C_{10}-Heterocycloalkyl substituiertes C_1-C_4-Alkyl steht, oder für ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1-C_4-Alkoxy-C_1-C_4-Alkoxy substituiertes C_2-C_4-Alkyl steht, wobei das Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder –SO_2- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und der Ring selbst ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano, Hydroxy, Aryl oder mit der Gruppe –(CO)-R^5, –(CO)-O-R^{12}, –(SO_2)-R^{14}, -$NR^{12}R^{13}$ oder mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C_1-C_3-Alkylthio oder Phenyl substituiertem C_1-C_3-Alkyl substituiert ist, steht, wobei das Aryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen oder C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann, und

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

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

R^7 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit -$NR^{12}R^{13}$ oder C_2-C_{10}-Heterocycloalkyl substituiertes C_1-C_3-Alkyl steht, wobei das Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder –SO_2- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können,

R^9 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1-C_4-Alkoxy, C_1-C_4-Alkoxy-C_1-C_4-Alkoxy, C_2-C_{10}-Heterocycloalkyl, Cyano, Cyclopropyl, Halogen, Hydroxy oder mit der Gruppe -$NR^{10}R^{11}$, –O-(CO)-R^5, –(SO_2)-R^{14} oder –O-(SO_2)-R^{12} substituiertes C_1-C_5-Alkyl, C_2-C_4-Alkenyl, Cyclopropyl oder C_2-C_{10}-Heterocycloalkyl steht, wobei das Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel

enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder –SO_2-Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und der Ring selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano, Hydroxy, Phenyl, das selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen oder C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann, oder mit der Gruppe –(CO)-R^5, –(CO)-O-R^{12}, –(SO_2)-R^{14}, -$NR^{12}R^{13}$ oder mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C_1-C_3-Alkylthio oder Phenyl substituiertem C_1-C_3-Alkyl substituiert sein kann, steht,

R^{10} und R^{11} unabhängig voneinander für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Alkoxy, substituiertes C_1-C_5-Alkyl, C_2-C_{10}-Heterocycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl steht, wobei das Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder –SO_2-Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können, stehen,

R^{14} für C_1-C_3-Alkyl oder für Phenyl steht und

n für 1-4 steht,

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

4. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, in der

R^1 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen substituiertes Methyl, Ethyl, Isopropyl oder Cyclopropyl steht,

R^2 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Cyclopropyl, Ethinyl oder Halogen substituiertes Methyl, Ethyl, Allyl, Propargyl oder

für mindestens einfach mit Methyl substituiertes Hydroxyethyl steht,

X für Halogen, Hydroxy oder für die Gruppe –OR^6, -$NR^{10}R^{11}$ oder für Azetidinyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Piperidinyl, Octahydroisochinolinyl, Benzopyrrolidinyl, Piperazinyl, Tetrahydrooxazolyl, Piperazinonyl, Tetrahydrothiazolyl,

Tetrahydroimidazolonyl, Benzomorpholinyl, Triazinthionyl, Tetrahydroisochinolinyl oder Tetrahydrochinolinyl steht, wobei Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Piperidinyl, Octahydroisochinolinyl, Benzopyrrolidinyl, Piperazinyl, Tetrahydrooxazolyl, Piperazinonyl, Tetrahydrothiazolyl, Tetrahydroimidazolonyl, Benzomorpholinyl, Triazinthionyl, Tetrahydroisochinolinyl, Tetrahydrochinolinyl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, Phenyl, das selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen oder C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann, oder mit der Gruppe –(CO)-R^5, -$NR^{12}R^{13}$ oder mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Halogen, Hydroxy oder C_1-C_3-Alkylthio substituiertem C_1-C_3-Alkyl substituiert sein kann,

R^4 für Wasserstoff oder Halogen oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen substituiertes Methyl steht,

R^5 für Methyl, Ethyl, tert.-Butyl, Phenyl oder –NH_2 steht,

R^6 für –SO_2-Methyl steht,

R^7 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit –$N(C_1$-C_3-Alkyl $)_2$, Pyrrolidinyl, Morpholinyl oder Piperidinyl substituiertes C_1-C_3-Alkyl steht,

R^8 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Cyclopropyl oder Halogen substituiertes Methyl, Ethyl, Allyl oder Propargyl steht,

R^9 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1-C_4-Alkoxy, C_1-C_4-Alkoxy-C_1-C_4-Alkoxy, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Thiomorpholinyl, Benzopyrrolidinyl, Tetrahydrochinolinyl, Tetrahydrooxazolyl, Piperazinonyl, Tetrahydrothiazolyl, Tetrahydroimidazolonyl, Benzomorpholinyl, Tetrahydrotriazolthionyl, Morpholinyl, Tetrahydroisochinolinyl, Octahydroisochinolinyl, Cyano, Cyclopropyl, Halogen, Hydroxy oder mit der Gruppe -$NR^{10}R^{11}$, –O-(CO)-R^5, –(SO_2)-R^{14} oder –O-(SO_2)-C_1-C_3-Alkyl substituiertes Methyl, Ethyl, Isopropyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Ethenyl, Cyclopropyl,

Tetrahydropyranyl oder Tetrahydrofuranyl steht, wobei Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Thiomorpholinyl, Benzopyrrolidinyl, Tetrahydrochinolinyl, Tetrahydrooxazolyl, Piperazinonyl, Tetrahydrothiazolyl, Tetrahydroimidazolonyl, Benzomorpholinyl, Tetrahydrotriazolthionyl, Morpholinyl, Tetrahydroisochinolinyl, Octahydroisochinolinyl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, Phenyl oder C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann, oder mit der Gruppe –(CO)-R^5, –(CO)-O-R^5, –(SO_2)-R^{14}, -N(CH_3)$_2$ oder mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, Methylthio oder Phenyl substituiertem Methyl oder Ehtyl substituiert sein kann, steht,

R^{10} und R^{11} unabhängig voneinander für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, C_1-C_3-Alkyl oder C_1-C_3-Alkoxy substituiertes C_1-C_5-Alkyl, Pyrrolidinyl, Phenyl oder Pyridinyl stehen,

R^{12} und R^{13} unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Methyl, Ethyl, Isopropyl stehen,

R^{14} für C_1-C_4-Alkyl oder für Phenyl steht und

n für 1 oder 2 steht,

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

5. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, in der

U für –CH=, -CF=, -C(CH_3)= oder –N= steht,

R^1 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Fluor substituiertes Methyl, Ethyl, Isopropyl, oder Cyclopropyl steht,

R^2 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Cyclopropyl, Ethinyl oder Fluor substituiertes Methyl, Ethyl, Allyl, Propargyl oder
für mindestens einfach mit Methyl substituiertes Hydroxyethyl steht,

K für mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit X substituiertes Methyl, Ethyl oder Ethenyl steht,

X für Halogen, Hydroxy oder für die Gruppe –O–SO_2-Methyl oder für Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Piperidinyl oder Octahydroisochinolinyl steht, wobei Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Piperidinyl oder Octahydroisochinolinyl selbst

Tetrahydropyranyl oder Tetrahydrofuranyl steht, wobei Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Thiomorpholinyl, Benzopyrrolidinyl, Tetrahydrochinolinyl, Tetrahydrooxazolyl, Piperazinonyl, Tetrahydrothiazolyl, Tetrahydroimidazolonyl, Benzomorpholinyl, Tetrahydrotriazolthionyl, Morpholinyl, Tetrahydroisochinolinyl, Octahydroisochinolinyl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, Phenyl oder C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann, oder mit der Gruppe –(CO)-R^5, –(CO)-O-R^5, –(SO_2)-R^{14}, -$N(CH_3)_2$ oder mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, Methylthio oder Phenyl substituiertem Methyl oder Ehtyl substituiert sein kann, steht,

R^{10} und R^{11} unabhängig voneinander für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, C_1-C_3-Alkyl oder C_1-C_3-Alkoxy substituiertes C_1-C_5-Alkyl, Pyrrolidinyl, Phenyl oder Pyridinyl stehen,

R^{12} und R^{13} unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Methyl, Ethyl, Isopropyl stehen,

R^{14} für C_1-C_4-Alkyl oder für Phenyl steht und

n für 1 oder 2 steht,

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

5. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, in der

U für –CH=, -CF=, -$C(CH_3)$= oder –N= steht,

R^1 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Fluor substituiertes Methyl, Ethyl, Isopropyl, oder Cyclopropyl steht,

R^2 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Cyclopropyl, Ethinyl oder Fluor substituiertes Methyl, Ethyl, Allyl, Propargyl oder
für mindestens einfach mit Methyl substituiertes Hydroxyethyl steht,

K für mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit X substituiertes Methyl, Ethyl oder Ethenyl steht,

X für Halogen, Hydroxy oder für die Gruppe –O–SO_2-Methyl oder für Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Piperidinyl oder Octahydroisochinolinyl steht, wobei Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Piperidinyl oder Octahydroisochinolinyl selbst

gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, Phenyl oder mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen substituiertem Methyl substituiert sein kann,

L für die Gruppe $-O-R^7$, $-O-(CH_2)-(CO)-NH-R^8$ oder $-O-(CH_2)-(CO)-O-R^8$ steht,

M für die Gruppe $-NH-R^9$, $-NH-(CO)-R^{16}$, $-NH-(CO)-O-R^9$ oder $-N(CH_3)-(CO)-R^{16}$ steht,

R^7 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit $-N(C_1-C_3-Alkyl)_2$, Pyrrolidinyl, Morpholinyl oder Piperidinyl substituiertes Ethyl steht,

R^8 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Cyclopropyl oder Fluor substituiertes Methyl, Ethyl, Allyl oder Propargyl steht und

R^9 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1-C_4-Alkoxy, C_1-C_4-Alkoxy-C_1-C_4-Alkoxy, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Cyano, Cyclopropyl, Halogen, Hydroxy oder mit der Gruppe $-N(C_1-C_3-Alkyl)_2$, $-O-(CO)-(C_1-C_3-Alkyl)$ oder $-O-(SO_2)-C_1-C_3-Alkyl$ substituiertes Methyl, Ethyl, Isopropyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Ethenyl, Cyclopropyl, Tetrahydropyranyl oder Tetrahydrofuranyl steht, wobei Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen oder mit der Gruppe $-(CO)-C_1-C_4$-Alkyl, $-(CO)-O-C_1-C_4$-Alkyl, $-(SO_2)-C_1-C_3$-Alkyl, $-(SO_2)$-Phenyl, $-N(C_1-C_3-Alkyl)_2$ oder mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy oder C_1-C_3-Alkylthio substituiertem Methyl oder Ehtyl substituiert sein kann, steht,

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

6. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, in der

R^1 für Ethyl steht,

X für Iod, Hydroxy oder für die Gruppe $-O-SO_2$-Methyl oder für Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Piperidinyl oder

Octahydroisochinolinyl steht, wobei Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Piperidinyl oder Octahydroisochinolinyl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, Phenyl oder mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen substituiertem Methyl substituiert sein kann,

R^7 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit –$N(CH_3)_2$, Pyrrolidinyl, Morpholinyl oder Piperidinyl substituiertes Ethyl steht,

R^9 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Methoxy, Ethoxy, Butoxy-Ethoxy, Methoxy-Ethoxy, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Cyano, Cyclopropyl, Chlor, Fluor, Hydroxy oder mit der Gruppe –$N(CH_3)_2$, –$N(CH_3)(C_2H_5)$, –O-(CO)-(CH_3) oder –O-(SO_2)-Methyl substituiertes Methyl, Ethyl, Isopropyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Ethenyl, Cyclopropyl, Tetrahydropyranyl oder Tetrahydrofuranyl steht, wobei Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Fluor substituiert sein kann, oder mit der Gruppe –(CO)-CH_3, –(CO)-C_2H_5, –(CO)-$C(CH_3)_3$, –(CO)-O-$C(CH_3)_3$, –(SO_2)-CH_3, –(SO_2)-Phenyl, -$N(CH_3)_2$ oder mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Fluor, Hydroxy oder Methylthio substituiertem Methyl oder Ethyl substituiert sein kann, steht,

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

7. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, in der

R^{16} für ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1-C_4-Alkoxy, Cyano, Cyclopropyl, Halogen, Hydroxy oder mit der Gruppe -$NR^{10}R^{11}$, –O-(CO)-R^5, –(SO_2)-R^{14} oder –O-(SO_2)-R^{14} substituiertes C_1-C_4-Alkyl oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_2-C_{10}-Heterocycloalkyl substituiertes Methyl steht, wobei das Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel

enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder –SO_2- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und der Ring selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano, Hydroxy, Aryl oder mit der Gruppe –(CO)-R^5, –(CO)-O-R^{12}, –(SO_2)-R^{14}, -$NR^{12}R^{13}$ oder mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C_1-C_3-Alkylthio oder Phenyl substituiertem C_1-C_3-Alkyl substituiert sein kann, steht, wobei das Aryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen oder C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann,

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

8. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß Anspruch 7, in der

R^{16} für ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit der Gruppe -$NR^{10}R^{11}$substituiertes C_1-C_4-Alkyl oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_2-C_{10}-Heterocycloalkyl substituiertes Methyl steht, wobei das Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder –SO_2- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und der Ring selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano, Hydroxy, Aryl oder mit der Gruppe –(CO)-R^5, –(CO)-O-R^{12}, –(SO_2)-R^{14}, -$NR^{12}R^{13}$ oder mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C_1-C_3-Alkylthio oder Phenyl substituiertem C_1-C_3-Alkyl substituiert sein kann, steht, wobei das Aryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen oder C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann,

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

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

K für mit ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit P substituiertes C_1-C_3-Alkyl oder für mit ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit mit X substituiertes C_2-C_4-Alkenyl steht,

P für die Gruppe $-OR^6$, $-NR^{18}R^{19}$, C_2-C_5-Heterocycloalkyl oder für C_6-C_{10} Heterocycloalkyl steht, wobei das C_2-C_5-Heterocycloalkyl und das C_6-C_{10} Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)-, –(C=S)- oder $-SO_2$- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und der Ring des C_2-C_5-Heterocycloalkyl selbst ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Halogen, Hydroxy, Aryl oder mit der Gruppe $-(CO)-R^5$ oder mit ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen oder C_1-C_3-Alkylthio substituiertem C_1-C_3-Alkyl substituiert ist, wobei das Aryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Halogen oder C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann und der Ring des C_6-C_{10}-Heterocycloalkyl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Halogen, Hydroxy, Aryl oder mit der Gruppe $-(CO)-R^5$, $-NR^{12}R^{13}$ oder gegebenenfalls mit ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy oder C_1-C_3-Alkylthio substituiertem C_1-C_3-Alkyl substituiert sein kann, wobei das Aryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Halogen oder C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann,

L für die Gruppe $-O-R^7$, $-O-(CH_2)_n-(CO)-NH-R^{17}$, $-O-(CH_2)_n-(CO)-R^{15}$ oder $-O-(CH_2)_n-(CO)-O-R^8$ steht,

R^7 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_6-C_{10}-Heterocycloalkyl substituiertes C_1-C_3-Alkyl steht, wobei das C_6-C_{10}-Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder $-SO_2$-Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und der Ring

selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Aryl oder mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen substituiertem C_1-C_3-Alkyl substituiert sein kann, oder für

ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_2-C_5-Heterocycloalkyl substituiertes C_1-C_3-Alkyl steht, wobei das C_2-C_5-Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder $–SO_2$- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und der Ring selbst ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Aryl oder mit ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen substituiertem C_1-C_3-Alkyl substituiert ist, steht,

R^{16} für Wasserstoff, C_2-C_4-Alkenyl, Cyclopropyl, C_2-C_5-Heterocycloalkyl oder C_6-C_{10}-Heterocycloalkyl oder ein mit Heteroaryl substituiertes Methyl oder für ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1-C_4-Alkoxy, C_2-C_5-Heterocycloalkyl, C_6-C_{10}-Heterocycloalkyl, Cyano, Cyclopropyl oder mit der Gruppe $–NR^{18}R^{19}$, $–O-(CO)-R^5$, $–(SO_2)-R^{14}$ oder $–O-(SO_2)-R^{14}$ substituiertes C_1-C_4-Alkyl, C_2-C_4-Alkenyl, Cyclopropyl, C_2-C_5-Heterocycloalkyl oder C_6-C_{10}-Heterocycloalkyl steht, wobei das C_2-C_5-Heterocycloalkyl und das C_6-C_{10}-Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)-,–(C=S)- oder $–SO_2$- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und der Ring des C_2-C_5-Heterocycloalkyl selbst ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano, Hydroxy, Aryl oder mit der Gruppe $–(CO)-R^5$, $–(CO)-O-R^{12}$, $–(SO_2)-R^{14}$, oder mit ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, C_1-C_3-Alkylthio oder Phenyl substituiertem C_1-C_3-Alkyl substituiert ist, steht, wobei das Aryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, C_1-C_3-Alkyl

oder C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann, und der Ring des C_6-C_{10}-Heterocycloalkyl gegebenenfalls selbst ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano, Hydroxy, Aryl oder mit der Gruppe –(CO)-R^5, –(CO)-O-R^{12}, –(SO_2)-R^{14}, -$NR^{12}R^{13}$ oder mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C_1-C_3-Alkylthio oder Phenyl substituiertem C_1-C_3-Alkyl substituiert sein kann, steht, wobei das Aryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen oder C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann,

R^{17} für ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen oder Cyano substituiertes C_1-C_3-Alkyl oder für gebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyclopropyl oder Cyano substituiertes C_3-C_4-Alkenyl oder C_3-C_4-Alkinyl steht,

R^{18} und R^{19} unabhängig voneinander für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Alkoxy, substituiertes C_1-C_5-Alkyl, C_2-C_{10}-Heterocycloalkyl, Aryl, -$(CH_2)_n$-Aryl oder Heteroaryl steht, wobei das Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder –SO_2- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können, stehen, wobei

entweder R^{18} oder R^{19} für ein C_2-C_{10}-Heterocycloalkyl, -$(CH_2)_n$-Aryl, oder ein Heteroaryl steht, oder für ein ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Alkoxy, substituiertes C_2-C_{10}-Heterocycloalkyl, -$(CH_2)_n$-Aryl oder Heteroaryl steht, oder für ein ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1-C_3-Alkoxy substituiertes C_1-C_5-Alkyl steht, oder für ein ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Alkoxy substituiertes Aryl steht wobei das Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder –SO_2-

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

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

10. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß Anspruch 9, in der

in der

T^1, T^2

und T^3 unabhängig voneinander für –CH= oder –N= stehen

R^3 für K, L oder M steht,

P für die Gruppe $-OR^6$, $-NR^{18}R^{19}$, C_2-C_5-Heterocycloalkyl oder für C_6-C_{10} Heterocycloalkyl steht, wobei das C_2-C_5-Heterocycloalkyl und das C_6-C_{10} Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO) oder $-SO_2$-Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und der Ring des C_2-C_5-Heterocycloalkyl selbst ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Halogen, Hydroxy, Aryl oder mit der Gruppe –(CO)-R^5 oder mit ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen oder C_1-C_3-Alkylthio substituiertem C_1-C_3-Alkyl substituiert ist, wobei das Aryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Halogen oder C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann und der Ring des C_6-C_{10}-Heterocycloalkyl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Halogen, Hydroxy, Aryl oder mit der Gruppe $-(CO)-R^5$, $-NR^{12}R^{13}$ oder gegebenenfalls mit ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy oder C_1-C_3-Alkylthio substituiertem C_1-C_3-Alkyl substituiert sein kann, wobei das Aryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Halogen oder C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann,

L für die Gruppe $-O-R^7$, $-O-(CH_2)_n-(CO)-NH-R^{17}$ oder $-O-(CH_2)_n-(CO)-O-R^8$ steht,

R^9 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1-C_4-Alkoxy, C_1-C_4-Alkoxy-C_1-C_4-Alkoxy, C_2-C_{10}-Heterocycloalkyl, Cyano, Cyclopropyl, Halogen, Hydroxy oder mit der Gruppe $-NR^{10}R^{11}$, $-O-(CO)-R^5$, $-(SO_2)-R^{14}$ oder $-O-(SO_2)-R^{14}$ substituiertes C_1-C_4-Alkyl, C_2-C_4-Alkenyl, Cyclopropyl oder C_2-C_{10}-Heterocycloalkyl steht, wobei das Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder $–SO_2$-Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und der Ring selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano, Hydroxy, Aryl oder mit der Gruppe $–(CO)-R^5$, $–(CO)-O-R^{12}$, $–(SO_2)-R^{14}$, $-NR^{12}R^{13}$ oder mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C_1-C_3-Alkylthio oder Phenyl substituiertem C_1-C_3-Alkyl substituiert sein kann, steht, wobei das Aryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen oder C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann,

R^{16} für Wasserstott, C_2-C_4-Alkenyl, Cyclopropyl, C_2-C_5-Heterocycloalkyl oder C_6-C_{10}-Heterocycloalkyl oder für ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1-C_4-Alkoxy, C_2-C_5-Heterocycloalkyl, C_6-C_{10}-Heterocycloalkyl, Cyano, Cyclopropyl oder mit der Gruppe $–NR^{18}R^{19}$, $–O-(CO)-R^5$, $–(SO_2)-R^{14}$ oder $–O-(SO_2)-R^{14}$ substituiertes C_1-C_4-Alkyl, C_2-C_4-Alkenyl, Cyclopropyl, C_2-C_5-Heterocycloalkyl oder C_6-C_{10}-Heterocycloalkyl steht, wobei das C_2-C_5-Heterocycloalkyl und das C_6-C_{10}-Heterocycloalkyl,im Ring mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder $–SO_2$-Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und der Ring des C_2-C_5-Heterocycloalkyl selbst ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano, Hydroxy, Aryl oder mit der Gruppe $–(CO)-R^5$, $–(CO)-O-R^{12}$, $–(SO_2)-R^{14}$, oder mit ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, C_1-C_3-Alkylthio oder Phenyl

substituiertem C_1-C_3-Alkyl substituiert ist, steht, wobei das Aryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen oder C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann und der Ring des C_6-C_{10}-Heterocycloalkyl gegebenenfalls selbst ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano, Hydroxy, Aryl oder mit der Gruppe –(CO)-R^5, –(CO)-O-R^{12}, –(SO_2)-R^{14}, -$NR^{12}R^{13}$ oder mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C_1-C_3-Alkylthio oder Phenyl substituiertem C_1-C_3-Alkyl substituiert sein kann, steht, wobei das Aryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen oder C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann,

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

11. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß Anspruch 1 und/oder 2, in der

R^3 für K oder L steht,

K für mit ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit X substituiertes C_1-C_3-Alkyl steht, wobei das C_1-C_3-Alkyl gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy oder Halogen substituiert sein kann,

X für $NR^{10}R^{11}$ oder für C_2-C_{10}-Heterocycloalkyl steht, wobei das Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)-, –(C=S)- oder –SO_2- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und der Ring selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Halogen, Hydroxy, Aryl oder mit der Gruppe –(CO)-R^5, -$NR^{12}R^{13}$ oder mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy oder C_1-C_3-Alkylthio substituiertem C_1-C_3-Alkyl substituiert sein kann, wobei das Aryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Halogen oder C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann,

L für die Gruppe –O-R^7 steht,

substituiertem C_1-C_3-Alkyl substituiert ist, steht, wobei das Aryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen oder C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann und der Ring des C_6-C_{10}-Heterocycloalkyl gegebenenfalls selbst ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano, Hydroxy, Aryl oder mit der Gruppe –(CO)-R^5, –(CO)-O-R^{12}, –(SO_2)-R^{14}, -$NR^{12}R^{13}$ oder mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C_1-C_3-Alkylthio oder Phenyl substituiertem C_1-C_3-Alkyl substituiert sein kann, steht, wobei das Aryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen oder C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann,

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

11. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß Anspruch 1 und/oder 2, in der

R^3 für K oder L steht,

K für mit ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit X substituiertes C_1-C_3-Alkyl steht, wobei das C_1-C_3-Alkyl gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy oder Halogen substituiert sein kann,

X für $NR^{10}R^{11}$ oder für C_2-C_{10}-Heterocycloalkyl steht, wobei das Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)-, –(C=S)- oder –SO_2- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und der Ring selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Halogen, Hydroxy, Aryl oder mit der Gruppe –(CO)-R^5, -$NR^{12}R^{13}$ oder mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy oder C_1-C_3-Alkylthio substituiertem C_1-C_3-Alkyl substituiert sein kann, wobei das Aryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Halogen oder C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann,

L für die Gruppe –O-R^7 steht,

R^7 für ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit $-NR^{12}R^{13}$ oder C_2-C_{10}-Heterocycloalkyl substituiertes C_1-C_3-Alkyl steht und das Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder $–SO_2$-Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und der Ring selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Aryl oder mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen substituiertem C_1-C_3-Alkyl substituiert sein kann.

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

12. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß Anspruch 11, in der

X für $–N(C_1$-C_3-Alkyl $)_2$ oder für Azetidinyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Piperidinyl, Octahydroisochinolinyl, Benzopyrrolidinyl, Piperazinyl, Tetrahydrooxazolyl, Piperazinonyl, Tetrahydrothiazolyl, Tetrahydroimidazolonyl, Benzomorpholinyl, Triazinthionyl, Tetrahydroisochinolinyl oder Tetrahydrochinolinyl steht, wobei Azetidinyl Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Piperidinyl, Octahydroisochinolinyl, Benzopyrrolidinyl, Piperazinyl, Tetrahydrooxazolyl, Piperazinonyl, Tetrahydrothiazolyl, Tetrahydroimidazolonyl, Benzomorpholinyl, Triazinthionyl, Tetrahydroisochinolinyl, Tetrahydrochinolinyl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, Phenyl, das selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen oder C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann, oder mit der Gruppe $–(CO)$-R^5 oder mit ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Halogen oder C_1-C_3-Alkylthio substituiertem C_1-C_3-Alkyl substituiert sein kann.

R^7 für ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit $–N(C_1$-C_3-Alkyl $)_2$ oder C_2-C_{10}-Heterocycloalkyl substituiertes C_1-C_3-Alkyl steht, wobei das Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder

verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)- oder –SO_2- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können.

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

13. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß Anspruch 1 und/oder 2, in der

R^3 für M steht,

M für die Gruppe $–NR^{12}-(CO)-R^{16}$ steht,

R^{16} für ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1-C_4-Alkoxy, C_2-C_{10}-Heterocycloalkyl, Heteroaryl, Cyano, Cyclopropyl, Halogen, Hydroxy oder mit der Gruppe $-NR^{10}R^{11}$, $–O-(CO)-R^5$, $–(SO_2)-R^{14}$ oder $–O-(SO_2)-R^{14}$ substituiertes Methyl, wobei das Methyl selber gegenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1 bis C_3-Alkyl substituiert sein kann, steht, wobei das Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)-, –(C=S)- oder –SO_2- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und der Ring selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano, Hydroxy, Aryl oder mit der Gruppe $–(CO)-R^5$, $–(CO)-O-R^{12}$, $–(SO_2)-R^{14}$, $-NR^{12}R^{13}$ oder mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C_1-C_3-Alkylthio oder Phenyl substituiertem C_1-C_3-Alkyl substituiert sein kann, steht, wobei das Aryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, C_1-C_3-Alkyl oder C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann,

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

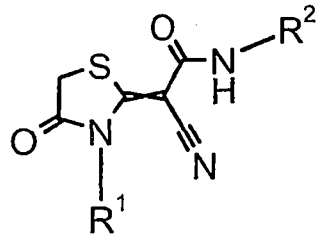
14. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß Anspruch 13, in der

R^{16} für ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_2-C_{10}-Heterocycloalkyl, Heteroaryl oder mit der Gruppe $-NR^{10}R^{11}$

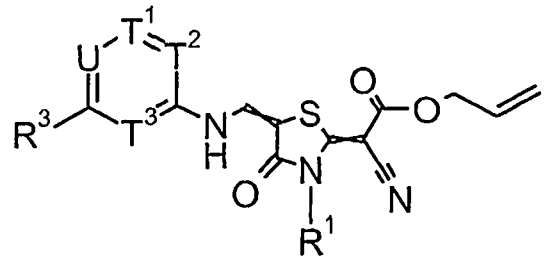
substituiertes Methyl, wobei das Methyl selber gegenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1 bis C_3-Alkyl substituiert sein kann, steht, wobei das Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere –(CO)-oder $–SO_2$- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und der Ring selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano, Hydroxy, Aryl oder mit der Gruppe $–(CO)-R^5$, $–(CO)-O-R^{12}$, $–(SO_2)-R^{14}$, $-NR^{12}R^{13}$ oder mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C_1-C_3-Alkylthio oder Phenyl substituiertem C_1-C_3-Alkyl substituiert sein kann, steht, wobei das Aryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, C_1-C_3-Alkyl oder C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann,

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

15. Verbindungen der allgemeinen Formel II oder IV,



(II)



(IV)

in der

R^1, R^2, R^3, U, T^1, T^2 und T^3 die in der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 1 bis 14, angegebene Bedeutung haben, sowie deren Solvate, Hydrate, Diastereomere, Enantiomere und Salze als Zwischenprodukte zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I).

16. Verbindungen der allgemeinen Formel II nach Anspruch 15 mit folgenden Formeln:
2-Cyano-N-ethyl-2-[3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide,
2-Cyano-2-[3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-

acetamide,
2-Cyano-2-[3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-prop-2-ynyl-acetamide
oder
2-Cyano-N-cyanomethyl-2-[3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-
acetamide
2-Cyano-N-(2,2-difluoro-ethyl)-2-[3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-
acetamide
2-Cyano-2-[3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-(2-hydroxy-1,1-
dimethyl-ethyl)-acetamide
2-Cyano-2-[3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-(2-fluoro-ethyl)-
acetamide
sowie deren Solvate, Hydrate, Diastereomere, Enantiomere und Salze als Zwischenprodukte zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I).

17. Verbindungen der allgemeinen Formeln (II) oder (IV) gemäß Anspruch 15 oder Verbindungen gemäß Anspruch 16 zur Verwendung als Zwischenprodukte zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I).

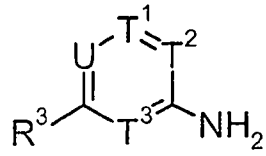
18. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formeln (II) oder (IV) gemäß Anspruch 15 oder Verbindungen gemäß Anspruch 16 als Zwischenprodukte zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I).

19. Arzneimittel, die mindestens eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 14 enthalten.

20. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 1 bis 14, zur Herstellung eines Arzneimittels.

21. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 14 oder Arzneimittel gemäß einem der Ansprüche 19 mit geeigneten Formulierungs- und Trägerstoffen.

22. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, wobei Verbindungen der allgemeinen Formel II mit Verbindungen der allgemeinen Formel III,



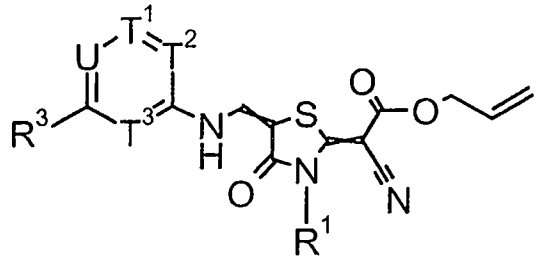
(III)

in der

R^3, U, T^1, T^2 und T^3 die gleiche Bedeutung wie R^3, U, T^1, T^2 und T^3 gemäß einem der Ansprüche 1 bis 14 haben, in einem Ameisensäureorthoester mit drei gleichen oder verschiedenen gegebenenenfalls verbrückten oder mit Halogen substituierten Alkoxy- oder Aryloxyresten und gegebenenfalls einem polaren Lösungsmittel erhitzt werden,

oder

Verbindungen der allgemeinen Formel IV

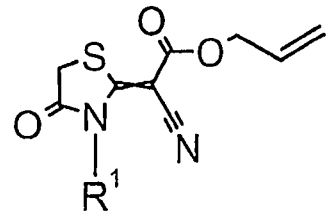


(IV)

in der

R^1, R^3, U, T^1, T^2 und T^3 die gleiche Bedeutung wie R^1, R^3, U, T^1, T^2 und T^3 gemäß einem der Ansprüche 1 bis 14 haben, mit einem Allylakzeptor und einem Katalysator in einem aprotischen Lösungsmittel umgesetzt und nach abgeschlossener erster Teilreaktion mit einem Kupplungsreagenz, einer Base und R^2-NH_2, wobei R^2 die gleiche Bedeutung hat wie R^2 gemäß einem der Ansprüche 1 bis 14 in einem aprotischen Lösungsmittel zu den Verbindungen der allgemeinen Formel I umgesetzt werden.

23. Verfahren nach Anspruch 22, wobei für die Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel II, Verbindungen der allgemeinen Formel V,



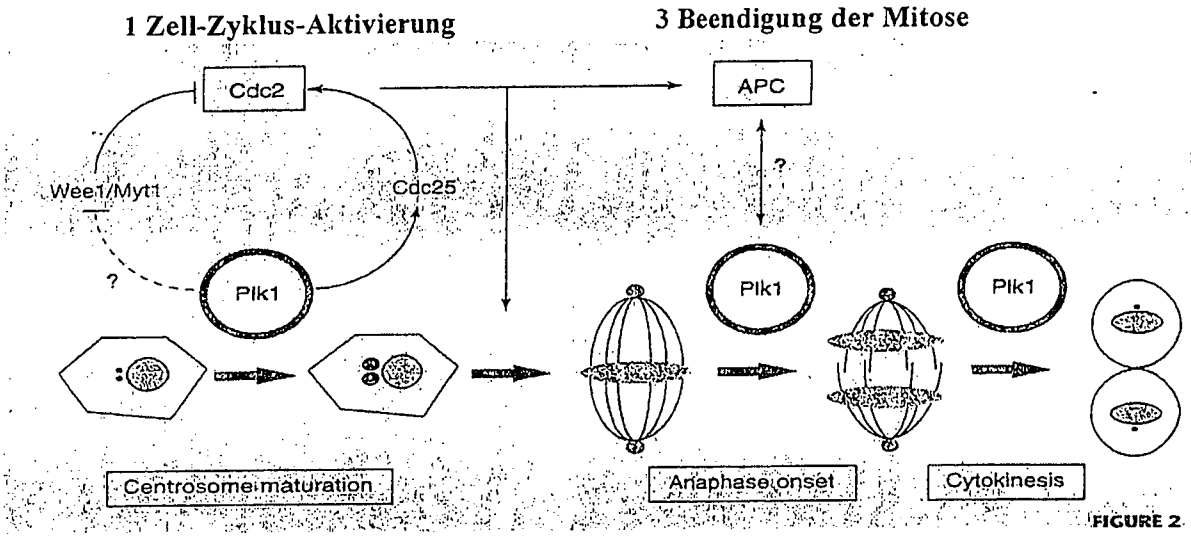
(V)

in der

R^1 die gleiche Bedeutung wie R^1 gemäß einem der Ansprüche 1 bis 14 hat,

mit einem Allylakzeptor und einem Katalysators in einem aprotischen Lösungsmittel umsetzt und nach abgeschlossener erster Teilreaktion mit einem Kupplungsreagenz, einer Base und R^2-NH_2, wobei R^2 die gleiche Bedeutung hat wie R^2 gemäß einem der Ansprüche 1 bis 14 in einem aprotischen Lösungsmittel zu den Verbindungen der allgemeinen Formel I umgesetzt werden.

Fig. 1



2 Zell-Teilungs-Mechanismus

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2005/013418

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D277/20 C07D417/12 A61K31/427 A61K31/426

489

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)
C07D

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, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 2005/042505 A (SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT; SCHULZE, VOLKER; EIS, KNUT; WORTMANN, LAR) 12 May 2005 (2005-05-12) the whole document	1-23
X	WO 03/093249 A (SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT; SCHWEDE, WOLFGANG; SCHULZE, VOLKER; EIS,) 13 November 2003 (2003-11-13) cited in the application the whole document	1-23

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

☒ See patent family 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
7 March 2006	14/03/2006

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31–70) 340–2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31–70) 340–3016	Von Daacke, A

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2005/013418

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005042505 A	12-05-2005	DE 10351744 A1	16-06-2005
WO 03093249 A	13-11-2003	AU 2003222845 A1	17-11-2003
		BR 0309758 A	15-02-2005
		CA 2484597 A1	13-11-2003
		CN 1649853 A	03-08-2005
		EP 1501794 A1	02-02-2005
		HR 20041142 A2	31-10-2005
		JP 2005538048 T	15-12-2005
		MX PA04010169 A	03-02-2005

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2005/013418

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
INV. C07D277/20 C07D417/12 A61K31/427 A61K31/426

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
C07D

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, BEILSTEIN Data, CHEM ABS 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 2005/042505 A (SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT; SCHULZE, VOLKER; EIS, KNUT; WORTMANN, LAR) 12. Mai 2005 (2005-05-12) das ganze Dokument	1-23
X	WO 03/093249 A (SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT; SCHWEDE, WOLFGANG; SCHULZE, VOLKER; EIS,) 13. November 2003 (2003-11-13) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-23

☐ 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
7. März 2006	14/03/2006

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

492

Tiazolidinonas metasustituidas, su preparación y su uso como medicamento

La invención se relaciona con tiazolidinonas, con su preparación y su uso como inhibidores de la polo-quinasa(Plk) para el tratamiento de diferentes enfermedades.

Las células tumorales se caracterizan por un proceso de ciclo celular desinhibido. Esto se debe, por una parte, a la pérdida de proteínas de control como RB, p16, p21, p53 etcétera, así como a la activación de los denominados aceleradores del proceso del ciclo celular, las quinasas dependientes de ciclina (Cdk). En farmacia, las Cdk son proteína antitumorales reconocidas. Además de las Cdk, se han descripto nuevas serin/treonin-quinasas reguladoras del ciclo celular, las denominadas polo-quinasas, que no solamente participan en la regulación del ciclo celular, sino también en la coordinación con otros procesos durante la mitosis y citocinesis (conformación del aparato en espiral, separación de cromosomas). De allí que esta clase de proteínas constituye un punto de partida interesante para la intervención terapéutica de enfermedades proliferativas, tales como el cáncer (Descombes & Nigg, Embo J. 17; 1328ff, 1998; Glover et al. Genes Dev 12, 3777ff, 1998).

Se encontró una proporción elevada de la expresión de Plk-1 en cáncer de pulmón de células no pequeñas (Wolf et al. Oncogene, 14, 543ff, 1997), en melanomas (Strebhardt et

al. JAMA, 283, 479ff, 2000), en carcinomas de células escamosas (Knecht et al. Cancer Res., 59, 2794ff, 1999) y en carcinomas de esófago (Tokumitsu et al. Int. Oncol. 15, 687ff, 1999). Se observó una correlación entre una proporción de expresión elevada en pacientes con tumores con pronóstico malo y tumores muy diferentes (Strebhardt et al. JAMA, 283, 479ff, 2000, Knecht et al.Cancer Res. 59, 2794ff, 1999 y Tokumitsu et al. Int. J. Oncol. 15, 687ff, 1999).

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

La microinyección de anticuerpos Plk-1 en células HeLa provocó mitosis defectuosa (Lane et al.; Journal Cel. Biol. 135, 1701ff, 1996).

Con un oligo antisentido "20-mero" pudo inhibirse la expresión de células Plk-1 en células A549, y pudo detenerse su capacidad de supervivencia. Igualmente fue posible demostrar un claro efecto antitumoral en ratones desnudos (Mundt et al., Biochem. Biophys. Res. Comm, 269, 377ff, 2000).

La microinyección de anticuerpos anti-Plk en células Hs68 humanas no inmortalizadas demostró, en comparación con células HeLa, una fracción de células claramente superior que habían quedado en una detención del crecimiento con G2 y

que mostraban mucho menos signos de mitosis defectuosa(Lane et al.;Jornal Cell Biol.,135,1701ff, 1996). 294

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

En mamíferos, se han descripto hasta ahora, además de las Plk-1, tres otras polo-quinasas que se inducen como respuesta mitógena, y que ejercen su función en la fase G1 del ciclo celular. Estas son, por una parte, las denominadas Prk/Plk-3 (el homólogo humano de la Fnk-ratón =quinasa inducida por el factor de crecimiento del fibroblasto; Wiest et al., Genes, Chromosomes & Cancer, 32; 384ff, 2001), Snk/Plk-2 (quinasa inducida por suero, Liby et al., DNA Sequence, 11, 527-33, 2001) y sak/Plk4 (Fode et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 91, 6388ff, 1994).

La inhibición de Plk-1 y de las otras quinasas de la familia polo, tales como Plk-2, Plk-3 y Plk-4, constituye de este modo un punto de partida muy prometedor para el tratamiento de diferentes enfermedades.

La identidad de la secuencia dentro de los dominios de Plk de la familia polo es de entre 40 y 60%, de modo que se presenta parcialmente 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

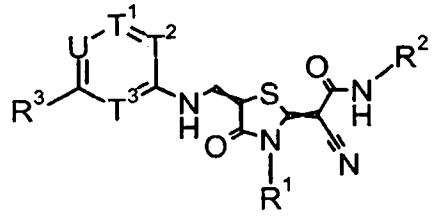
también puede ser selectivo o afectar preferentemente sólo una quinasa de la familia polo.

En la solicitud internacional $WOO_3/093249$ se revelan compuestos de tiazolidinona que inhiben quinasas de la familia polo.

El objeto del presente compuesto es ofrecer compuestos mejorados respecto de aquellos que constituyen el estado de la técnica, especialmente en cuanto a la inhibición de las polo-quinasas, y/u ofrecer compuestos alternativos que inhiben las quinasas, especialmente las polo-quinasas y/o que tienen mejores propiedades psicoquímicas que los revelados en el estado de la técnica.

Primera realización de la invención

En una primera realización de la presente invención, que se describe en la reivindicación 1 se comprobó que compuestos de la fórmula general I,



en los que

T^1, T^2 y T^3, independientemente uno del otro, representan -CH= o -N= y T^2 puede ser adicionalmente (-CF)=

U representa $-CR^4=$ o -N=,

R^1 representa C_{1-3}-alquilo o ciclopropilo sustituido

opcionalmente con uno o más halógeno iguales o diferentes,

R^2 representa C_{1-3}-alquilo, C_{3-4}-alquenilo, C_{3-4}-alquinilo o ciclopropilo sustituido opcionalmente con uno o más ciano, ciclopropilo, etinilo o halógeno iguales o diferentes, o representa hidroxietilo por lo menos monosustituido con metilo,

R^3 representa K, L o M, o representa R^{15},

K representa C_{1-3}-alquilo o C_{2-4}-alquenilo sustituido opcionalmente con X iguales o diferentes,

X representa halógeno, hidroxilo o representa el grupo OR^6, $NR^{10}R^{11}$ o representa C_{2-10}-heterocicloalquilo, donde el anillo del heterocicloalquilo contiene al menos un átomo igual o diferente del siguiente grupo: nitrógeno, oxígeno o azufre, y opcionalmente puede estar interrumpido con uno o varios grupos -(CO)-, -(C=S)- o $-SO_2$ en el anillo, y el anillo puede contener opcionalmente uno o varios enlaces dobles, y a su vez el anillo puede estar sustituido opcionalmente con uno o varios ciano, halógeno, hidroxilo, arilo iguales o diferentes, o con el grupo-(CO)-R^5, $-NR^{12}R^{11}$ o con C_{1-3}-alquilo sustituido opcionalmente con uno o varios halógeno, hidroxilo o C_{1-3}-alquiltiol iguales o diferentes, donde a su vez el arilo puede estar sustituido opcionalmente con ciano, halógeno o C_{1-3}-alcoxilo iguales o diferentes,

L representa el grupo $-O-R^7$, $-O-(CH_2)_n-(CO)-NH-R^8$, $-O-(CH_2)_n-(CO)-R^{15}$ o $-O-(CH_2)_n-(CO)-O-R^8$,

M representa el grupo $-NH-R^9$, $-NH-(CO)-OH$, $-NH-(CO)-O-R^9$ o $-NR^{12}-CO)-R^{16}$,

R^4 representa hidrógeno, ciano o halógeno o representa metilo sustituido opcionalmente con uno o más halógeno iguales o diferentes,

R^5 representa C_{1-4}-alquilo, fenilo o $-NR^{12}R^{13}$,

R^6 representa $-SO_2-R^{14}$,

R^7 representa C_{1-3}-alquilo sustituido opcionalmente con uno o más $NR^{12}R^{13}$ o C_{2-10}-heterocicloalquilo, donde el heterocicloalquilo del anillo contiene al menos un átomo igual o diferente del siguiente grupo: nitrógeno, oxígeno o azufre, y puede estar interrumpido en el anillo con uno o más grupos $-(CO)-$ o $-SO_2-$, y el anillo puede contener opcionalmente uno o varios enlaces dobles, y a su vez el anillo puede estar sustituido con uno o más halógeno, arilo iguales o diferentes, o con C_{1-3}-alquilo sustituido opcionalmente con uno o más halógenos iguales o diferentes,

R^8 representa C_{1-3}-alquilo, C_{3-4}-alquenilo, C_{3-4}-alquinilo sustituido opcionalmente con uno o más ciano, ciclopropilo o halógeno,

R^9 representa C_{1-5}-alquilo, C_{2-4}-alquenilo, ciclopropilo o C_{2-10}-heterocicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o más C_{1-4}-alcoxilo, C_{1-4}-alcoxi-C_{1-4}-alcoxilo, C_{2-10}-heterocicloalaquilo, ciano, ciclopropilo, halógeno, hidroxilo o con el grupo-$NR^{10}R^{11}$, $-O-(CO)-R^5$, $-(SO_2)-R^{14}$ o $-O-$

(SO_2)-R^{14}, donde el anillo del heterocicloalquilo contiene al menos un átomo igual o diferente del siguiente grupo: nitrógeno, oxígeno o azufre, y puede estar interrumpido en el anillo con uno o más grupos -(CO)- o $-SO_2$, y el anillo puede contener opcionalmente uno o varios enlaces dobles, y a su vez el anillo puede estar sustituido opcionalmente con halógeno, ciano, hidroxilo, arilo iguales o diferentes, o con el grupo-(CO)-R^5, -(CO)-O-R^{12}, -(SO_2)-R^{14}, -$NR^{12}R^{13}$ o con C_{1-3}-alquilo sustituido opcionalmente con uno o más halógeno, hidroxilo, C_{1-3}-alquiltiol o fenilo iguales o diferentes, donde a su vez el arilo puede estar sustituido opcionalmente con uno o más halógeno o C_{1-3}-alcoxilo iguales o diferentes,

R^{10} y R^{11}, independientemente uno del otro, representan C_{1-5}-alquilo, C_{2-10}-heterocicloalquilo, arilo, -$(CH_2)_n$-arilo o heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más halógeno, C_{1-3}-alquilo, C_{1-3}-alcoxilo iguales o diferentes, donde el heterocicloalquilo del anillo contiene al menos un átomo, igual o diferente, del siguiente grupo: nitrógeno, oxígeno o azufre, y puede estar interrumpido opcionalmente en el anillo con uno o más grupos -(CO)- o $-SO_2$, y el anillo puede contener opcionalmente uno o varios enlaces dobles,

R^{12} y R^{13}, independientemente uno del otro, representan, hidrógeno o C_{1-4}-alquilo,

R^{14} representa C_{1-3}-alquilo o representa arilo

R^{15} es un C_{2-10}-heterocicloalquilo sustituido opcio-

nalmente con uno o más C_{1-3}-alquilo o $(CH_2)_n$-arilo iguales o diferentes, donde el anillo del heterocicloalquilo contiene al menos un átomo igual o diferente del siguiente grupo: nitrógeno, oxígeno o azufre, y puede estar interrumpido opcionalmente en el anillo con uno o más grupos -(CO)- o -SO_2, y el anillo puede contener opcionalmente uno o varios enlaces dobles,

R^{16} representa hidrógeno o representa C_{2-4}-alquenilo, ciclopropilo o C_{2-10}-heterocicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o más C_{1-4}-alcoxilo, C_{1-4}-alcoxi-C_{1-4}-alcoxilo, C_{2-10}-heterocicloalquilo, ciano, ciclopropilo, halógeno, hidroxilo iguales o diferentes, o con el grupo-$NR^{10}R^{11}$, -O-(CO)-R^5, -(SO_2)-R^{14} o -O-(SO_2)-R^{14}, o representa C_{1-4}-alquilo sustituido con uno o más C_{1-4}-alcoxilo, ciano, ciclopropilo, halógeno, hidroxilo iguales o diferentes, o con el grupo-$NR^{10}R^{11}$, -O-(CO)-R^5, -(SO_2)-R^{14} o -O-(SO_2)-R^{14} o representa metilo sustituido opcionalmente con uno o más C_{2-10}-heterocicloalquilo o heteroarilo iguales o diferentes, donde el anillo del heterocicloalquilo contiene al menos un átomo igual o diferente del siguiente grupo: nitrógeno, oxígeno o azufre, y puede estar interrumpido opcionalmente en el anillo con uno o más grupos -(CO)- o -SO_2, y el anillo puede contener opcionalmente uno o varios enlaces dobles, y a su vez el anillo puede estar sustituido opcionalmente con halógeno, ciano, hidroxilo, arilo iguales o diferentes, o

con el grupo-(CO)-R^5, -(CO)-O-R^{12}, -(SO_2)-R^{14}, -$NR^{12}R^{13}$ o con C_{1-3}-alquilo que puede estar sustituido opcionalmente con uno o más halógeno, hidroxilo, C_{1-3}-alquiltiol o fenilo iguales o diferentes, donde a su vez el arilo puede estar sustituido opcionalmente con uno o más halógeno, C_{1-3}-alquilo o C_{1-3}-alcoxilo iguales o diferentes,

o representa C_{1-4}-alquilo sustituido con uno o más C_{2-10}-heterocicloalquilo iguales o diferentes, o representa C_{2-4}-alquilo sustituido con uno o más C_{1-4}-alcoxi-C_{1-4}-alcoxilo iguales o diferentes, donde el anillo heterocicloalquilo contiene al menos un átomo igual o diferente del siguiente grupo: nitrógeno, oxígeno o azufre, y puede estar interrumpido opcionalmente con uno o más grupos -(CO)-, -(C=S)- o -SO_2- en el anillo, y el anillo puede contener opcionalmente uno o varios enlaces dobles, y a su vez el anillo puede estar sustituido con uno o más halógeno, ciano, hidroxilo, arilo iguales o diferentes, o con el grupo-(CO)-R^5, --(CO)-O-R^{12}, -(SO_2)-R^{14}, -$NR^{12}R^{13}$ o con C_{1-3}-alquiltiol o fenilo sustituido opcionalmente con uno o más halógeno, hidroxilo, iguales o diferentes, donde a su vez el arilo puede estar sustituido opcionalmente con uno o más halógeno, C_{1-3}-alquilo o C_{1-3}-alcoxilo,iguales o diferentes, y

n tiene un valor de 1- 4,

y los solvatos, los hidratos, los diastereómeros, los enantiómeros y las sales de éstos, representan compuestos

mejorados en cuanto a la inhibición de polo-quinasas.

Otra variante de la primera realización de la presente invención comprende compuestos de la fórmula general I de la reivindicación 2, de acuerdo con la reivindicación 1, en los que

R^3 representa K, L o M,

X representa halógeno, hidroxilo o representa el grupo $-OR^6$, $-NR^{10}R^{11}$ o representa C_{2-10}-heterocicloalquilo, donde el heterocicloalquilo contiene en el anillo al menos un átomo igual o diferente del siguiente grupo: nitrógeno, oxígeno o azufre, y puede estar interrumpido opcionalmente con uno o más grupos -(CO)-, -(C=S)- o $-SO_2-$ en el anillo, y el anillo puede contener opcionalmente uno o varios enlaces dobles, y a su vez el anillo puede estar sustituido opcionalmente con ciano, halógeno, hidroxilo, arilo, iguales o diferentes, o con el grupo-(CO)-R^5, $-NR^{12}R^{13}$ o con C_{1-3}-alquilo sustituido opcionalmente con uno o varios halógeno, hidroxilo o C_{1-3}-alquiltiol iguales o diferentes, donde a su vez el arilo puede estar sustituido opcionalmente con uno o más ciano, halógeno o C_{1-3}-alcoxilo, iguales o diferentes,

L representa el grupo $-O-R^7$, $-O-(CH_2)_n-(CO)-NH-R^8$ o $-O-(CH_2)_n-(CO)-O-R^8$,

R^9 representa C_{1-4}-alquilo, C_{2-4}-alquenilo, ciclopropilo o C_{2-10}-heterocicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o más C_{1-4}-alcoxilo, C_{1-4}-alcoxi-C_{1-4}-alcoxilo, C_{2-10}-heterociclo-

alquilo, ciano, ciclopropilo, halógeno, hidroxilo o con el grupo-$NR^{10}R^{11}$, -O-(CO)-R^5, -(SO_2)-R^{14} o -O-(SO_2)-R^{14}, donde el anillo del heterocicloalquilo contiene al menos un átomo igual o diferente del siguiente grupo: nitrógeno, oxígeno o azufre, y puede estar interrumpido opcionalmente por uno o más grupos -(CO)- o $-SO_2-$ en el anillo, y el anillo puede contener opcionalmente uno o varios enlaces dobles, y a su vez el anillo puede estar sustituido opcionalmente con halógeno, ciano, hidroxilo, arilo iguales o diferentes, o con el grupo-(CO)-R^5, -(CO)-O-R^{12}, -(SO_2)-R^{14}, -$NR^{12}R^{13}$ o con C_{1-3}-alquilo sustituido opcionalmente con uno o más halógeno, hidroxilo, C_{1-3}-alquiltiol o fenilo, iguales o diferentes, donde a su vez el arilo puede estar sustituido opcionalmente con uno o más halógeno o C_{1-3}-alcoxilo iguales o diferentes,

R^{16} representa hidrógeno o representa C_{2-4}-alquenilo, ciclopropilo o C_{2-10}-heterocicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o más C_{1-4}-alcoxilo, C_{1-4}-alcoxi-C_{1-4}-alcoxilo, C_{2-10}-heterocicloalquilo, ciano, ciclopropilo, halógeno, hidroxilo iguales o diferentes, o con el grupo-$NR^{10}R^{11}$, -O-(CO)-R^5, -(SO_2)-R^{14} o -O-(SO_2)-R^{14} o representa C_{1-4}-alquilo sustituido con uno o más C_{1-4}-alcoxilo, ciano, ciclopropilo, halógeno, hidroxilo iguales o diferentes, o con el grupo-$NR^{10}R^{11}$, -O-(CO)-R^5, -(SO_2)-R^{14} o -O-(SO_2)-R^{14} o representa metilo sustituido opcionalmente con uno o más C_{2-10}-heterocicloalquilo iguales o diferentes, donde el anillo del

heterocicloalquilo contiene al menos un átomo igual o diferente del siguiente grupo: nitrógeno, oxígeno o azufre, y puede estar interrumpido opcionalmente con uno o más grupos -(CO)- o $-SO_2-$ en el anillo, y el anillo puede contener opcionalmente uno o varios enlaces dobles, y a su vez el anillo puede estar sustituido opcionalmente con halógeno, ciano, hidroxilo, arilo o con el grupo-$(CO)-R^5$, $-(CO)-O-R^{12}$, $-(SO_2)-R^{14}$, $-NR^{12}R^{13}$ o con C_{1-3}-alquilo sustituido opcionalmente con uno o más halógeno, hidroxilo, C_{1-3}-alquiltiol o fenilo iguales o diferentes, donde a su vez el arilo puede estar sustituido opcionalmente con uno o más halógeno o C_{1-3}-alcoxilo iguales o diferentes, o representa C_{1-4}-alquilo sustituido con uno o más C_{2-10}-heterocicloalquilo o representa C_{2-4}-alquilo sustituido con uno o más C_{1-4}-alcoxi-C_{1-4}-alcoxilo iguales o diferentes, donde el anillo del heterocicloalquilo contiene al menos un átomo igual o diferente del siguiente grupo: nitrógeno, oxígeno o azufre, y puede estar sustituido opcionalmente por uno o más grupos -(CO)- o $-SO_2-$ en el anillo, y el anillo puede contener opcionalmente uno o varios enlaces dobles, y a su vez el anillo puede estar sustituido con halógeno, ciano, hidroxilo, arilo iguales o diferentes, o con el grupo-$(CO)-R^5$, $-(CO)-O-R^{12}$, $-(SO_2)-R^{14}$, $-NR^{12}R^{13}$ o con C_{1-3}-alquilo sustituido opcionalmente con uno o más halógeno, hidroxilo, C_{1-3}-alquiltiol o fenilo iguales o diferentes, donde a su vez el arilo puede estar sustituido

opcionalmente con uno o más halógeno o C_{1-3}-alcoxilo iguales o diferentes, y

los solvatos, los hidratos, los diastereómeros, los enantiómeros y las sales de éstos.

Otro objeto de acuerdo con esta primera realización de la presente invención también son los compuestos de la fórmula general I en la reivindicación 3, de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en los que

R^7 puede estar sustituido con C_1-C_3-alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos $-NR^{12}R^{13}$ o C_2-C_{10}-heterocicloalquilo iguales o diferentes, donde el heterocicloalquilo en el anillo contiene al menos un átomo, igual o diferente, del siguiente grupo: nitrógeno, oxígeno y azufre, y puede estar interrumpido por uno o más grupos -(CO)- o -SO_2- en el anillo, y opcionalmente puede contener uno o más enlaces dobles en el anillo,

R^9 representa C_1-C_5-alquilo, C_2-C_4-alquenilo, ciclopropilo o C_2-C_{10}-heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos C_1-C_4-alcoxilo, C_1-C_4-alcoxi-C_1-C_4-alcoxilo, C_2-C_{10}-heterocicloalquilo, ciano, ciclopropilo, halógeno o hidroxilo iguales o diferentes, o con los grupos $-NR^{10}R^{11}$, $-O-(CO)-R^5$, $-(SO_2)-R^{14}$ u $-O-(SO_2)-R^{12}$, donde el heterocicloalquilo en el anillo contiene al menos un átomo, igual o diferente, del siguiente grupo: nitrógeno, oxígeno y azufre, y puede estar interrumpido por uno o más grupos -(CO)- o -SO_2-

en el anillo, y opcionalmente puede contener uno o más enlaces dobles en el anillo, y el anillo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno, ciano, hidroxilo o fenilo iguales o diferentes, donde éstos pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos halógeno o C_1-C_3-alcoxilo iguales o diferentes, o con los grupos $-(CO)-R^5$, $-(CO)-O-R^{12}$, $-(SO_2)-R^{14}$ o $-NR^{12}R^{13}$, o puede representar C_1-C_3-alquilo sustituido con uno o más grupos halógeno, hidroxilo, C_1-C_3-alquiltiol o fenilo iguales o diferentes,

R^{10} y R^{11} independientemente uno del otro, representan C_1-C_5-alquilo, C_2-C_{10}-heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno, C_1-C_3-alquilo o C_1-C_3-alcoxilo iguales o diferentes, donde el heterocicloalquilo en el anillo contiene al menos un átomo, igual o diferente, del siguiente grupo: nitrógeno, oxígeno y azufre, y puede estar interrumpido por uno o más grupos $-(CO)-$ o $-SO_2-$ en el anillo, y opcio-nalmente puede contener uno o más enlaces dobles en el anillo,

R^{14} representa C_1-C_3-alquilo o fenilo, y

n tiene un valor de 1-4,

los solvatos, los hidratos, los diastereómeros, los enantiómeros y las sales de éstos.

Otra variante de la primera realización de la presente invención son los compuestos de la fórmula general I en la reivindicación 4, de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3,

en los que

R^1 representa metilo, etilo, isopropilo o ciclopropilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno iguales o diferentes,

R^2 representa metilo, etilo, alilo, propargilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos ciano, ciclopropilo, etiniloo o halógeno iguales o diferentes, o

representa hidroxietilo opcionalmente sustituido con al menos un grupo metilo,

X representa halógeno, hidroxilo o los grupos $-OR^6$, $-NR^{10}R^{11}$, o azetidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, octahidroisoquinolinilo, benzopirrolidinilo, piperazinilo, tetrahidrooxazolilo, piperazinonilo, tetrahidrotiazolilo, tetrahidroimidazolonilo, benzomorfolinilo, triazintionilo, tetrahidroisoquinolinilo o tetrahidroquinolinilo, donde los grupos pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, octahidroisoquinolinilo, benzopirrolidinilo, piperazinilo, tetrahidrooxazolilo, piperazinonilo, tetrahidrotiazolilo, tetrahidroimidazolonilo, benzomorfolinilo, triazintionilo, tetrahidroisoquinolinilo o tetrahidroquinolinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos halógeno, hidroxilo o fenilo iguales o diferentes, donde éstos pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos halógeno o C_1-C_3-alcoxilo iguales o diferentes, o con los grupos $-(CO)-R^5$ o $-NR^{12}R^{13}$, o

pueden estar opcionalmente sustituidos con C_1-C_3-alquilo sustituido con uno o más grupos ciano, halógeno, hidroxilo o C_1-C_3-alquiltiol iguales o diferentes,

R^4 representa hidrógeno o halógeno, o representa metilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno iguales o diferentes,

R^5 representa metilo, etilo, ter-butilo, fenilo o $-NH_2$,

R^6 representa $-SO_2$-metilo,

R^7 puede estar sustituido con C_1-C_3-alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos $-N(C_1$-C_3-alquilo$)_2$, pirrolidinilo, morfolinilo o piperidinilo iguales o diferentes,

R^8 representa metilo, etilo, alilo o propargilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos ciano, ciclopropilo o halógeno iguales o diferentes,

R^9 representa metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, ter-butilo, etenilo, ciclopropilo, tetrahidropiranilo o tetrahidrofuranilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos C_1-C_4-alcoxilo, C_1-C_4-alcoxi-C_1-C_4-alcoxilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, tiomorfolinilo, benzopirrolidinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidrooxazolilo, piperazinonilo, tetrahidrotiazolilo, tetrahidroimidazolonilo, benzomorfolinilo, tetrahidrotriazoltionilo, morfolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, ciano, ciclopropilo, halógeno o hidroxilo iguales o

diferentes, o con los grupos $-NR^{10}R^{11}$, $-O-(CO)-R^5$, $-(SO_2)-R^{14}$ u $-O-(SO_2)-C_1-C_3$-alquilo, donde los grupos pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, tiomorfolinilo, benzopirrolidinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidrooxazolilo, piperazinonilo, tetrahidrotiazolilo, tetrahidroimidazolonilo, benzomorfolinilo, tetrahidrotriazoltionilo, morfolinilo, tetrahidroisoquinolinilo u octahidroisoquinolinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos halógeno, hidroxilo, fenilo o C_1-C_3-alcoxilo iguales o diferentes, o con los grupos $-(CO)-R^5$, $-(CO)-O-R^5$, $-(SO_2)-R^{14}$, $-N(CH_3)_2$, o pueden estar opcionalmente sustituidos con metilo o etilo sustituido con uno o más grupos halógeno, hidroxilo, metiltiol o fenilo iguales o diferentes,

R^{10} y R^{11}, independientemente uno del otro, representan C_1-C_5-alquilo, pirrolidinilo, fenilo o piridinilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno, C_1-C_3-alquilo o C_1-C_3-alcoxilo iguales o diferentes,

R^{12} y R^{13}, independientemente uno del otro, representan hidrógeno o metilo, etilo, isopropilo,

R^{14} representa C_1-C_4-alquilo o fenilo, y

n tiene un valor de 1 ó 2,

los solvatos, los hidratos, los diastereómeros, los enantiómeros y las sales de éstos.

Otro objeto de la presente invención de acuerdo con esta realización también son los compuestos de la fórmula

general I en la reivindicación 5, de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, en los que

U representa -CH=, -CF=, $-C(CH_3)=$ o -N=,

R^1 representa metilo, etilo, isopropilo o ciclopropilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos flúor iguales o diferentes,

R^2 representa metilo, etilo, alilo, propargilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos ciano, ciclopropilo, etiniloo o flúor iguales o diferentes, o representa hidroxietilo opcionalmente sustituido con al menos un grupo metilo,

K representa metilo, etilo o etenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos X iguales o diferentes,

X representa halógeno, hidroxilo o el grupo $-O-SO_2-$metilo, o pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo u octahidroisoquinolinilo, donde los grupos pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo u octahidroisoquinolinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos halógeno, hidroxilo o fenilo iguales o diferentes, o pueden estar opcionalmente sustituidos con metilo sustituido con uno o más grupos halógeno iguales o diferentes,

L representa los grupos $-O-R^7$, $-O-(CH_2)_n-(CO)-NH-R^8$ u $-O-(CH_2)-(CO)-O-R^8$,

M representa los grupos $-NH-R^9$, $-NH-(CO)-R^{16}$, $-NH-(CO)-$

$O-R^9$ o $-N(CH_3)-(CO)-R^{16}$,

R^7 representa etilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos $-N(C_1-C_3\text{-alquilo})_2$, pirrolidinilo, morfolinilo o piperidinilo iguales o diferentes,

R^8 representa metilo, etilo, alilo o propargilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos ciano, ciclopropilo o flúor iguales o diferentes, y

R^9 representa metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, ter-butilo, etenilo, ciclopropilo, tetrahidropiranilo o tetrahidrofuranilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos C_1-C_4-alcoxilo, C_1-C_4-alcoxi-C_1-C_4-alcoxilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, ciano, ciclopropilo, halógeno o hidroxilo iguales o diferentes, o con los grupos $-N(C_1-C_3\text{-alquilo})_2$, $-O-(CO)-(C_1-C_3\text{-alquilo})$ u $-O-(SO_2)-C_1-C_3$-alquilo, donde los grupos pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos halógeno iguales o diferentes, o con los grupos $-(CO)-C_1-C_4$-alquilo, $-(CO)-O-C_1-C_4$-alquilo, $-(SO_2)-C_1-C_3$-alquilo, $-(SO_2)$-fenilo, $-N(C_1-C_3\text{-alquilo})_2$, o pueden estar opcionalmente sustituidos con metilo o etilo sustituido con uno o más grupos halógeno, hidroxilo o C_1-C_3-alquiltiol iguales o diferentes,

los solvatos, los hidratos, los diastereómeros, los enantiómeros y las sales de éstos.

Otro objeto de la invención de acuerdo con esta realización también son los compuestos de la fórmula general I en la reivindicación 6, de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5, en los que

R^1 representa etilo,

X representa iodo, hidroxilo o el grupo -O-SO_2-metilo, o pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo u octahidroisoquinolinilo, donde los grupos pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo u octahidroisoquinolinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos halógeno, hidroxilo o fenilo iguales o diferentes, o pueden estar sustituidos con metilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno iguales o diferentes,

R^7 representa etilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos $-N(CH_3)_2$, pirrolidinilo, morfolinilo o piperidinilo iguales o diferentes,

R^9 representa metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, ter-butilo, etenilo, ciclopropilo, tetrahidropiranilo o tetrahidrofuranilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos metoxilo, etoxilo, butoxi-etoxilo, metoxi-etoxilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, ciano, ciclopropilo, cloro, flúor o hidroxilo iguales o diferentes, o con los grupos $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_3)(C_2H_5)$, $-O-(CO)-(CH_3)$ u $-O-(SO_2)$-metilo, donde los

grupos pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más flúor, o con los grupos $-(CO)-CH_3$, $-(CO)-C_2H_5$, $-(CO)-C(CH_3)_3$, $-(CO)-O-C(CH_3)_3$, $-(SO_2)-CH_3$, $-(SO_2)-$fenilo o $-N(CH_3)_2$, o pueden estar opcionalmente sustituidos con metilo o etilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos flúor, hidroxilo o metiltiol iguales o diferentes, los solvatos, los hidratos, los diastereómeros, los enantiómeros y las sales de éstos.

Otro objeto de la primera realización de esta invención también son los compuestos de la fórmula general I en la reivindicación 7, de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6, en los que

R^{16} representa C_1-C_4-alquilo sustituido con uno o más grupos C_1-C_4-alcoxilo, ciano, ciclopropilo, halógeno o hidroxilo iguales o diferentes, o con los grupos $-NR^{10}R^{11}$, $-O-(CO)-R^5$, $-(SO_2)-R^{14}$ u $-O-(SO_2)-R^{14}$, o representa metilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos C_2-C_{10}-heterocicloalquilo iguales o diferentes, donde el heterocicloalquilo en el anillo contiene al menos un átomo, igual o diferente, del siguiente grupo: nitrógeno, oxígeno y azufre, y puede estar interrumpido por uno o más grupos $-(CO)-$ o $-SO_2-$ en el anillo, y opcionalmente puede contener uno o más enlaces dobles en el anillo, y el anillo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos

halógeno, ciano, hidroxilo o arilo iguales o diferentes, o con los grupos $-(CO)-R^5$, $-(CO)-O-R^{12}$, $-(SO_2)-R^{14}$ o $-NR^{12}R^{13}$, o puede representar C_1-C_3-alquilo sustituido con uno o más grupos halógeno, hidroxilo, C_1-C_3-alquiltiol o fenilo iguales o diferentes, donde el arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno o C_1-C_3-alcoxilo iguales o diferentes,

los solvatos, los hidratos, los diastereómeros, los enantiómeros y las sales de éstos.

Otro objeto de la primera realización de esta invención también son los compuestos de la fórmula general I en la reivindicación 8, de acuerdo con la reivindicación 7, en los que

R^{16} representa C_1-C_4-alquilo sustituido con uno o más grupos $-NR^{10}R^{11}$ iguales o diferentes, o representa metilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos C_2-C_{10}-heterocicloalquilo iguales o diferentes, donde el heterocicloalquilo en el anillo contiene al menos un átomo, igual o diferente, del siguiente grupo: nitrógeno, oxígeno y azufre, y puede estar interrumpido por uno o más grupos $-(CO)-$ o $-SO_2-$ en el anillo, y opcionalmente puede contener uno o más enlaces dobles en el anillo, y el anillo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno, ciano, hidroxilo o arilo iguales o diferentes, o con los grupos $-(CO)-R^5$, $-(CO)-O-R^{12}$, $-(SO_2)-R^{14}$ o $-NR^{12}R^{13}$, o puede

estar opcionalmente sustituido con C_1-C_3-alquilo sustituido con uno o más grupos halógeno, hidroxilo, C_1-C_3-alquiltiol o fenilo iguales o diferentes, donde el arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno o C_1-C_3-alcoxilo iguales o diferentes,

los solvatos, los hidratos, los diastereómeros, los enantiómeros y las sales de éstos.

Otro objeto de la primera realización de la presente invención son los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 8, en los que

K representa C_1-C_3-alquilo o C_2-C_4-alquenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos X iguales o diferentes.

Otro objeto de la primera realización de la presente invención son los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 8, en los que

K representa C_1-C_3-alquilo o C_2-C_4-alquenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos X iguales o diferentes.

Otro objeto preferido de la primera realización de la presente invención son los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 8, en los que

K representa opcionalmente metilo, etilo o etenilo sustituido con uno o más grupos X iguales o diferentes.

Otro objeto de la primera realización de la presente

invención son los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 8, en los que

L representa los grupos $-O-R^1$, $-O-(CH_2)_n-(CO)-NH-R^8$, $-O-(CH_2)_n-(CO)-R^{15}$ u $-O-(CH_2)_n-(CO)-O-R^8$.

Otro objeto de la primera realización de la presente invención son los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 8, en los que

L representa los grupos $-O-R^7$, $-O-(CH_2)_n(CO)-NH-R^8$ u $-O-(CH_2)_n-(CO)-O-R^8$.

Otro objeto preferido de la primera realización de la presente invención son los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 8, en los que

L representa los grupos $-O-R^7$, $-O-(CH_2)_n-(CO)-NH-R^8$ o $-O-(CH_2)-(CO)-O-R^8$.

Otro objeto de esta primera realización de la presente invención son los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 8, en los que

R^5 representa C_1-C_4-alquilo, fenilo o $-NR^{12}R^{13}$.

Otro objeto preferido de esta primera realización de la presente invención son los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 8, en los que

R^5 representa metilo, etilo, ter-butilo, fenilo o $-NH_2$.

Otro objeto de la primera realización de la presente invención son los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 8, en los que

R^{16} representa hidrógeno o C_2-C_4-alquenilo, ciclopropilo o C_2-C_{10}-heterocicloalquilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos C_1-C_4-alcoxilo, C_1-C_4-alcoxi-C_1-C_4-alcoxilo, C_2-C_{10}-heterocicloalquilo, ciano, ciclopropilo, halógeno o hidroxilo iguales o diferentes, o con los grupos $-NR^{10}R^{11}$, $-O-(CO)-R^5$, $-(SO_2)-R^{14}$ u $-O-(SO_2)-R^{14}$, o representa C_1-C_4-alquilo sustituido con uno o más grupos C_1-C_4-alcoxilo, ciano, ciclopropilo, halógeno o hidroxilo iguales o diferentes, o con los grupos $-NR^{12}R^{13}$, $-O-(CO)-R^5$, $-(SO_2)-R^{11}$ u $-O-(SO_2)-R^{14}$, o representa metilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos C_2-C_{10}-heterocicloalquilo o heteroarilo iguales o diferentes, pero preferiblemente sin heteroarilo, donde el heterocicloalquilo en el anillo contiene al menos un átomo, igual o diferente, del siguiente grupo: nitrógeno, oxígeno y azufre, y opcionalmente puede estar interrumpido por uno o más $-(CO)-$, $-(C=S)-$, pero preferiblemente sin $-(C=S)-$, o $-SO_2-$, en el anillo, y opcionalmente puede contener uno o más enlaces dobles en el anillo, y el anillo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno, ciano, hidroxilo o arilo iguales o diferentes, o con los grupos $-(CO)-R^5$, $-(CO)-O-R^{12}$, $-(SO_2)-R^{14}$ o $-NR^{12}R^{13}$, o puede estar opcionalmente sustituido con C_1-C_3-alquilo sustituido con uno o más grupos halógeno, hidroxilo, C_1-C_3-alquiltiol o fenilo iguales o diferentes, donde el arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos

halógeno o C_1-C_3-alquilo iguales o diferentes, pero preferiblemente sin C_1-C_3-alquilo, o C_1-C_3-alcoxilo, o representa C_1-C_4-alquilo sustituido con uno o más grupos C_2-C_{10}-heterocicloalquilo iguales o diferentes, o representa C_2-C_4-alquilo sustituido con uno o más grupos C_1-C_4-alcoxi-C_1-C_4-alcoxilo iguales o diferentes, donde el heterociclo alquilo en el anillo contiene al menos un átomo, igual o diferente, del siguiente grupo: nitrógeno, oxígeno y azufre, y opcionalmente puede estar interrumpido por uno o más grupos -(CO)-, -(C=S)-, pero preferiblemente sin -(C=S)-, o $-SO_2-$, en el anillo, y opcionalmente puede contener uno o más enlaces dobles en el anillo, y el anillo puede estar sustituido con uno o más grupos halógeno, ciano, hidroxilo o arilo iguales o diferentes, o con los grupos $-(CO)-R^5$, $-(CO)-O-R^{12}$, $-(SO_2)-R^{14}$ o $-NR^{12}R^{13}$, o puede representar C_1-C_3-alquilo sustituido con uno o más grupos halógeno, hidroxilo, C_1-C_3-alquiltiol o fenilo iguales o diferentes, donde el arilo puede estar opcionalmente sustituido con C_1-C_3-alquilo sustituido con uno o más grupos halógeno, C_1-C_3-alquilo, pero preferiblemente sin C_1-C_3-alquilo, o C_1-C_3-alcoxilo.

Otro objeto preferido de la primera realización de la presente invención son los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 8, en los que

R^{16} representa C_1-C_4-alquilo sustituido con uno o más grupos C_1-C_4-alcoxilo, ciano, ciclopropilo, halógeno o

hidroxilo iguales o diferentes, o con los grupos $-NR^{10}R^{11}$, $-O-(CO)-R^5$, $-(SO_2)-R^{14}$ u $-O-(SO_2)-R^{14}$, o representa metilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos C_2-C_{10}-heterocicloalquilo o heteroarilo iguales o diferentes, pero preferiblemente sin heteroarilo, donde el heterocicloalquilo en el anillo contiene al menos un átomo, igual o diferente, del siguiente grupo: nitrógeno, oxígeno y azufre, y opcionalmente puede estar interrumpido por uno o más grupos $-(CO)-$, $-(C=S)-$, pero preferiblemente sin $-(C=S)-$, o $-SO_2-$, en el anillo, y opcionalmente puede contener uno o más enlaces dobles en el anillo, y el anillo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno, ciano, hidroxilo o arilo iguales o diferentes, o con los grupos $-(CO)-R^5$, $-(CO)-O-R^{12}$, $-(SO_2)-R^{14}$ o $-NR^{12}R^{13}$, o puede representar C_1-C_3-alquilo sustituido con uno o más grupos halógeno, hidroxilo, C_1-C_3-alquiltio o fenilo iguales o diferentes, donde el arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno, C_1-C_3-alquilo, pero preferiblemente sin C_1-C_3-alquilo, o C_1-C_3-alcoxilo iguales o diferentes.

Otro objeto preferido de la primera realización de la presente invención son los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 8, en los que

R^{16} representa C_1-C_4-alquilo sustituido con uno o más grupos $NR^{10}R^{11}$ iguales o diferentes, o representa metilo

opcionalmente sustituido con uno o más grupos C_2-C_{10}-heterocicloalquilo o heteroarilo iguales o diferentes, pero preferiblemente sin heteroarilo, donde el heterocicloalquilo en el anillo contiene al menos un átomo, igual o diferente, del siguiente grupo: nitrógeno, oxígeno y azufre, y opcionalmente puede estar interrumpido por uno o más grupos -(CO)-, -(C=S)-, pero preferiblemente sin -(C=S)-, o $-SO_2-$, en el anillo, y opcionalmente puede contener uno o más enlaces dobles en el anillo, y el anillo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno, ciano, hidroxilo o arilo iguales o diferentes, o con los grupos $-(CO)-R^5$, $-(CO)-O-R^{11}$, $-(SO_2)-R^{14}$ o $-NR^{12}R^{13}$, o puede representar C_1-C_3-alquilo sustituido con uno o más grupos halógeno, hidroxilo, C_1-C_3-alquiltiol o fenilo iguales o diferentes, donde el arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno, C_1-C_3-alquilo, pero preferiblemente sin C_1-C_3-alquilo, o C_1-C_3-alcoxilo, iguales o diferentes.

Otro objeto preferido de la primera realización de la presente invención son los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 8, en los que

R^{16} representa metilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos $-NR^{10}R^{11}$, C_2-C_{10}-heterocicloalquilo, imidazolilo o benzimidazolilo iguales o diferentes, pero preferiblemente sin imidazolilo o benzimidazolilo, donde el

heterocicloalquilo en el anillo contiene al menos un átomo, igual o diferente, del siguiente grupo: nitrógeno, oxígeno y azufre, y opcionalmente puede estar interrumpido por uno o más grupos -(CO)-, -(C=S)-, pero preferiblemente sin -(C=S)- , o $-SO_2-$, en el anillo, y opcionalmente puede contener uno o más enlaces dobles en el anillo, y el anillo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno, ciano, hidroxilo o fenilo iguales o diferentes, o con los grupos $-(CO)-R^5$, $-(CO)-O-R^{12}$, $-(SO_2)-R^{11}$ o $-NR^{12}R^{13}$, o puede representar C_1-C_3-alquilo sustituido con uno o más grupos halógeno, hidroxilo, C_1-C_3-alquiltiol o fenilo iguales o diferentes, donde el fenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno, C_1-C_3-alquilo, pero preferiblemente sin C_1-C_3-alquilo, o C_1-C_3-alcoxilo, iguales o diferentes.

Otro objeto preferido de la primera realización de la presente invención son los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 8, en los que

R^{16} representa metilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, tiomorfolinilo, benzopirrolidinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidrooxazolilo, piperazinonilo, tetrahidrotiazolilo, tetrahidroimidazolonilo, benzomorfolinilo, tetrahidrotriazoltionilo, morfolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, imidazolilo o benzimidazolilo, pero

preferiblemente sin imidazolilo o benzimidazolilo, o con grupos $-NR^{18}R^{19}$ iguales o diferentes, donde los grupos pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, tiomorfolinilo, benzopirrolidinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidrooxazolilo, piperazinonilo, tetrahidrotiazolilo, tetrahidroimidazolonilo, benzomorfolinilo, tetrahidrotriazoltionilo, morfolinilo, tetrahidroisoquinolinilo u octahidroisoquinolinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos halógeno, hidroxilo o fenilo iguales o diferentes, o con los grupos $-(CO)-R^5$, $-(CO)-O-R^5$, $-(SO_2)-R^{14}$, $-N(CH_3)_2$, o pueden estar opcionalmente sustituidos con metilo o etilo sustituido con uno o más grupos halógeno, hidroxilo, metiltiol o fenilo iguales o diferentes, donde el fenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno, C_1-C_3-alquilo, pero preferiblemente sin C_1-C_3-alquilo, o C_1-C_3-alcoxilo, iguales o diferentes.

Segunda realización de la presente invención

Una segunda realización de la presente invención comprende los compuestos de la fórmula general I en la reivindicación 9, de acuerdo con la reivindicación 1, en los que

K representa C_1-C_3-alquilo sustituido con uno o más grupos P iguales o diferentes, o C_2-C_4-alquenilo sustituido con uno o más grupos X iguales o diferentes,

P representa los grupos $-OR^6$, $-NR^{18}R^{19}$, C_2-C_5-

heterocicloalquilo o C_6-C_{10} heterocicloalquilo, donde el C_2-C_5-heterocicloalquilo y el C_6-C_{10}-heterocicloalquilo en el anillo contienen al menos un átomo, igual o diferente, del siguiente grupo: nitrógeno, oxígeno y azufre, y opcionalmente pueden estar interrumpidos por uno o más grupos -(CO)-, -(C=S)- o $-SO_2-$ en el anillo, y opcionalmente pueden contener uno o más enlaces dobles en el anillo, y el anillo del C_2-C_5- heterocicloalquilo puede estar sustituido con C_1-C_3-alquilo sustituido con uno o más grupos ciano, halógeno, hidroxilo o arilo iguales o diferentes, o con el grupo $-(CO)-R^5$, o puede estar sustituido con alquilo sustituido con uno o más grupos halógeno o C_1-C_3-alquiltiol, donde el arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos ciano, halógeno o C_1-C_3-alcoxilo iguales o diferentes, y el anillo del C_6-C_{10}-heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos ciano, halógeno, hidroxilo o arilo iguales o diferentes, o con los grupos $-(CO)-R^5$, $-NR^{12}R^{13}$, o puede estar sustituido opcionalmente con C_1-C_3-alquilo sustituido con uno o más grupos halógeno, hidroxilo o C_1-C_3-alquiltiol iguales o diferentes, donde el arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos ciano, halógeno o C_1-C_3-alcoxilo iguales o diferentes,

L representa los grupos $-O-R^7$, $-O-(CH_2)_n-(CO)-NH-R^{11}$, $-O-(CH_2)_n-(CO)-R^{15}$ u $-O-(CH_2)_n-(CO)-O-R^8$,

R^7 puede estar sustituido con C_1-C_3-alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos C_6-C_{10}-heterocicloalquilo iguales o diferentes, donde el C_6-C_{10}-heterocicloalquilo en el anillo contiene al menos un átomo, igual o diferente, del siguiente grupo: nitrógeno, oxígeno y azufre, y puede estar interrumpido por uno o más grupos -(CO)- o $-SO_2-$ en el anillo, y opcionalmente puede contener uno o más enlaces dobles en el anillo, y el anillo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno o arilo iguales o diferentes, o puede estar opcionalmente sustituido con C_1-C_3-alquilo sustituido con uno o más grupos halógeno iguales o diferentes, o representa C_1-C_3-alquilo sustituido con uno o más grupos C_2-C_5-heterocicloalquilo iguales o diferentes, donde el C_2-C_5-heterocicloalquilo en el anillo contiene al menos un átomo, igual o diferente, del siguiente grupo: nitrógeno, oxígeno y azufre, y puede estar interrumpido por uno o más grupos -(CO)- o $-SO_2-$ en el anillo, y opcionalmente puede contener uno o más enlaces dobles en el anillo, y el anillo puede estar sustituido con uno o más grupos halógeno o arilo iguales o diferentes, o con C_1-C_3-alquilo sustituido con uno o más grupos halógeno iguales o diferentes,

R^{16} representa hidrógeno, C_2-C_4-alquenilo, ciclopropilo, C_2-C_5-heterocicloalquilo, C_6-C_{10}-heterocicloalquilo o metilo sustituido con heteroarilo, o representa C_1-C_4-alquilo, C_2-

C_4-alquenilo, ciclopropilo, C_2-C_5-heterocicloalquilo o C_6-C_{10}-heterocicloalquilo, sustituido con uno o más grupos C_1-C_4-alcoxilo, C_2-C_5-heterocicloalquilo, C_6-C_{10}-heterocicloalquilo, ciano o ciclopropilo iguales o diferentes, o con los grupos $-NR^{18}R^{19}$, $-O-(CO)-R^5$, $-(SO_2)-R^{14}$ u $-O-(SO_2)-R^{14}$, donde el C_2-C_5-heterocicloalquilo y el C_6-C_{10}-heterocicloalquilo en el anillo contienen al menos un átomo, igual o diferente, del siguiente grupo: nitrógeno, oxígeno y azufre, y opcionalmente pueden estar interrumpidos por uno o más grupos $-(CO)-$, $-(C=S)-$ o $-SO_2-$ en el anillo, y opcionalmente pueden contener uno o más enlaces dobles en el anillo, y el anillo del C_2-C_5-heterocicloalquilo puede estar sustituido con uno o más grupos halógeno, ciano, hidroxilo o arilo iguales o diferentes, o con los grupos $-(CO)-R^5$, $-(CO)-O-R^{12}$ o $-(SO_2)-R^{14}$, o pueden estar sustituidos con C_1-C_3-alquilo sustituido con uno o más grupos halógeno, C_1-C_3-alquiltiol o fenilo iguales o diferentes, donde el arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno, C_1-C_3-alquilo o C_1-C_3-alcoxilo iguales o diferentes, y el anillo del C_6-C_{10}-heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno, ciano, hidroxilo o arilo iguales o diferentes, o con los grupos $-(CO)-R^5$, $-(CO)-O-R^{12}$, $-(SO_2)-R^{14}$ o $-NR^{12}R^{13}$, o puede representar C_1-C_3-alquilo sustituido con uno o más grupos halógeno, hidroxilo, C_1-C_3-alquiltiol o fenilo iguales o diferentes, donde el

arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno o C_1-C_3-alcoxilo iguales o diferentes,

R^{17} representa C_1-C_3-alquilo sustituido con uno o más grupos halógeno o ciano iguales o diferentes, o C_3-C_4-alquenilo o C_3-C_4-alquinilo sustituido opcionalmente con uno o más grupos halógeno, ciclopropilo o ciano iguales o diferentes,

R^{18} y R^{19}, independientemente uno del otro representan C_1-C_5-alquilo, C_2-C_{10}-heterocicloalquilo, arilo, $-(CH_2)_n$-arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno, C_1-C_3-alquilo o C_1-C_3-alcoxilo iguales o diferentes, donde el heterocicloalquilo en el anillo contiene al menos un átomo, igual o diferente, del siguiente grupo: nitrógeno, oxígeno y azufre, y opcionalmente puede estar interrumpido por uno o más grupos -(CO)- o $-SO_2$- en el anillo, y opcionalmente puede contener uno o más enlaces dobles en el anillo, donde R^{18} o R^{19} representan C_2-C_{10}-heterocicloalquilo, $-(CH_2)_n$-arilo, o heteroarilo, o C_2-C_{10}-heterocicloalquilo, $-(CH_2)_n$-arilo o heteroarilo sustituido con uno o más grupos halógeno, C_1-C_3-alquilo o C_1-C_3-alcoxilo iguales o diferentes, o C_1-C_5-alquilo sustituido con uno o más grupos C_1-C_3-alcoxilo iguales o diferentes, o arilo sustituido con uno o más grupos C_1-C_3-alquilo o C_1-C_3-alcoxilo iguales o diferentes, donde el heterocicloalquilo en el anillo contiene al menos un átomo, igual o diferente,

del siguiente grupo: nitrógeno, oxígeno y azufre, y puede estar interrumpido por uno o más grupos -(CO)- o $-SO_2-$ en el anillo, y opcionalmente puede contener uno o más enlaces dobles en el anillo,

los solvatos, los hidratos, los diastereómeros, los enantiómeros y las sales de éstos, que cumplen el objetivo de la presente invención.

Otra variante de la segunda realización de la presente invención son los compuestos de la fórmula general I en la reivindicación 10, de acuerdo con la reivindicación 9, en los que

T^1, T^2 y T^3, independientemente uno del otro, representan -CH= o -N=,

R^3 representa K, L o M,

P representa los grupos $-OR^6$, $-NR^{18}R^{19}$, C_2-C_5-heterocicloalquilo o C_6-C_10 heterocicloalquilo, donde el C_2-C_5-heterocicloalquilo y el C_6-C_{10} heterocicloalquilo en el anillo contienen al menos un átomo, igual o diferente, del siguiente grupo: nitrógeno, oxígeno y azufre, y pueden estar opcionalmente interrumpidos por uno o más grupos -(CO)- o $-SO_2-$ el anillo, y opcionalmente pueden contener uno o más enlaces dobles en el anillo, y el anillo del C_2-C_5-heterocicloalquilo puede estar sustituido con uno o más grupos C_1-C_3-alquilo sustituidos con ciano, halógeno, hidroxilo, arilo, con el grupo $-(CO)-R^5$ o con uno o más

grupos halógeno o C_1-C_3-alquiltiol iguales o diferentes, donde el arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos ciano, halógeno o C_1-C_3-alcoxilo iguales o diferentes, y el anillo del C_6-C_{10}-heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos ciano, halógeno, hidroxilo o arilo iguales o diferentes, o con los grupos $-(CO)-R^5$, $-NR^{12}R^{13}$, o C_1-C_3-alquilo sustituido opcionalmente con uno o más grupos halógeno, hidroxilo o C_1-C_3-alquiltiol iguales o diferentes, donde el arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos ciano, halógeno o C_1-C_3-alcoxilo iguales o diferentes,

L representa los grupos $-O-R^7$, $-O-(CH_2)_n-(CO)-NH-R^{17}$ u $-O-(CH_2)_n-(CO)-O-R^8$,

R^9 representa C_1-C_4-alquilo, C_2-C_4-alquenilo, ciclopropilo o C_2-C_{10}-heterocicloalquilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos C_1-C_4-alcoxilo, C_1-C_4-alcoxi-C_1-C_4-alcoxilo, C_2-C_{10}-heterocicloalquilo, ciano, ciclopropilo, halógeno o hidroxilo iguales o diferentes, o con los grupos $-NR^{10}R^{11}$, $-O-(CO)-R^5$, $-(SO_2)-R^{14}$ u $-O-(SO_2)-R^{14}$, donde el heterocicloalquilo en el anillo contiene al menos un átomo, igual o diferente, del siguiente grupo: nitrógeno, oxígeno y azufre, y puede estar interrumpido por uno o más grupos $-(CO)-$ o $-SO_2-$ en el anillo, y opcionalmente puede contener uno o más enlaces dobles en el anillo, y el anillo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos

halógeno, ciano, hidroxilo o arilo iguales o diferentes, o con los grupos $-(CO)-R^5$, $-(CO)-O-R^{12}$, $-(SO_2)-R^{14}$ o $-NR^{12}R^{13}$, o puede representar C_1-C_3-alquilo sustituido con uno o más grupos halógeno, hidroxilo, C_1-C_3-alquiltiol o fenilo iguales o diferentes, donde el arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno o C_1-C_3-alcoxilo iguales o diferentes,

R^{16} representa hidrógeno, C-C_4-alquenilo, ciclopropilo, C-C_5-heterocicloalquilo, C_6-C_{10}-heterocicloalquilo o metilo sustituido con heteroarilo, o representa C_1-C_4-alquilo, C_2-C_4-alquenilo, ciclopropilo, C_2-C_5-heterocicloalquilo o C_6-C_{10}-heterocicloalquilo, sustituido con uno o más grupos C_1-C_4-alcoxilo, C-C_5-heterocicloalquilo, C_6-C_{10}-heterocicloalquilo, ciano, ciclopropilo iguales o diferentes, o con los grupos $-NR^{18}R^{19}$, $-O-(CO)-R^5$, $-(SO_2)-R^{14}$ u $-O-(SO_2)-R^{14}$, donde el C_2-C_5-heterocicloalquilo y el C_6-C_{10}-heterocicloalquilo en el anillo contienen al menos un átomo, igual o diferente, del siguiente grupo: nitrógeno, oxígeno y azufre, y pueden estar interrumpidos por uno o más grupos -(CO)- o $-SO_2-$ en el anillo, y opcionalmente pueden contener uno o más enlaces dobles en el anillo, y el anillo del C_2-C_5-heterocicloalquilo puede estar sustituido con uno o más grupos halógeno, ciano, hidroxilo o arilo iguales o diferentes, o con los grupos $-(CO)-R^5$, $-(CO)-O-R^{12}$, $-(SO_2)-R^{14}$, o pueden estar sustituidos con C_1-C-alquilo sustituido con uno o más grupos

halógeno, C_1-C-alquiltiol o fenilo iguales o diferentes, donde el arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno o C_1-C_3-alcoxilo iguales o diferentes, y el anillo del C_6-C_{10}-heterocicloalquilo puede estar sustituido opcionalmente con uno o más grupos halógeno, ciano, hidroxilo o arilo iguales o diferentes, o con los grupos -(CO)-R^5, -(CO)-O-R^{12}, -(SO_2)-R^{14} o -$NR^{12}R^{13}$, o puede estar sustituido opcionalmente con uno o más grupos C_1-C_3-alquilo sustituidos con halógeno halógeno, hidroxilo, C_1-C_3-alquiltiol o fenilo iguales o diferentes, donde el arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno o C_1-C_3-alcoxilo iguales o diferentes,

los solvatos, los hidratos, los diastereómeros, los enantiómeros y las sales de éstos.

Otra variante de la segunda realización de la presente invención son los compuestos de la fórmula general 1 en la reivindicación 22, de acuerdo con la reivindicación 9, en los que

P representa los grupos -OR^6, -$NR^{11}R^{19}$, C_2-C_5-heterocicloalquilo o C_6-C_{10} heterocicloalquilo, donde el C_2-C_5-heterocicloalquilo y el C_6-C_{10} heterocicloalquilo en el anillo contienen al menos un átomo, igual o diferente, del siguiente grupo: nitrógeno, oxígeno y azufre, y opcionalmente pueden estar interrumpidos por uno o más grupos -(CO)-, -(C=S)- o -SO_2- en el anillo, y opcionalmente pueden contener uno o

más enlaces dobles en el anillo, y el anillo del C_2-C_5-heterocicloalquilo puede estar sustituido con varios grupos ciano, halógeno, hidroxilo o arilo iguales o diferentes, o con el grupo -(CO)-R^5, o con C_1-C_3-alquilo sustituido con uno o más grupos halógeno o C_1-C_3-alquiltiol iguales o diferentes, o el anillo del C_2-C_5-heterocicloalquilo puede estar sustituido con el grupo -(CO)-R^5, donde el arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos ciano, halógeno o C_1-C_3-alcoxilo iguales o diferentes, y el anillo del C_6-C_{10}-heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos ciano, halógeno, hidroxilo o arilo iguales o diferentes, o con los grupos -(CO)-R^5 o -$NR^{12}R^{13}$, o puede estar sustituido opcionalmente con uno o más grupos C_1-C_3-alquilo iguales o diferentes sustituidos con halógeno, hidroxilo o C_1-C_3-alquiltiol, donde el arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos ciano, halógeno o C_1-C_3-alcoxilo iguales o diferentes,

R^5 representa C_1-C_4-alquilo o fenilo,

R^7 puede estar sustituido con C_1-C_3-alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos C_6-C_{10}-heterocicloalquilo iguales o diferentes, donde el C_6-C_{10}-heterocicloalquilo en el anillo contiene al menos un átomo, igual o diferente, del siguiente grupo: nitrógeno, oxígeno y azufre, y puede estar interrumpido por uno o más grupos -(CO)- o -SO_2- en el anillo, y opcionalmente puede contener

uno o más enlaces dobles en el anillo, y el anillo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno o arilo iguales o diferentes, o puede estar sustituido opcionalmente con C_1-C_3-alquilo sustituido con uno o más grupos halógeno iguales o diferentes, o representa C_1-C_3-alquilo sustituido con uno o más grupos C_2-C_5-heterocicloalquilo iguales o diferentes, donde el C_2-C_5-heterocicloalquilo en el anillo contiene al menos un átomo, igual o diferente, del siguiente grupo: nitrógeno, oxígeno y azufre, y puede estar interrumpido por uno o más grupos -(CO)- o $-SO_2$- en el anillo, y opcionalmente puede contener uno o más enlaces dobles en el anillo, y el anillo de C_2-C_5-heterocicloalquilo puede estar sustituido varias veces con grupos halógeno o arilo iguales o diferentes, o con C_1-C_3-alquilo sustituido con uno o más grupos halógeno iguales o diferentes,

R^{16} representa hidrógeno, C_2-C_4-alquenilo, ciclopropilo, C_2-C_5-heterocicloalquilo, C_6-C_{10}-heterocicloalquilo o metilo sustituido con heteroarilo, o representa C_1-C_4-alquilo, C_2-C_4-alquenilo, ciclopropilo, C_2-C_5-heterocicloalquilo o C_6-C_{10}-heterocicloalquilo, sustituido con uno o más grupos C_1-C_4-alcoxilo, C_2-C_5-heterocicloalquilo, C_6-C_{10}-heterocicloalquilo, ciano o ciclopropilo iguales o diferentes, o con los grupos $-NR^{18}R^{19}$, $-O-(CO)-R^5$, $-(SO_2)-R^{14}$ u $-O-(SO_2)-R^{14}$, donde el C_2-C_5-heterocicloalquilo y el C_6-C_{10}-heterocicloalquilo en el anillo contienen al menos un átomo, igual o diferente,

del siguiente grupo: nitrógeno, oxígeno y azufre, y opcionalmente puede estar interrumpido por uno o más grupos -(CO)-,-(C=S)- o $-SO_2-$ en el anillo, y opcionalmente puede contener uno o más enlaces dobles en el anillo, y el anillo del C_2-C_5-heterocicloalquilo puede estar sustituido opcionalmente con grupos halógeno, ciano, hidroxilo o arilo iguales o diferentes, o con los grupos $-(CO)-R^5$, $-(CO)-O-R^{12}$, $-(SO_2)-R^{14}$, donde, en este caso, el arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno, C_1-C_3-alquilo o C_1-C_3-alcoxilo iguales o diferentes, o el anillo del C_2-C_5-heterocicloalquilo puede estar sustituido con un grupo $-(CO)-O-R^{12}$, $-(CO)-R^5$ o arilo, donde, en este caso, el arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno, C_1-C_3-alquilo o C_1-C_3-alcoxilo iguales o diferentes, o el anillo del C_2-C_5-heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos C_1-C_3-alquilo sustituidos con halógeno, C_1-C_3-alquiltiol o fenilo, y el anillo del C_6-C_{10}-heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno, ciano, hidroxilo o arilo iguales o diferentes, o con los grupos $-(CO)-R^5$, $-(CO)-O-R^{12}$, $-(SO_2)-R^1$, $-NR^{12}R^{13}$, o puede representar C_1-C_3-alquilo sustituido con uno o más grupos halógeno, hidroxilo, C_1-C_3-alquiltiol o fenilo iguales o diferentes, donde el arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno o C_1-C_3-alcoxilo iguales o

diferentes,

los solvatos, los hidratos, los diastereómeros, los enantiómeros y las sales de éstos.

Otra variante de la segunda realización de la presente invención son los compuestos de la fórmula general I en la reivindicación 23, de acuerdo con la reivindicación 10, en los que

P representa los grupos $-OR^6$, $-NR^{18}R^{19}$, C_2-C_5-heterocicloalquilo o C_6-C_{10} heterocicloalquilo, donde el C_2-C_5-heterocicloalquilo y el C_6-C_{10} heterocicloalquilo en el anillo contienen al menos un átomo, igual o diferente, del siguiente grupo: nitrógeno, oxígeno y azufre, y pueden estar interrumpidos por uno o más grupos -(CO)- o $-SO_2-$ en el anillo, y opcionalmente pueden contener uno o más enlaces dobles en el anillo, y el anillo del C_2-C_5-heterocicloalquilo puede estar sustituido opcionalmente con grupos ciano, halógeno, hidroxilo o arilo iguales o diferentes, o con el grupo -(CO)-R^5, o puede estar sustituido con C_1-C_3-alquilo sustituido con uno o más grupos halógeno o C_1-C_3-alquiltiol, o el anillo del C_2-C_5-heterocicloalquilo puede estar sustituido una vez con el grupo -(CO)-R^5, donde el arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos ciano, halógeno o C_1-C_3-alcoxilo iguales o diferentes, y el anillo del C_6-C_{10}-heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos ciano, halógeno, hidroxilo o

arilo iguales o diferentes, o con los grupos -(CO)-R^5, -$NR^{12}R^{13}$, o puede estar sustituido con C_1-C_3-alquilo sustituido opcionalmente con uno o más grupos halógeno, hidroxilo o C_1-C_3-alquiltiol iguales o diferentes, donde el arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos ciano, halógeno o C_1-C_3-alcoxilo iguales o diferentes,

R^5 representa C_1-C_4-alquilo o fenilo,

R^7 puede estar sustituido con C_1-C_3-alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos C_6-C_{10}-heterociclo-alquilo iguales o diferentes, donde el C_6-C_{10}-heterocicloalquilo en el anillo contiene al menos un átomo, igual o diferente, del siguiente grupo: nitrógeno, oxígeno y azufre, y puede estar interrumpido por uno o más grupos -(CO)- o -SO_2- en el anillo, y opcionalmente puede contener uno o más enlaces dobles en el anillo, y el anillo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno o arilo iguales o diferentes, o puede representar C_1-C_3-alquilo sustituido con uno o más grupos halógeno iguales o diferentes, o representa C_1-C_3-alquilo sustituido con uno o más grupos C_2-C_5-heterocicloalquilo iguales o diferentes, donde el C_2-C_5-heterocicloalquilo en el anillo contiene al menos un átomo, igual o diferente, del siguiente grupo: nitrógeno, oxígeno y azufre, y puede estar interrumpido por uno o más grupos -(CO)- o -SO_2- en el anillo, y opcionalmente puede contener uno o más enlaces dobles en el anillo, y el anillo

de C_2-C_5-heterocicloalquilo puede estar sustituido opcionalmente con grupos halógeno o arilo iguales o diferentes, o puede estar sustituido con C_1-C_3-alquilo sustituido con uno o más grupos halógeno iguales o diferentes,

R^{16} representa hidrógeno, C_2-C_4-alquenilo, ciclopropilo, C_2-C_5-heterocicloalquilo o C_6-C_{10}-heterocicloalquilo, o representa C_1-C_4-alquilo, C_2-C_4-alquenilo, ciclopropilo, C_2-C_5-heterocicloalquilo o C_6-C_{10}-heterocicloalquilo sustituido con uno o más grupos C_1-C_4-alcoxilo, C_2-C_5-heterocicloalquilo, C_6-C_{10}-heterocicloalquilo, ciano o ciclopropilo iguales o diferentes, o con los grupos $-NR^{18}R^{19}$, $-O-(CO)-R^5$, $-(SO_2)-R^{14}$ u $-O-(SO_2)-R^{14}$, donde el C_2-C_5-heterocicloalquilo y el C_6-C_{10}-heterocicloalquilo en el anillo contienen al menos un átomo, igual o diferente, del siguiente grupo: nitrógeno, oxígeno y azufre, y pueden estar interrumpidos por uno o más grupos $-(CO)-$ o $-SO_2-$ en el anillo, y opcionalmente pueden contener uno o más enlaces dobles en el anillo, y el anillo del C_2-C_5-heterocicloalquilo puede estar sustituido opcionalmente con grupos halógeno, ciano, hidroxilo o arilo iguales o diferentes, o con los grupos $-(CO)-R^5$, $-(CO)-O-R^{12}$ o $-(SO_2)-R^{14}$, donde el arilo, en este caso, puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno o C_1-C_3-alcoxilo iguales o diferentes, o el anillo del C_2-C_5-heterocicloalquilo puede estar sustituido una vez con $-(CO)-O-R^{12}$, $-(CO)-R^5$ o arilo, donde, en este caso, el arilo puede

estar sustituido con uno o más grupos halógeno o C_1-C_3-alcoxilo iguales o diferentes, o el anillo del C_2-C_5-heterocicloalquilo puede estar sustituido con uno o más grupos C_1-C_3-alquilo sustituidos con halógeno, C_1-C_3-alquiltiol o fenilo iguales o diferentes, y el anillo del C_6-C_{10}-heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno, ciano, hidroxilo o arilo iguales o diferentes, o con los grupos -(CO)-R^5, -(CO)-O-R^{12}, -(SO_2)-R^{14} o -$NR^{12}R^{13}$, o puede representar C_1-C_3-alquilo sustituido con uno o más grupos halógeno, hidroxilo, C_1-C_3-alquiltiol o fenilo iguales o diferentes, donde el arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno o C_1-C_3-alcoxilo iguales o diferentes,

los solvatos, los hidratos, los diastereómeros, los enantiómeros y las sales de éstos.

Otra variante de la segunda realización de la presente invención son los compuestos de la fórmula general I en la reivindicación 24, de acuerdo con las reivindicaciones 9, 10, 22 ó 23, en los que

P representa los grupos -OR^6, -$NR^{18}R^{19}$ o azetidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, octahidroisoquinolinilo, benzopirrolidinilo, piperazinilo, tetrahidrooxazolilo, Piperazinonilo, tetrahidrotiazolilo, tetrahidroimidazolonilo, benzomorfolinilo, triazintionilo, tetrahidroisoquinolinilo o tetrahidroquinolinilo, donde los

grupos pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, octahidroisoquinolinilo, benzopirrolidinilo, piperazinilo, tetrahidrooxazolilo, piperazinonilo, tetrahidrotiazolilo, tetrahidroimidazolonilo, benzomorfolinilo, triazintionilo, tetrahidroisoquinolinilo o tetrahidroquinolinilo pueden estar sustituidos con uno o más grupos halógeno, hidroxilo o fenilo iguales o diferentes, que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos halógeno o C_1-C_3-alcoxilo iguales o diferentes, con el grupo -(CO)-R^5, o pueden estar sustituidos con C_1-C_3-alquilo sustituido con uno o más grupos ciano, halógeno o C_1-C_3-alquiltiol iguales o diferentes,

los solvatos, los hidratos, los diastereómeros, los enantiómeros y las sales de éstos.

Otra variante de la segunda realización de la presente invención son los compuestos de la fórmula general I en la reivindicación 25, de acuerdo con las reivindicaciones 9, 10, 22, 23 ó 24, en los que

R^{18} y R^{19}, independientemente uno del otro representan C_1-C_5-alquilo, pirrolidinilo, fenilo o piridinilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno, C_1-C_3-alquilo o C_1-C_3-alcoxilo iguales o diferentes, donde R^{18} y R^{19} representan pirrolidinilo o piridinilo, o pirrolidinilo o piridinilo sustituido con uno o más grupos halógeno, C_1-C_3-alquilo o C_1-C_3-alcoxilo iguales o diferentes.

Otro objeto de la segunda realización de la presente invención son los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con las reivindicaciones 9, 10, 22, 23, 24 ó 25, en los que

K representa C_1-C_3-alquilo sustituido con uno o más grupos P iguales o diferentes, o C_2-C_4-alquenilo sustituido con uno o más grupos X iguales o diferentes.

Otro objeto preferido de la segunda realización de la presente invención son los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con las reivindicaciones 9, 10, 22, 23, 24 ó 25, en los que

K representa C_1-C_3-alquilo sustituido con uno o más grupos P iguales o diferentes,

Otro objeto de la segunda realización de la presente invención son los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con las reivindicaciones 9, 10, 22, 23, 24 ó 25, en los que

P representa los grupos $-OR^6$, $-NR^{18}R^{19}$, C_2-C_5-heterocicloalquilo o C_6-C_{10}-heterocicloalquilo, donde el C_2-C_5-heterocicloalquilo y el C_6-C_{10}-heterocicloalquilo en el anillo contienen al menos un átomo, igual o diferente, del siguiente grupo: nitrógeno, oxígeno y azufre, y opcionalmente pueden estar interrumpidos por uno o más grupos -(CO)-, -(C=S)-, pero preferiblemente sin -(C=S)-, o por $-SO_2-$, en el anillo, y opcionalmente pueden contener uno

o más enlaces dobles en el anillo, y el anillo del C_2-C_5-heterocicloalquilo puede estar sustituido con uno o más grupos ciano, halógeno, hidroxilo o arilo iguales o diferentes, o con el grupo -(CO)-R^5, o puede estar sustituido con C_1-C_3-alquilo sustituido con uno o más grupos halógeno o C_1-C_3-alquiltiol iguales o diferentes, donde el arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos ciano, halógeno o C_1-C_3-alcoxilo iguales o diferentes, y el anillo del C_6-C_{10}-heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos ciano, halógeno, hidroxilo, arilo, o con los grupos -(CO)-R^5, -$NR^{12}R^{13}$ iguales o diferentes, o puede representar C_1-C_3-alquilo sustituido con uno o más grupos halógeno, hidroxilo o C_1-C_3-alquiltiol iguales o diferentes, donde el arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos ciano, halógeno o C_1-C_3-alcoxilo iguales o diferentes.

Otro objeto de la segunda realización de la presente invención son los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con las reivindicaciones 9, 10, 22, 23, 24 ó 25, en los que

P representa los grupos -OR^6, -$NR^{18}R^{19}$, C_2-C_5-heterocicloalquilo o C_6-C_{10} heterocicloalquilo, donde el C_2-C_5-heterocicloalquilo y el C_6-C_10 heterocicloalquilo en el anillo contienen al menos un átomo, igual o diferente, del siguiente grupo: nitrógeno, oxígeno y azufre, y opcionalmente

pueden estar interrumpidos por uno o más grupos -(CO)-, -(C=S)-, pero preferiblemente sin -(C=S)-, o $-SO_2-$, en el anillo, y opcionalmente pueden contener uno o más enlaces dobles en el anillo, y el anillo del C_2-C_5-heterocicloalquilo puede estar sustituido opcionalmente con grupos ciano, halógeno, hidroxilo o arilo iguales o diferentes, o con el grupo $-(CO)-R^5$, o con C_1-C_3-alquilo sustituido con uno o más grupos halógeno o C_1-C_3-alquiltiol iguales diferentes, o el anillo del C_2-C_5-heterocicloalquilo puede estar sustituido con el grupo $-(CO)-R^5$, donde el arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos ciano, halógeno o C_1-C_3-alcoxilo iguales o diferentes, y el anillo del C_6-C_{10}-heterocicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos ciano, halógeno, hidroxilo o arilo iguales o diferentes, o con los grupos $-(CO)-R^5$, $-NR^{12}R^{13}$, o con C_1-C_3-alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno, hidroxilo o C_1-C_3-alquiltiol iguales o diferentes, donde el arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos ciano, halógeno o C_1-C_3-alcoxilo iguales o diferentes.

Otro objeto de la segunda realización de la presente invención son los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con las reivindicaciones 9, 10, 22, 23, 24 ó 25, en los que

P representa los grupos $-OR^6$, $-NR^{18}R^{19}$, o azetidinilo,

pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, octahidroisoquinolinilo, benzopirrolidinilo, piperazinilo, tetrahidrooxazolilo, piperazinonilo, tetrahidrotiazolilo, tetrahidroimidazolonilo, benzomorfolinilo, triazintionilo, tetrahidroisoquinolinilo o tetrahidroquinolinilo, donde los grupos pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, octahidroisoquinolinilo, benzopirrolidinilo, piperazinilo, tetrahidrooxazolilo, piperazinonilo, tetrahidrotiazolilo, tetrahidroimidazolonilo, benzomorfolinilo, triazintionilo, tetrahidroisoquinolinilo o tetrahidroquinolinilo pueden estar sustituidos con uno o más grupos halógeno, hidroxilo o fenilo iguales o diferentes, que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos halógeno o C_1-C_3-alcoxilo iguales o diferentes, o con el grupo -(CO)-R^5, o pueden estar sustituidos con uno o más grupos C_1-C_3-alquilo sustituidos con ciano, halógeno o C_1-C_3-alquiltiol iguales o diferentes.

En una variante preferida, los grupos pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, octahidroisoquinolinilo, benzopirrolidinilo, piperazinilo, tetra-hidrooxazolilo, piperazinonilo, tetrahidrotiazolilo, tetrahidroimidazolonilo, benzomorfolinilo, triazintionilo, tetrahidroisoquinolinilo o tetrahidroquinolinilo pueden estar sustituidos opcionalmente con grupos ciano, halógeno, hidroxilo o arilo iguales o diferentes, o con el grupo -

(CO)-R^5, o pueden estar sustituidos con C_1-C_3-alquilo sustituido con uno o más grupos halógeno o C_1-C_2-alquiltiol iguales o diferentes, o pueden estar sustituidos opcionalmente con el grupo -(CO)-R^5, donde el arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos ciano, halógeno o C_1-C_3-alcoxilo iguales o diferentes.

592

Otro objeto de la segunda realización de la presente invención son los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con las reivindicaciones 9, 10, 22, 23, 24 ó 25, en los que

L representa los grupos -O-R^7, -O-(CH_2) n-(CO)-NH-R^{11}, -O-$(CH_2)_n$-(CO)-R^{15} u -O-$(CH_2)_n$-(CO)-O-R^8. Preferiblemente, L representa los grupos -O-R^7, -O-$(CH_2)_n$-(CO)-NH-R^{17} u -O-$(CH_2)_n$-(CO)-O-R^8.

Otro objeto de la segunda realización de la presente invención son los compuestos de la fórmula general 1, de acuerdo con las reivindicaciones 9, 10, 22, 23, 24 ó 25, en los que

R^5 representa C_1-C_4-alquilo, fenilo o -$NR^{12}R^{13}$.

Otro objeto de esta segunda realización de la presente invención son los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con las reivindicaciones 9, 10, 22, 23, 24 ó 25, en los que

R^5 representa C_1-C_4-alquilo o fenilo.

Otro objeto preferido de esta segunda realización de la

presente invención son los compuestos de la fórmula general I, de acuerdo con las reivindicaciones 9, 10, 22, 23, 24 ó 25, en los que

R^5 representa metilo, etilo, ter-butilo o fenilo.

Otro objeto de la segunda realización de la presente invención son los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con las reivindicaciones 9, 10, 22, 23, 24 ó 25, en los que

R^7 puede estar sustituido con C_1-C_3-alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos C_6-C_{10}-heterocicloalquilo iguales o diferentes, donde el C_6-C_{10}-heterocicloalquilo en el anillo contiene al menos un átomo, igual o diferente, del siguiente grupo: nitrógeno, oxígeno y azufre, y puede estar interrumpido por uno o más grupos -(CO)- o $-SO_2-$ en el anillo, y opcionalmente puede contener uno o más enlaces dobles en el anillo, y el anillo puede estar opcionalmente con uno o más grupos halógeno o arilo iguales o diferentes, o puede estar sustituido con C_1-C_3-alquilo sustituido con uno o más grupos halógeno iguales o diferentes, o representa C_1-C_3-alquilo sustituido con uno o más grupos C_2-C_5-heterocicloalquilo iguales o diferentes, donde el C_2-C_5-heterocicloalquilo en el anillo contiene al menos un átomo, igual o diferente, del siguiente grupo: nitrógeno, oxígeno y azufre, y opcionalmente puede estar interrumpido por uno o más grupos -(CO)- o $-SO_2-$ en el

anillo, y opcionalmente puede contener uno o más enlaces dobles en el anillo, y el anillo puede estar sustituido con uno o más grupos halógeno o arilo iguales o diferentes, o C_1-C_3-alquilo sustituido con uno o más grupos halógeno iguales o diferentes.

Otro objeto de la segunda realización de la presente invención son los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con las reivindicaciones 9, 10, 22, 23, 24 ó 25, en los que

R^7 representa C_1-C_3-alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos C_6-C_{10}-heterocicloalquilo iguales o diferentes, donde el C_6-C_{10}-heterocicloalquilo en el anillo contiene al menos un átomo, igual o diferente, del siguiente grupo: nitrógeno, oxígeno y azufre, y puede estar interrumpido por uno o más grupos -(CO)- o $-SO_2-$ en el anillo, y opcionalmente puede contener uno o más enlaces dobles en el anillo, y el anillo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno o arilo iguales o diferentes, o puede estar opcionalmente sustituido con C_1-C_3-alquilo sustituido con uno o más grupos halógeno iguales o diferentes, o representa C_1-C_3-alquilo sustituido con uno o más grupos C_2-C_5-heterocicloalquilo iguales o diferentes, donde el C_2-C_5-heterocicloalquilo en el anillo contiene al menos un átomo, igual o diferente, del siguiente grupo: nitrógeno, oxígeno y azufre, y opcionalmente puede estar

interrumpido por uno o más grupos -(CO)- o $-SO_2-$ en el anillo, y opcionalmente puede contener uno o más enlaces dobles en el anillo, y el anillo de C_2-C_5-heterocicloalquilo puede estar sustituido opcionalmente con grupos halógeno o arilo iguales o diferentes, o representa C_1-C_3-alquilo sustituido con uno o más grupos halógeno iguales o diferentes.

545

Otro objeto de la segunda realización de la presente invención son los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con las reivindicaciones 9, 10, 22, 23, 24 ó 25, en los que

R^{16} representa hidrógeno, C_2-C_4-alquenilo, ciclopropilo, C_2-C_5-heterocicloalquilo, C_6-C_{10}-heterocicloalquilo o metilo sustituido con heteroarilo, pero se prefiere que el metilo no esté sustituido con heteroarilo, o representa C_1-C_4-alquilo, C_2-C_4-alquenilo, ciclopropilo, C_2-C_5-heterocicloalquilo o C_6-C_{10}-heterocicloalquilo, sustituido con uno o más grupos C_1-C_4-alcoxilo, C_2-C_5-heterocicloalquilo, C_6-C_{10}-heterocicloalquilo, ciano, ciclopropilo iguales o diferentes, o con los grupos $-NR^{18}R^{19}$, $-O-(CO)-R^5$, $-(SO_2)-R^{14}$ u $-O-(SO_2)-R^{14}$, donde el C_2-C_5-heterocicloalquilo y el C_6-C_{10}-heterocicloalquilo en el anillo contienen al menos un átomo, igual o diferente, del siguiente grupo: nitrógeno, oxígeno y azufre, y opcionalmente pueden estar interrumpidos por uno o más grupos -(CO)-, -(C=S)-, pero preferiblemente sin -(C=S)-, o $-SO_2-$, en el anillo, y opcionalmente pueden contener uno o

más enlaces dobles en el anillo, y el anillo del C_2-C_5-heterocicloalquilo puede estar sustituido con uno o más grupos halógeno, ciano, hidroxilo o arilo iguales o diferentes, o con los grupos -(CO)-R^5, -(CO)-O-R^{12}, -(SO_2)-R^{14}, o representa C_1-C_3-alquilo sustituido con uno o más grupos halógeno, C_1-C_3-alquiltiol o fenilo iguales o diferentes, donde el arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno o C_1-C_3-alquilo iguales o diferentes, pero preferiblemente sin C_1-C_3-alquilo, o con C_1-C_3-alcoxilo, y el anillo del C_6-C_{10}-heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno, ciano, hidroxilo o arilo iguales o diferentes, o con los grupos -(CO)-R^5, -(CO)-O-R^{12}, -(SO_2)-R^{14} o -$NR^{12}R^{13}$, o puede representar C_1-C_3-alquilo sustituido con uno o más grupos halógeno, hidroxilo, C_1-C_3-alquiltiol o fenilo iguales o diferentes, donde el arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno o C_1-C_3-alcoxilo iguales o diferentes,

Otro objeto preferido de la segunda realización de la presente invención son los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con las reivindicaciones 9, 10, 22, 23, 24 ó 25, en los que

R^{16} representa hidrógeno, pero preferiblemente no representa hidrógeno, C_2-C_4-alquenilo, ciclopropilo, C_2-C_5-heterocicloalquilo, C_6-C_{10}-heterocicloalquilo o metilo

sustituido con heteroarilo, preferiblemente metilo no sustituido con heteroarilo, o C_1-C_4-alquilo, C_2-C_4-alquenilo, ciclopropilo, C_2-C_5-heterocicloalquilo o C_6-C_{10}-heterocicloalquilo, sustituido con uno o más grupos C_1-C_4-alcoxilo, C_2-C_5-heterocicloalquilo, C_6-C_{10}-heterocicloalquilo, ciano, ciclopropilo iguales o diferentes, o con los grupos $-NR^{18}R^{19}$, $-O-(CO)-R^5$, $-(SO_2)-R^{14}$ u $-O-(SO_2)-R^{14}$, donde el C_2-C_5-heterocicloalquilo y el C_6-C_{10}-heterocicloalquilo en el anillo contienen al menos un átomo, igual o diferente, del siguiente grupo: nitrógeno, oxígeno y azufre, y opcionalmente pueden estar interrumpidos por uno o más grupos $-(CO)-$, $-(C=S)-$, pero preferiblemente sin $-(C=S)-$, o $-SO_2-$, en el anillo, y opcionalmente pueden contener uno o más enlaces dobles en el anillo, y el anillo del C_2-C_5-heterocicloalquilo puede estar sustituido opcionalmente con grupos halógeno, ciano, hidroxilo o arilo iguales o diferentes, o con los grupos $-(CO)-R^5$, $-(CO)-O-R^{12}$, $-(SO_2)-R^{14}$, donde el arilo, en este caso, puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno o C_1-C_3-alquilo iguales o diferentes, pero preferiblemente sin C_1-C_3-alquilo, o con C_1-C_3-alcoxilo, o el anillo del C_2-C_5-heterocicloalquilo puede estar sustituido con un grupo $-(CO)-O-R^{12}$, $-(CO)-R^5$ o arilo, donde, en este caso, el arilo puede estar sustituido con uno o más grupos halógeno o C_1-C_3-alquilo iguales o diferentes, pero preferiblemente sin

C_1-C_3-alquilo, o con C_1-C_3-alcoxilo, o el anillo del C_2-C_5-heterocicloalquilo puede estar sustituido con C_1-C_3-alquilo sustituido con uno o más grupos halógeno, C_1-C_3-alquiltiol o fenilo iguales o diferentes, y el anillo del C_6-C_{10}-heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno, ciano, hidroxilo o arilo iguales o diferentes, o con los grupos -(CO)-R^5, -(CO)-O-R^{12}, -(SO_2)-R^{14} o -$NR^{12}R^{13}$, o puede representar C_1-C_3-alquilo sustituido con uno o más grupos halógeno, hidroxilo, C_1-C_3-alquiltiol o fenilo iguales o diferentes, donde el arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno o C_1-C_3-alcoxilo iguales o diferentes,

548

Otro objeto de la segunda realización de la presente invención son los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con las reivindicaciones 9, 10, 22, 23, 24 ó 25, en los que

R^{17} representa C_1-C_3-alquilo sustituido con uno o más grupos halógeno o ciano iguales o diferentes, o C_3-C_4-alquenilo o C_3-C_4-alquinilo sustituido con uno o más gru-pos halógeno, ciclopropilo o ciano iguales o diferentes.

Otro objeto de la segunda realización de la presente invención son los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con las reivindicaciones 9, 10, 22, 23, 24 ó 25, en los que

R^{18} y R^{19}, independientemente uno del otro representan

C_1-C_5-alquilo, C_2-C_{10}-heterocicloalquilo, arilo, -$(CH_2)_n$-arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno, C_1-C_3-alquilo, C_1-C_3-alcoxilo iguales o diferentes, donde el heterocicloalquilo en el anillo contiene al menos un átomo, igual o diferente, del siguiente grupo: nitrógeno, oxígeno y azufre, y puede estar interrumpido por uno o más grupos -(CO)- o -SO_2- en el anillo, y opcionalmente puede contener uno o más enlaces dobles en el anillo, donde R^{18} o R^{19} representan C_2-C_{10}-heterocicloalquilo, -(CH_2)n-arilo o heteroarilo, o C_2-C_{10}-heterocicloalquilo, -$(CH_2)_n$-arilo o heteroarilo, sustituido con uno o más grupos halógeno o C_1-C_3-alquilo iguales o diferentes, o C_1-C_5-alquilo sustituido con uno o más grupos C_1-C_3-alcoxilo iguales o diferentes, o arilo sustituido con uno o más grupos C_1-C_3-alquilo o C_1-C_3-alcoxilo iguales o diferentes, donde el heterocicloalquilo en el anillo contiene al menos un átomo, igual o diferente, del siguiente grupo: nitrógeno, oxígeno y azufre, y puede estar interrumpido por uno o más grupos -(CO)- o -SO_2- en el anillo, y opcionalmente puede contener uno o más enlaces dobles en el anillo,

Otro objeto de la segunda realización de la presente invención son los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con las reivindicaciones 9, 10, 22, 23, 24 ó 25, en los que

R^{18} y R^{19}, independientemente uno del otro, representan

C_1-C_5-alquilo, C_2-C_{10}-heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno, C_1-C_3-alquilo o C_1-C_3-alcoxilo iguales o diferentes, donde el heterocicloalquilo en el anillo contiene al menos un átomo, igual o diferente, del siguiente grupo: nitrógeno, oxígeno y azufre, y puede estar interrumpido por uno o más grupos -(CO)- o -SO_2- en el anillo, y opcionalmente puede contener uno o más enlaces dobles en el anillo, donde R^{18} o R^{19} representa C_2-C_{10}-heterocicloalquilo o heteroarilo, o representa C_2-C_{10}-heterocicloalquilo o heteroarilo sustituido con uno o más grupos halógeno, C_1-C_3-alquilo o C_1-C_3-alcoxilo iguales o diferentes, donde el heterocicloalquilo en el anillo contiene al menos un átomo, igual o diferente, del siguiente grupo: nitrógeno, oxígeno y azufre, y puede estar interrumpido por uno o más grupos -(CO)- o -SO_2- en el anillo, y opcionalmente puede contener uno o más enlaces dobles en el anillo.

Otro objeto de la segunda realización de la presente invención son los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con las reivindicaciones 9, 10, 22, 23, 24 ó 25, en los que

R^{19} y R^{19}, independientemente uno del otro, representan C_1-C_5-alquilo, pirrolidinilo, fenilo o piridinilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno, C_1-C_3-alquilo o C_1-C_3-alcoxilo iguales o diferentes, donde R^{19} y

R^{19} representan pirrolidinilo o piridinilo, o representa pirrolidinilo o piridinilo sustituido con uno o más grupos halógeno, C_1-C_3-alquilo o C_1-C_3-alcoxilo iguales o diferentes.

Tercera realización de la presente invención

El objetivo del presente compuesto de la tercera realización es disponer de mejores compuestos en comparación con el estado de la técnica, en especial, compuestos mejorados, en particular, mejorados para la inhibición de las polo-quinasas, y/o compuestos con mejores características fisicoquímicas respecto de los compuestos revelados en las fuentes que constituyen el estado de la técnica.

En una tercera realización de la presente invención se comprobó en la reivindicación 11, de acuerdo con la reivindicación 1 y/o 2, que compuestos de la fórmula general I, en los que

R^3 representa K o L,

K representa C_1-C_3-alquilo sustituido con uno o más grupos X iguales o diferentes, donde el C_1-C_3-alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo o halógeno iguales o diferentes,

X representa $NR^{10}R^{11}$ o C_2-C_{10}-heterocicloalquilo, donde el heterocicloalquilo en el anillo contiene al menos un átomo, igual o diferente, del siguiente grupo: nitrógeno, oxígeno y azufre, y opcionalmente puede estar interrumpido

por uno o más grupos -(CO)-, -(C=S)- o -SO_2- en el anillo, y opcionalmente puede contener uno o más enlaces dobles en el anillo, y el anillo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos ciano, halógeno, hidroxilo o arilo iguales o diferentes, o con los grupos -(CO)-R^5 o -$NR^{12}R^{13}$, o puede estar sustituido con C_1-C_3-alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno, hidroxilo o C_1-C_3-alquiltiol iguales o diferentes, donde el arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos ciano, halógeno o C_1-C_3-alcoxilo iguales o diferentes,

L representa el grupo -O-R^7,

R^7 representa C_1-C_3-alquilo sustituido con uno o más grupos -$NR^{12}R^{13}$ o C_2-C_{10}-heterocicloalquilo iguales o diferentes, donde el heterocicloalquilo en el anillo contiene al menos un átomo, igual o diferente, del siguiente grupo: nitrógeno, oxígeno y azufre, y puede estar interrumpido por uno o más grupos -(CO)- o -SO_2- en el anillo, y opcionalmente puede contener uno o más enlaces dobles en el anillo, y el anillo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno o arilo iguales o diferentes, o puede estar opcionalmente sustituido con C_1-C_3-alquilo sustituido con uno o más grupos halógeno iguales o diferentes,

los solvatos, los hidratos, los diastereómeros, los enantiómeros y las sales de éstos, cumplen particularmente bien los objetivos de la presente invención.

Otra variante de la tercera realización de la presente invención son los compuestos de la fórmula general I en la reivindicación 12, de acuerdo con la reivindicación 11, en los que

X representa $-N(C_1-C_3\text{-alquilo})_2$ o azetidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, octahidroisoquinolinilo, benzopirrolidinilo, piperazinilo, tetrahidrooxazolilo, piperazinonilo, tetrahidrotiazolilo, tetrahidroimidazolonilo, benzomorfolinilo, triazintionilo, tetrahidroisoquinolinilo o tetrahidroquinolinilo, donde los grupos azetidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, octahidroisoquinolinilo, benzopirrolidinilo, piperazinilo, tetrahidrooxazolilo, piperazinonilo, tetrahidrotiazolilo, tetrahidroimidazolonilo, benzomorfolinilo, triazintionilo, tetrahidroisoquinolinilo o tetrahidroquinolinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos halógeno, hidroxilo o fenilo iguales o diferentes, donde éstos pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos halógeno o C_1-C_3-alcoxilo iguales o diferentes, o los grupos $-(CO)-R^5$, o con uno o más grupos C_1-C_3-alquilo sustituidos con ciano, halógeno o C_1-C_3-alquiltiol iguales o diferentes.

R^7 representa C_1-C_3-alquilo sustituido con uno o más grupos $-N(C_1-C_3\text{-alquilo})_2$ o C_2-C_{10}-heterocicloalquilo iguales o diferentes, donde el heterocicloalquilo en el anillo con-

tiene al menos un átomo, igual o diferente, del siguiente grupo: nitrógeno, oxígeno y azufre, y puede estar interrumpido por uno o más grupos -(CO)- o $-SO_2-$ en el anillo y opcionalmente puede contener uno o más enlaces dobles en el anillo,

554

los solvatos, los hidratos, los diastereómeros, los enantiómeros y las sales de éstos.

Otro objeto de la tercera realización de la presente invención son los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con las reivindicaciones 11 ó 12, en los que

R^3 representa K o L.

Otro objeto de la tercera realización de la presente invención son los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con las reivindicaciones 11 ó 12, en los que

K representa C_1-C_3-alquilo sustituido con uno o más grupos X iguales o diferentes, donde el C_1-C_3-alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo o halógeno iguales o diferentes,

Otro objeto preferido de la tercera realización de la presente invención son los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con las reivindicaciones 11 ó 12, en los que

K representa C_1-C_3-alquilo sustituido con un grupo X, donde el C_1-C_3-alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo o halógeno iguales o diferentes. Preferiblemente, el C_1-C_3-alquilo está

sustituido solamente con X.

Otro objeto de la tercera realización de la presente invención son los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con las reivindicaciones 11 ó 12, en los que

L representa los grupos $-O-R^7$.

Otro objeto de la tercera realización de la presente invención son los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con las reivindicaciones 11 ó 12, en los que

X representa $NR^{10}R^{11}$ o C_2-C_{10}-heterocicloalquilo, donde el heterocicloalquilo en el anillo contiene al menos un átomo, igual o diferente, del siguiente grupo: nitrógeno, oxígeno y azufre, y, en una variante preferida, contiene al menos un nitrógeno, y opcionalmente puede estar interrumpido por uno o más grupos -(CO)- -(C=S)-, preferiblemente sin -(C=S)-, o $-SO_2-$, en el anillo, y opcionalmente puede contener uno o más enlaces dobles en el anillo, y el anillo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos ciano, halógeno, hidroxilo o arilo iguales o diferentes, o con los grupos $-(CO)-R^5$ o $-NR^{12}R^{11}$, o puede estar opcionalmente sustituido con C_1-C_3-alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno, hidroxilo o C_1-C_3-alquiltiol iguales o diferentes, donde el arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos ciano, halógeno o C_1-C_3-alcoxilo iguales o diferentes.

Otro objeto preferido de la tercera realización de la

presente invención son los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con las reivindicaciones 11 ó 12, en los que

X representa azetidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, octahidroisoquinolinilo, benzopirrolidinilo, piperazinilo, tetrahidrooxazolilo, piperazinonilo, tetrahidrotiazolilo, tetrahidroimidazolonilo, benzomorfolinilo, triazintionilo, tetrahidroisoquinolinilo o tetrahidroquinolinilo, donde los grupos azetidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, octahidroisoquinolinilo, benzopirrolidinilo, piperazinilo, tetrahidrooxazolilo, piperazinonilo, tetrahidrotiazolilo, tetrahidroimidazolonilo, benzomorfolinilo, triazintionilo, tetrahidroisoquinolinilo o tetrahidroquinolinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos halógeno, hidroxilo o fenilo iguales o diferentes, donde éstos pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos halógeno o C_1-C_3-alcoxilo iguales o diferentes, o pueden estar sustituidos con C_1-C_3-alquilo sustituido con los grupos -(CO)-R^5, o con uno o más grupos ciano, halógeno o C_1-C_3-alquiltiol iguales o diferentes.

En una variante preferida, X representa azetidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, octahidroisoquinolinilo, benzopirrolidinilo, piperazinilo, tetrahidrooxazolilo, piperazinonilo, tetrahidrotiazolilo, tetrahidroimidazolonilo, benzomorfolinilo, triazintionilo,

tetrahidroisoquinolinilo o tetrahidroquinolinilo no sustituido, donde los grupos pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, octahidroisoquinolinilo, benzopirrolidinilo, piperazinilo, tetrahidrooxazolilo, piperazinonilo, tetrahidrotiazolilo, tetrahidroimidazolonilo, benzomorfolinilo, triazintionilo, tetrahidroisoquinolinilo o tetrahidroquinolinilo.

Otro objeto preferido de la tercera realización de la presente invención son los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con las reivindicaciones 11 ó 12, en los que

X representa pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo u octahidroisoquinolinilo, donde los grupos pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo u octahidroisoquinolinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos halógeno, hidroxilo o fenilo iguales o diferentes, o pueden estar opcionalmente sustituidos con metilo sustituido con uno o más grupos iguales o diferentes halógeno. En una variante preferida, el grupo pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo u octahidroisoquinolinilo no está sustituido.

Otro objeto de la tercera realización de la presente invención son los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con las reivindicaciones 11 ó 12, en los que

R^7 representa C_1-C_3-alquilo sustituido con uno o más grupos $-NR^{12}R^{13}$ o C_2-C_{10}-heterocicloalquilo iguales o

diferentes, y el heterocicloalquilo en el anillo contiene al menos un átomo, igual o diferente, del siguiente grupo: nitrógeno, oxígeno y azufre, y en una variante preferida, contiene al menos un nitrógeno, y puede estar interrumpido por uno o más grupos -(CO)- o $-SO_2-$ en el anillo, y opcionalmente puede contener uno o más enlaces dobles en el anillo, y el anillo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno o arilo iguales o diferentes, o puede estar opcionalmente sustituido con C_1-C_3-alquilo sustituido con uno o más grupos halógeno iguales o diferentes.

Otro objeto de la tercera realización de la presente invención son los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con las reivindicaciones 11 ó 12, en los que

R^7 representa C_1-C_3-alquilo sustituido con uno o más grupos $-NR^{12}R^{13}$ iguales o diferentes, preferiblemente $-N(C_1$-C_3-alquilo$)_2$ o C_2-C_{10}-heterocicloalquilo, pero preferiblemente representa solamente C_1-C_3-alquilo sustituido con C_2-C_{10}-heterocicloalquilo, donde el heterocicloalquilo en el anillo contiene al menos un átomo, igual o diferente, del siguiente grupo: nitrógeno, oxígeno y azufre, y en una variante preferida, contiene al menos un nitrógeno, y puede estar interrumpido por uno o más grupos -(CO)- o $-SO_2-$ en el anillo, y opcionalmente puede contener uno o más enlaces dobles en el anillo.

Otro objeto preferido de la tercera realización de la

presente invención son los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con las reivindicaciones 11 ó 12, en los que

R^7 representa C_1-C_3-alquilo sustituido con uno o más grupos -N-(C_1-C_3-alquilo)$_2$, pirrolidinilo, morfolinilo o piperidinilo iguales o diferentes.

Otro objeto preferido de la tercera realización de la presente invención son los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con las reivindicaciones 11 ó 12, en los que

R^7 representa etilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos -N(C_1-C_3-alquilo)$_2$, pirrolidinilo, morfolinilo o piperidinilo iguales o diferentes.

Otro objeto preferido de la tercera realización de la presente invención son los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con las reivindicaciones 11 ó 12, en los que

R^7 representa etilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos -N(CH_3)$_2$, pirrolidinilo, morfolinilo o piperidinilo iguales o diferentes.

Cuarta realización de la presente invención

El objetivo del presente compuesto de la tercera realización consiste en disponer de mejores compuestos, en comparación con el estado de la técnica, en particular, mejorados para la inhibición de las polo-quinasas, y/o compuestos con mejores características fisicoquímicas respecto de los compuestos revelados en el estado de la técnica.

En una cuarta realización de la presente invención se comprobó en la reivindicación 13, de acuerdo con la reivindicación 1 y/o 2, que compuestos de la fórmula general I, en los que

R^3 representa M,

M representa los grupos $-NR^{12}-(CO)-R^{16}$,

R^{16} representa metilo sustituido con uno o más grupos C_1-C_4-alcoxilo, C_2-C_{10}-heterocicloalquilo, heteroarilo, ciano, ciclopropilo, halógeno o hidroxilo iguales o diferentes, o con los grupos $-NR^{10}R^{11}$, $-O-(CO)-R^5$, $-(SO_2)-R^{14}$ u $-O-(SO_2)-R^{14}$, donde el metilo está sustituido opcionalmente con uno o más grupos C_1 a C_3-alquilo iguales o diferentes, donde el heterocicloalquilo en el anillo contiene al menos un átomo, igual o diferente, del siguiente grupo: nitrógeno, oxígeno y azufre, y opcionalmente puede estar interrumpido por uno o más grupos $-(CO)-$, $-(C=S)-$ o $-SO_2-$ en el anillo, y opcionalmente puede contener uno o más enlaces dobles en el anillo, y el anillo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno, ciano, hidroxilo o arilo iguales o diferentes, o con los grupos $-(CO)-R^5$, $-(CO)-O-R^{12}$, $-(SO_2)-R^{14}$ o $-NR^{12}R^{13}$, o puede representar C_1-C_3-alquilo sustituido con uno o más grupos halógeno, hidroxilo, C_1-C_3-alquiltiol o fenilo iguales o diferentes, donde el arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno, C_1-C_3-alquilo o C_1-C_3-alcoxilo iguales o diferentes,

los solvatos, los hidratos, los diastereómeros, los enantiómeros y las sales de éstos, cumplen particularmente bien los objetivos de la presente invención.

Son particularmente apropiados para cumplir el objetivo mencionado en la cuarta realización de la presente invención los compuestos de la fórmula general I en los que

R^3 representa M,

M representa los grupos $-NR^{12}-(CO)-R^{16}$ y

R^{16} representa metilo, donde el metilo puede estar sustituido al menos con C_2-C_{10}-heterocicloalquilo, heteroarilo o con el grupo $-NR^{10}R^{11}$, y el heterocicloalquilo y el heteroarilo contienen al menos un nitrógeno.

Otra variante de la cuarta realización de la presente invención son los compuestos de la fórmula general I en la reivindicación 14, de acuerdo con la reivindicación 13, en los que

R^{16} representa metilo sustituido con uno o más grupos C_2-C_{10}-heterocicloalquilo o, heteroarilo iguales o diferentes, o con el grupo $-NR^{10}R^{11}$, donde el heterocicloalquilo en el anillo contiene al menos un átomo, igual o diferente, del siguiente grupo: nitrógeno, oxígeno y azufre, y opcionalmente puede estar interrumpido por uno o más grupos $-(CO)-$, $-(C=S)-$ o $-SO_2-$ en el anillo, y opcionalmente puede contener uno o más enlaces dobles en el anillo, y el anillo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos

halógeno, ciano, hidroxilo o arilo iguales o diferentes, o con los grupos $-(CO)-R^5$, $-(CO)-O-R^{12}$, $-(SO_2)-R^{14}$ o $-NR^{12}R^{13}$, o puede representar C_1-C_3-alquilo sustituido con uno o más grupos halógeno, hidroxilo, C_1-C_3-alquiltiol o fenilo iguales o diferentes, donde el arilo puede estar sustituido opcionalmente con uno o más grupos, halógeno, C_1-C_3-alquilo o C_1-C_3-alcoxilo iguales o diferentes,

los solvatos, los hidratos, los diastereómeros, los enantiómeros y las sales de éstos.

Otro objeto de la cuarta realización de la presente invención son los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con las reivindicaciones 13 ó 14, en los que

R^3 representa M.

Otro objeto de la cuarta realización de la presente invención son los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con las reivindicaciones 13 ó 14, en los que

M representa los grupos $-NR^{12}-(CO)-R^{16}$.

Otro objeto de la cuarta realización de la presente invención son los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con las reivindicaciones 13 ó 14, en los que

R^{16} representa metilo sustituido con uno o más grupos C_1-C_4-alcoxilo, C_2-C_{10}-heterocicloalquilo, heteroarilo, preferiblemente sin heteroarilo, ciano, ciclopropilo, halógeno o hidroxilo iguales o diferentes, o con los grupos $NR^{10}R^{11}$, $-O-(CO)-R^5$, $(SO_2)-R^{14}$ u $-O-(SO_2)-R^{14}$, donde el metilo puede

estar sustituido opcionalmente con uno o más grupos C_1 a C_3-alquilo iguales o diferentes, donde el heterocicloalquilo en el anillo contiene al menos un átomo, igual o diferente, del siguiente grupo: nitrógeno, oxígeno y azufre, y en una variante preferida, contiene al menos un nitrógeno y opcionalmente puede estar interrumpido por uno o más grupos (CO)-, -(C=S)-, preferiblemente sin -(C=S)-, o $-SO_2-$, en el anillo, y opcionalmente puede contener uno o más enlaces dobles en el anillo, y el anillo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno, ciano, hidroxilo o arilo iguales o diferentes, o con los grupos $-(CO)-R^5$, $-(CO)-O-R^{12}$, $-(SO_2)-R^{14}$ o $NR^{12}R^{13}$, o puede estar opcionalmente sustituido con C_1-C_3-alquilo sustituido con uno o más grupos halógeno, hidroxilo, C_1-C_3-alquiltiol o fenilo iguales o diferentes, donde el arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno o C_1-C_3-alquilo iguales o diferentes, preferiblemente sin C_1-C_3-alquilo, o C_1-C_3-alcoxilo.

Otro objeto de la cuarta realización de la presente invención son los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con las reivindicaciones 13 ó 14, en los que

R^{16} representa metilo sustituido con uno o más grupos C_2-C_{10}-heterocicloalquilo, heteroarilo iguales o diferentes, preferiblemente sin heteroarilo, o con el grupo $-NR^{18}R^{19}$, donde el heterocicloalquilo en el anillo contiene al menos

un átomo, igual o diferente, del siguiente grupo: nitrógeno, oxígeno y azufre, y en una variante preferida, contiene al menos un nitrógeno, y opcionalmente por puede estar interrumpido por uno o más grupos -(CO)-, -(C=S)-, preferiblemente sin -(C=S)-, o - SO_2-, en el anillo, y opcionalmente puede contener uno o más enlaces dobles en el anillo, y el anillo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno, ciano, hidroxilo o arilo iguales o diferentes, o con los grupos -(CO)-R^5, -(CO)-O-R^{12}, -(SO_2)-R^{14} o -$NR^{12}R^{13}$, o puede representar C_1-C_3-alquilo sustituido con uno o más grupos halógeno, hidroxilo, C_1-C_3-alquiltiol o fenilo iguales o diferentes, donde el arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno, C_1-C_3-alquilo, preferiblemente sin C_1-C_3-alquilo, o C_1-C_3-alcoxilo, iguales o diferentes. En una variante preferida, el anillo del heterocicloalquilo no está sustituido.

564

Otro objeto preferido de la cuarta realización de la presente invención son los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con las reivindicaciones 13 ó 14, en los que

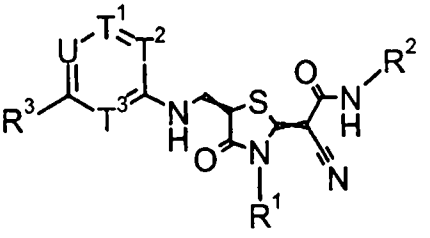
R^{16} representa metilo sustituido con uno o más grupos pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, tiomorfolinilo, benzopirrolidinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidrooxazolilo, piperazinonilo, tetrahidrotiazolilo, tetrahidroimidazolonilo, benzomorfolinilo, tetrahidrotriazoltionilo, morfolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, octahidroisoquinolinilo,

Imidazolilo o benzimidazolilo iguales o diferentes, preferiblemente sin imidazolilo o benzimidazolilo, o con el grupo $-NR^{10}R^{11}$, donde los grupos pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, tiomorfolinilo, benzopirrolidinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidrooxazolilo, piperazinonilo, tetrahidrotiazolilo, tetrahidroimidazolonilo, benzomorfolinilo, tetrahidrotriazoltionilo, morfolinilo, tetrahidroisoquinolinilo u octahidroisoquinolinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos halógeno, hidroxilo o fenilo iguales o diferentes, o con los grupos $-(CO)-R^5$, $-(CO)-O-R^5$, $-(SO_2)-R^{14}$, $-N(CH_3)_2$, o pueden estar sustituidos con metilo o etilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno, hidroxilo, metiltiol o fenilo iguales o diferentes, donde el fenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno o C_1-C_3-alquilo, preferiblemente sin C_1-C_3-alquilo, o C_1-C_3-alcoxilo, iguales o diferentes. En una variante preferida, el grupo pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, tiomorfolinilo, benzopirrolidinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidrooxazolilo, piperazinonilo, tetrahidrotiazolilo, te-trahidroimidazolonilo, benzomorfolinilo, tetrahidrotriazoltionilo, morfolinilo, tetrahidroisoquinolinilo u octahidroisoquinolinilo no está sustituido.

Quinta realización de la presente invención

En una quinta realización de la presente invención se

comprobó que los compuestos de la fórmula general I,



en los que

T^1, T^2 y T^3, independientemente uno del otro, representan -CH= o -N=,

U representa $-CR^4=$ o -N=,

R^1 representa C_1-C_3-alquilo o ciclopropilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno iguales o diferentes,

R^2 representa C_1-C_3-alquilo, C_3-C_4-alquenilo, C_3-C_4-alquinilo o ciclopropilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos ciano, ciclopropilo, etiniloo o halógeno iguales o diferentes, o representa hidroxietilo opcionalmente sustituido con al menos un grupo metilo,

R^3 representa K, L o M,

K representa C_1-C_3-alquilo o C_2-C_4-alquenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos X iguales o diferentes,

X representa halógeno, hidroxilo o los grupos $-OR^6$, $-NR^{10}R^{11}$ o C_2-C_{10}-heterocicloalquilo, donde el heterocicloalquilo en el anillo contiene al menos un átomo, igual o diferente, del siguiente grupo: nitrógeno, oxígeno y azufre,

y puede estar interrumpido por uno o más grupos -(CO)- o -SO_2- en el anillo, y opcionalmente puede contener uno o más enlaces dobles en el anillo, y el anillo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos ciano, halógeno, hidroxilo o arilo iguales o diferentes, o con los grupos -(CO)-R^5 o -$NR^{12}R^{13}$, o puede estar sustituido con C_1-C_3-alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno, hidroxilo o C_1-C_3-alquiltiol iguales o diferentes, donde el arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno o C_1-C_3-alcoxilo iguales o diferentes,

L representa los grupos -O-R^7, -O-$(CH_2)_n$-(CO)-NH-R^8 u -O-$(CH_2)_n$-(CO)-O-R^8,

M representa los grupos -NH-R^9, -NH-(CO)-O-R^9 o -NR^{12}-(CO)-R^9,

R^4 representa hidrógeno, ciano o halógeno, o representa metilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno iguales o diferentes,

R^5 representa C_1-C_4-alquilo, fenilo o -$NR^{12}R^{13}$,

R^6 representa -SO_2-R^{14},

R^7 representa C_1-C_3-alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos -$NR^{12}R^{13}$ o C_2-C_{10}-heterocicloalquilo iguales o diferentes, donde el heterocicloalquilo en el anillo contiene al menos un átomo, igual o diferente, del siguiente grupo: nitrógeno, oxígeno y azufre, y puede estar interrumpido por uno o más grupos -(CO)- o -SO_2- en el

anillo, y opcionalmente puede contener uno o más enlaces dobles en el anillo, y el anillo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno o arilo iguales o diferentes, o puede estar opcionalmente sustituido con C_1-C_3-alquilo sustituido con uno o más grupos halógeno iguales o diferentes,

R^8 representa C_1-C_3-alquilo, C_3-C_4-alquenilo o C_3-C_4-alquinilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos ciano, ciclopropilo o halógeno iguales o diferentes,

R^9 representa hidrógeno, o representa C_1-C_4-alquilo, C_2-C_4-alquenilo, ciclopropilo o C_2-C_{10}-heterocicloalquilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos C_1-C_4-alcoxilo, C_1-C_4-alcoxi-C_1-C_4-alcoxilo, C_2-C_{10}-heterocicloalquilo, ciano, ciclopropilo, halógeno o hidroxilo iguales o diferentes, o con los grupos $-NR^{10}R^{11}$, $-O-(CO)-R^5$, $-(SO_2)-R^{14}$ u $-O-(SO_2)-R^{14}$, donde el heterocicloalquilo en el anillo contiene al menos un átomo, igual o diferente, del siguiente grupo: nitrógeno, oxígeno y azufre, y puede estar interrumpido por uno o más grupos $-(CO)-$ o $-SO_2-$ en el anillo, y opcionalmente puede contener uno o más enlaces dobles en el anillo, y el anillo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno, ciano, hidroxilo o arilo iguales o diferentes, o con los grupos $-(CO)-R^5$, $-(CO)-O-R^{12}$, $-(SO_2)-R^{14}$ o $-NR^{12}R^{13}$, o puede representar C_1-C_3-alquilo sustituido con uno o más grupos halógeno, hidroxilo,

C_1-C_3-alquiltiol o fenilo iguales o diferentes, donde el arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno o C_1-C_3-alcoxilo iguales o diferentes,

R^{10} y R^{11}, independientemente uno del otro, representan C_1-C_5-alquilo, C_2-C_{10}-heterocicloalquilo, arilo, $-(CH_2)_n$-arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno, C_1-C_3-alquilo o C_1-C_3-alcoxilo iguales o diferentes, donde el heterocicloalquilo en el anillo contiene al menos un átomo, igual o diferente, del siguiente grupo: nitrógeno, oxígeno y azufre, y puede estar interrumpido por uno o más grupos -(CO)- o $-SO_2$- en el anillo, y opcionalmente puede contener uno o más enlaces dobles en el anillo,

R^{12} y R^{13}, independientemente uno del otro, representan hidrógeno o C_1-C_4-alquilo,

R^{14} representa C_1-C_3-alquilo o arilo, y

n tiene un valor de 1- 4,

los solvatos, los hidratos, los diastereómeros, los enantiómeros y las sales de éstos, con las excepciones de:

2-[5-[1-(3-amino-fenilamino)-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-2-ciano-N-etil-acetamida,

2-ciano-N-etil-2-[3-etil-5-[1-(3-[2-(2-metoxi-etoxi)-acetilamino]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida,

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-etil-acetamida,

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,

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-(2-hidroxi-1, 1-dimetil-etil)-acetamida,

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-prop-2-inil-acetamida,

2-ciano-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-[3-(3-pirrolidin-1-il-propionilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-prop-2-inil-acetamida,

2-ciano-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-[3-(3-pirrolidin-1-il-propionilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-acetamida,

2-ciano-N-ciclopropilmetil-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,

N-alil-2-ciano-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,

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-metil-acetamida,

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-((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-acetamida,

2-ciano-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-[3-(3-pirrolidin-1-il-propionilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-(2-metil-alil)-acetamida,

2-ciano-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-[3-(3-pirrolidin-1-il-propionilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-(2-metoxi-1-metil-etil)-acetamida,

2-ciano-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-[3-(3-pirrolidin-1-il-propionilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-(2-hidroxi-propil)-acetamida,

2-ciano-N-ciclopropil-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,

2-ciano-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-[3-(3-pirrolidin-1-il-propionilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-(2-metoxi-etil)-acetamida,

2-ciano-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-[3-(3-pirrolidin-1-il-propionilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-propil-acetamida,

2-ciano-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-[3-(3-pirrolidin-1-il-propionilamino)-fenilamino]-met-(E/Z-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-(2-hidroxi-1-metil-etil)-acetamida,

2-ciano-N-(ciano-dimetil-metil)-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,

son mejores compuestos en lo referente a la inhibición de las polo-quinasas, a las cuales inhiben en el rango nanomolar.

En particular, se prefieren aquellos compuestos de la fórmula general I, en los que

T^1, T^2 y T^3, independientemente uno del otro, representan -CH= o -N=,

U representa $-CR^4=$ o -N=,

R^1 representa C_1-C_3-alquilo o ciclopropilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno iguales o diferentes,

R^2 representa C_1-C_3-alquilo, C_3-C_4-alquenilo, C_3-C_4-alquinilo o ciclopropilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos ciano, ciclopropilo, etiniloo o halógeno iguales o diferentes, o representa hidroxietilo opcionalmente sustituido con al menos un grupo metilo,

R^3 representa K, L o M,

K representa C_1-C_3-alquilo o C_2-C_4-alquenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos X iguales o diferentes,

X representa halógeno, hidroxilo o los grupos $-OR^6$, $-NR^{10}R^{11}$ o C_2-C_{10}-heterocicloalquilo, donde el heterocicloalquilo en el anillo contiene al menos un átomo, igual o

diferente, del siguiente grupo: nitrógeno, oxígeno y azufre, y puede estar interrumpido por uno o más grupos -(CO)- o -SO_2- en el anillo, y opcionalmente puede contener uno o más enlaces dobles en el anillo, y el anillo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno, ciano, hidroxilo o arilo iguales o diferentes, o con los grupos -(CO)-R^5, -$NR^{12}R^{13}$, o puede estar sustituido con C_1-C_3-alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno, hidroxilo o C_1-C_3-alquiltiol iguales o diferentes, donde el arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos ciano, halógeno o C_1-C_3-alcoxilo iguales o diferentes,

L representa los grupos -O-R^7, -O-$(CH_2)_n$-(CO)-NH-R^8 u -O-$(CH_2)_n$-(CO)-O-R^8,

M representa los grupos -NH-R^9, -NH-(CO)-O-R^9 o -NR^{12}-(CO)-R^9,

R^4 representa hidrógeno, ciano o halógeno, o representa metilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno iguales o diferentes,

R^5 representa C_1-C_4-alquilo, fenilo o -$NR^{12}R^{13}$,

R^6 representa -SO_2-R^{14},

R^7 representa C_1-C_3-alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos -$NR^{12}R^{13}$ o C_2-C_{10}-heterocicloalquilo iguales o diferentes, donde el heterocicloalquilo en el anillo contiene al menos un átomo, igual o diferente, del siguiente

grupo: nitrógeno, oxígeno y azufre, y puede estar interrumpido por uno o más grupos -(CO)- o $-SO_2-$ en el anillo y opcionalmente puede contener uno o más enlaces dobles en el anillo,

R^8 representa C_1-C_3-alquilo, C_3-C_4-alquenilo o C_3-C_4-alquinilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos ciano, ciclopropilo o halógeno iguales o diferentes,

R^9 representa hidrógeno, o representa C_1-C_4-alquilo, C_2-C_4-alquenilo, ciclopropilo o C_2-C_{10}-heterocicloalquilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos C_1-C_4-alcoxilo, C_1-C_4-alcoxi-C_1-C_4-alcoxilo, C_2-C_{10}-heterocicloalquilo, ciano, ciclopropilo, halógeno o hidroxilo iguales o diferentes, o con los grupos $-NR^{10}R^{11}$, $-O-(CO)-R^5$, $-(SO_2)-R^{14}$ u $-O-(SO_2)-R^{12}$, donde el heterocicloalquilo en el anillo contiene al menos un átomo, igual o diferente, del siguiente grupo: nitrógeno, oxígeno y azufre, y puede estar interrumpido por uno o más grupos -(CO)- o $-SO_2-$ en el anillo, y opcionalmente puede contener uno o más enlaces dobles en el anillo, y el anillo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno, ciano, hidroxilo o fenilo iguales o diferentes, donde éstos pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos halógeno o C_1-C_3-alcoxilo iguales o diferentes, o con los grupos $-(CO)-R^5$, $-(CO)-O-R^{12}$, $-(SO_2)-R^{14}$ o $-NR^{12}R^{13}$, o puede representar C_1-C_3-alquilo sustituido con uno o más grupos halógeno,

hidroxilo, C_1-C_3-alquiltiol o fenilo iguales o diferentes,

R^{10} y R^{11}, independientemente uno del otro, representan C_1-C_5-alquilo, C_2-C_{10}-heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno, C_1-C_3-alquilo, C_1-C_3-alcoxilo iguales o diferentes, donde el heterocicloalquilo en el anillo contiene al menos un átomo, igual o diferente, del siguiente grupo: nitrógeno, oxígeno y azufre, y opcionalmente puede estar interrumpido por uno o más grupos -(CO)- o $-SO_2-$ en el anillo y opcionalmente puede contener uno o más enlaces dobles en el anillo,

R^{12} y R^{13}, independientemente uno del otro, representan hidrógeno o C_1-C_4-alquilo,

R^{14} representa C_1-C_3-alquilo o fenilo, y

n tiene un valor de 1-4,

los solvatos, los hidratos, los diastereómeros, los enantiómeros y las sales de éstos.

Además, se prefieren los siguientes compuestos de la fórmula general I, en los que

T^1, T^2 y T^3, independientemente uno del otro, representan -CH= o -N=,

U representa $-CR^4=$ o -N=,

R^1 representa metilo, etilo, isopropilo o ciclopropilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno iguales o diferentes,

R^2 representa metilo, etilo, alilo, propargilo, opcio-

nalmente sustituido con uno o más grupos ciano, ciclopropilo, etinilo o halógeno iguales o diferentes, o representa hidroxietilo opcionalmente sustituido con al menos un grupo metilo,

R^3 representa K, L o M,

K representa C_1-C_3-alquilo o C_2-C_4-alquenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos X iguales o diferentes,

X representa halógeno, hidroxilo, el grupo $-OR^6$, $-NR^{10}R^{11}$, o azetidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, octahidroisoquinolinilo, benzopirrolidinilo, piperazinilo, tetrahidrooxazolilo, piperazinonilo, tetrahidrotiazolilo, tetrahidroimidazolonilo, benzomorfolinilo, triazintionilo, tetrahidroisoquinolinilo o tetrahidroquinolinilo, donde los grupos pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, octahidroisoquinolinilo, benzopirrolidinilo, piperazinilo, tetrahidrooxazolilo, piperazinonilo, tetrahidrotiazolilo, tetrahidroimidazolonilo, benzomorfolinilo, triazintionilo, tetrahidroisoquinolinilo o tetrahidroquinolinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos halógeno, hidroxilo o fenilo iguales o diferentes, donde éstos pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos halógeno o C_1-C_3-alcoxilo iguales o diferentes, o con los grupos $-(CO)-R^5$ o $-NR^{12}R^{13}$, o pueden estar sustituidos con

C_1-C_3-alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos ciano, halógeno, hidroxilo o C_1-C_3-alquiltiol iguales o diferentes,

L representa los grupos $-O-R^7$, $-O-(CH_2)_n-(CO)-NH-R^8$ u $-O-(CH_2)_n-(CO)-O-R^8$,

M representa los grupos $-NH-R^9$, $-NH-(CO)-R^9$, $-NH-(CO)-O-R^9$ o $-NR^{12}-(CO)-R^9$,

R^4 representa hidrógeno o halógeno, o representa metilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno iguales o diferentes,

R^5 representa metilo, etilo, ter-butilo, fenilo o $-NH_2$,

R^6 representa $-SO_2$-metilo,

R^7 representa opcionalmente C_1-C_3-alquilo sustituido con uno o más grupos $-N(C_1$-C_3-alquilo$)_2$, pirrolidinilo, morfolinilo o piperidinilo iguales o diferentes,

R^8 representa metilo, etilo, alilo o propargilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno ciano, ciclopropilo o halógeno iguales o diferentes,

R^9 representa hidrógeno, o representa metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, ter-butilo, etenilo, ciclopropilo, tetrahidropiranilo o tetrahidrofuranilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos C_1-C_4-alcoxilo, C_1-C_4-alcoxi-C_1-C_4-alcoxilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, tiomorfolinilo, benzopirrolidinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidrooxazolilo, piperazinonilo, tetrahidrotiazolilo,

tetrahidroimidazolonilo, benzomorfolinilo, tetrahidrotriazoltionilo, morfolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, ciano, ciclopropilo, halógeno o hidroxilo iguales o diferentes, o con los grupos $-NR^{10}R^{11}$, $-O-(CO)-R^5$, $-(SO_2)-R^{14}$ u $-O-(SO_2)-C_1-C_3$-alquilo, donde los grupos pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, tiomorfolinilo, benzopirrolidinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidrooxazolilo, piperazinonilo, tetrahidrotiazolilo, tetrahidroimidazolonilo, benzomorfolinilo, tetrahidrotriazoltionilo, morfolinilo, tetrahidroisoquinolinilo u octahidroisoquinolinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos halógeno, hidroxilo, fenilo o C_1-C_3-alcoxilo iguales o diferentes, o con los grupos $-(CO)-R^5$, $-(CO)-O-R^5$, $-(SO_2)-R^{14}$ o $-N(CH_3)_2$, o pueden estar sustituidos con metilo o etilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno, hidroxilo, metiltiol o fenilo iguales o diferentes,

R^{10} y R^{11}, independientemente uno del otro, representan C_1-C_5-alquilo, pirrolidinilo, fenilo o piridinilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno, C_1-C_3-alquilo o C_1-C_3-alcoxilo iguales o diferentes,

R^{12} y R^{13}, independientemente uno del otro, representan hidrógeno, o metilo, etilo o isopropilo,

R^{14} representa C_1-C_4-alquilo o fenilo, y

n tiene un valor de 1 ó 2,

los solvatos, los hidratos, los diastereómeros, los

enantiómeros y las sales de éstos.

Además, se prefieren aquellos compuestos de la fórmula general I, en los que

T^1, T^2 y T^3, independientemente uno del otro, representan -CH= o -N=,

U representa -CH=, -CF=, $-C(CH_3)=$ o -N=,

R^1 representa opcionalmente metilo, etilo, isopropilo, o ciclopropilo sustituido con uno o más grupos flúor iguales o diferentes,

R^2 representa metilo, etilo, alilo, propargilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos ciano, ciclopropilo, etiniloo o flúor iguales o diferentes, o representa hidroxietilo opcionalmente sustituido con al menos un grupo metilo,

R^3 representa K, L o M,

K representa metilo, etilo o etenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos X iguales o diferentes,

X representa halógeno, hidroxilo o los grupos $-O-SO_2-$metilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo u octahidroisoquinolinilo, donde los grupos pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo u octahidroisoquinolinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos halógeno, hidroxilo o fenilo iguales o diferentes, o pueden estar opcionalmente sustituidos con metilo sustituido uno o más grupos halógeno

iguales o diferentes,

L representa los grupos $-O-R^7$, $-O-(CH_2)-(CO)-NH-R^8$ u $-O-(CH_2)-(CO)-O-R^1$,

M representa los grupos $-NH_2$, $-NH-R^9$, $-NH-(CO)-R^1$, $-NH-(CO)-O-R^9$ o $-N(CH_3)-(CO)-R^9$,

R^7 representa etilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos $-N(C_1-C_3\text{-alquilo})_2$, pirrolidinilo, morfolinilo o piperidinilo iguales o diferentes,

R^8 representa metilo, etilo, alilo o propargilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos ciano, ciclopropilo o flúor iguales o diferentes, y

R^9 representa metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, ter-butilo, etenilo, ciclopropilo, tetrahidropiranilo o tetrahidrofuranilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos C_1-C_4-alcoxilo, C_1-C_4-alcoxi-C_1-C_4-alcoxilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, ciano, ciclopropilo, halógeno o hidroxilo iguales o diferentes, o con los grupos $-N(C_1-C_3\text{-alquilo})_2$, $-O-(CO)-(C_1-C_3\text{-alquilo})$ u $-O-(SO_2)-C_1-C_3$-alquilo, donde los grupos pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos halógeno iguales o diferentes, o con los grupos $-(CO)-C_1-C_4$-alquilo, $-(CO)-O-C_1-C_4$-alquilo, $-(SO_2)-C_1-C_3$-alquilo, $-(SO_2)$-fenilo o $-N(C_1-C_3\text{-alquilo})_2$, o pueden estar sustituidos con metilo o etilo

opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno, hidroxilo o C_1-C_3-alquiltiol,

los solvatos, los hidratos, los diastereómeros, los enantiómeros y las sales de éstos.

Asimismo se prefieren aquellos compuestos de la fórmula general 1, en los que

T^1, T^2 y T^3, independientemente uno del otro, representan -CH= o -N=,

U representa -CH=, -CF=, -C(CH_3)= o -N=,

R^1 representa etilo,

R^2 representa metilo, etilo, alilo o propargilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos ciano, ciclopropilo, etinilo o flúor iguales o diferentes, o representa hidroxietilo opcionalmente sustituido con al menos un grupo metilo,

R^3 representa K, L o M,

K representa metilo, etilo o etenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos X iguales o diferentes,

X representa iodo o hidroxilo, o representa los grupos -O-SO_2-metilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo u octahidroisoquinolinilo, donde los grupos pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo u octahidroisoquinolinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos halógeno, hidroxilo o fenilo iguales o diferentes, o pueden estar opcionalmente

sustituido con metilo sustituido uno o más grupos iguales o diferentes halógeno,

L representa los grupos $-O-R^1$, $-O-(CH_2)-(CO)-NH-R^8$ u $-O-(CH_2)-(CO)-O-R^8$,

M representa los grupos $-NH_2$, $-NH-R^9$, $-NH-(CO)-R^9$, $-NH-(CO)-O-R^9$, $-N(CH_3)-(CO)-R^9$ o $-N(CH_3)-R^9$,

R^7 representa etilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos $-N(CH_3)_2$, pirrolidinilo, morfolinilo o piperidinilo iguales o diferentes,

R^8 representa metilo, etilo, alilo o propargilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos ciano, ciclopropilo o flúor iguales o diferentes, y

R^9 representa metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, ter-butilo, etenilo, ciclopropilo, tetrahidropiranilo o tetrahidrofuranilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos metoxilo, etoxilo, butoxi-etoxilo, metoxi-etoxilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, ciano, ciclopropilo, cloro, flúor o hidroxilo iguales o diferentes, o con los grupos $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_3)(C_2H_5)$, $-O-(CO)-(CH_3)-$ u $-O-(SO_2)-$metilo, donde los grupos pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos flúor, o con los grupos $-(CO)-CH_3$, $-(CO)-C_2H_5$, $-(CO)-C(CH_3)_3$, $-(CO)-O-C(CH_3)_3$, $-(SO_2)-CH_3$, $-(SO_2)-$fenilo o $-N(CH_3)_2$, o pueden estar opcionalmente

sustituidos con metilo o etilo sustituido uno o más grupos hidroxilo o metiltiol iguales o diferentes,

los solvatos, los hidratos, los diastereómeros, los enantiómeros y las sales de éstos.

De estos, se prefieren adicionalmente aquellos compuestos de la fórmula general I, en los que

T^1, T^2 y T^3, independientemente uno del otro, representan -CH= o -N=, y además, T^2 puede representar -(CF)=, y por lo menos un sustituyente de T^1, T^2 o T^3 es -N=,

U representa -CH=,

R^1 representa etilo,

R^2 representa metilo, etilo o propargilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos ciano o flúor iguales o diferentes, o representa hidroxietilo opcionalmente sustituido con al menos un grupo metilo,

R^3 representa M,

M representa los grupos $-NH-(CO)-R^9$,

R^9 representa metilo o ter-butilo sustituido opcionalmente con metoxi-etoxilo,

los solvatos, los hidratos, los diastereómeros, los enantiómeros y las sales de éstos.

Otros compuestos preferidos de la fórmula general I son aquellos en los que

T^1, T^2 y T^3 representa -CH=,

U representa -N=,

R^1 representa etilo,

R^2 representa metilo, etilo, propargilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos ciano o flúor iguales o diferentes, o representa hidroxietilo opcionalmente sustituido con al menos un grupo metilo,

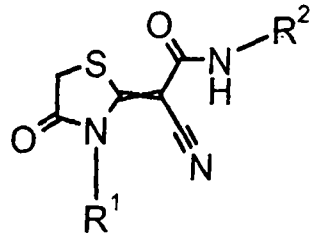
R^3 representa M,

M representa los grupos $-NH-R^9$,

R^9 representa etilo,

los solvatos, los hidratos, los diastereómeros, los enantiómeros o las sales de éstos.

Igualmente, otro objeto de la presente invención son los compuestos de la fórmula general II



(II) ,

en los que

R^1 y R^2 tienen los significados que se indican en la fórmula general I,

así como los solvatos, los hidratos, los diastereómeros, los enantiómeros o las sales de éstos, como intermediarios.

Las siguientes realizaciones se refieren por igual a la primera y a la segunda forma de realización de la invención.

Otro objeto de la primera y de la segunda forma de realización de la presente invención son compuestos de la

fórmula general I, de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 10, donde R^3 es K, L o M o es R^{15} y preferentemente R^3 es K, L o M.

Otro objeto de la primera y de la segunda forma de realización de la presente invención son compuestos de la fórmula general 1, de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 10, en la cual X es halógeno, hidroxilo o es el grupo $-OR^6$, $-NR^{10}R^{11}$ o es $-C_{2-10}$-heterocicloalquilo, donde el heterocicloalquilo contiene al menos un átomo, igual o diferente, del siguiente grupo: nitrógeno, oxígeno o azufre y opcionalmente puede estar interrumpido por uno o varios grupos -(CO)-, -(C=S)-, aunque preferentemente sin grupos -(C=S)-, o $-SO_2-$ en el anillo y puede contener uno o varios enlaces dobles en el anillo y opcionalmente el anillo puede estar sustituido con uno o más átomos ciano, halógeno, hidroxilo, arilo iguales o diferentes o con el grupo $-(CO)-R^5$, $-NR^{12}R^{11}$ o con C_{1-3}-alquilo sustituido opcionalmente con uno o más grupos halógeno, hidroxilo o C_{1-3}-alquiltiol iguales o diferentes, donde el arilo puede ser sustituido opcionalmente con uno o más ciano, halógeno o C_{1-3}-alcoxilo iguales o diferentes .

Otro objeto preferido de la primera y segunda forma de realización de la presente invención son compuestos de la fórmula general I, de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 10, en la cual X es halógeno, hidroxilo o es

el grupo $-OR^6$, $-NR^{10}R^{11}$ o es acetidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolonilo, piperidinilo, octahidroisoquinolinilo, benzopirrolidinilo, piperazinilo, tetrahidrooxazolilo, piperazinonilol, tetrahidrotiazolilo, tetrahidroimidazolonilo, benzomorfolonilo, triazintionilo, tetrahidroisoquinolinilo o tetrahidroquinolinilo, donde a su vez pirrolidinilo, morfolonilo, tiomorfolonilo, piperidinilo, octahidroisoquinolinilo, benzopirrolidinilo, piperazinilo, tetrahidrooxazolilo, piperazinonilol, tetrahidrotiazolilo, tetrahidroimidazolonilo, benzomorfolonilo, triazintionilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo puede estar sustituido opcionalmente con uno o más grupos halógeno, hidroxilo, fenilo, iguales o diferentes, que a su vez puede estar sustituido opcionalmente con uno o más grupos halógeno o C_{1-3}-alcoxilo iguales o diferentes o con el grupo $-(CO)-R^5$, $-NR^{12}R^{13}$ o con C_{1-3}-alquilo sustituido opcionalmente con uno o más ciano, halógeno, hidroxilo o C_{1-3}-alquiltiol iguales o diferentes.

Otro objeto preferido de la primera y segunda forma de realización de la presente invención son compuestos de la fórmula general I, de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 10, en la cual X es halógeno, hidroxilo o es el grupo $-O-SO_2$-metilo o es pirrolidinilo, morfolonilo, tiomorfolonilo, piperidinilo o octahidroisoquinolinilo, donde a su vez el pirrolidinilo, morfo-

lonilo, tiomorfolonilo, piperidinilo o octahidroisoquinolinilo puede ser sustituido opcionalmente con uno o más grupos halógeno, hidroxilo, fenilo, iguales o diferentes o con metilo sustituido opcionalmente con uno o más grupos halógeno iguales o diferentes.

Otro objeto preferido de la primera y segunda forma de realización de la presente invención son compuestos de la fórmula general I, de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 10, en la cual X es yodo, hidroxilo o es el grupo -O -SO_2-metilo o es pirrolidinilo, morfolonilo, tiomorfolonilo, piperidinilo o octahidroisoquinolinilo, donde a su vez el pirrolidinilo, morfolonilo, tiomorfolonilo, piperidinilo o octahidroisoquinolinilo puede estar sustituido opcionalmente con uno o más grupos halógeno, hidroxilo, fenilo, iguales o diferentes o con metilo sustituido opcionalmente con uno o más grupos halógeno iguales o diferentes.

Otro objeto de la primera y de la segunda forma de realización de la presente invención son compuestos de la fórmula general I, de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 10, donde M es el grupo -NH-R^9, -NH-(CO)-OH, -NH-(CO)-O-R^9 o -NR^{12}-(CO)-R^{16}.

Otro objeto preferido de la primera y de la segunda forma de realización de la presente invención son compuestos de la fórmula general I, de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 10, donde M es el grupo -NH-R^9, -NH-

$(CO)-R^{16}$, $NH-(CO)-O-R^{9}$ o $-N-(CH_3)-(CO)-R^{16}$.

Otro objeto de la primera y segunda forma de realización de la presente invención son compuestos de la fórmula general I, de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 10, donde R^7 es C_{1-3}-alquilo sustituido con uno o más $-NR^{12}R^{13}$ o con C_{2-10}-heterocicloalquilo iguale o diferente, donde el heterocicloalquilo contiene al menos uno de los siguientes átomos, iguales o diferentes, en el anillo: nitrógeno, oxígeno o azufre y opcionalmente puede estar interrumpido por uno o varios grupos -(CO)- o SO_2 en el anillo y puede contener opcionalmente uno o varios enlaces dobles en el anillo y el anillo a su vez puede estar sustituido opcionalmente con uno o más halógeno, arilo, iguales o diferentes o con C_{1-3}-alquilo opcionalmente sustituido con uno o más halógeno iguales o diferentes.

Otro objeto de la primera y segunda forma de realización de la presente invención son compuestos de la fórmula general I, de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 10, donde R^7 es C_{1-3}-alquilo sustituido con uno o más $-NR^{12}R^{13}$ o C_{2-10}-heterocicloalquilo iguales o diferentes, donde el heterocicloalquilo contiene al menos uno de los siguientes átomos, iguales o diferentes en el anillo: nitrógeno, oxígeno o azufre y opcionalmente puede estar interrumpido por uno o varios grupos -(CO)- o SO_2 en el anillo y puede contener uno o varios enlaces dobles en el anillo

Otro objeto preferido de la primera y segunda forma de realización de la presente invención son compuestos de la fórmula general I, de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 10, donde R^7 es C_{1-3}-alquilo sustituido opcionalmente con uno o más $-N-(C_{1-3}\text{-alquilo})_2$, pirrolidinilo, morfolonilo o piperidinilo iguales o diferentes.

Otro objeto preferido de la primera y segunda forma de realización de la presente invención son compuestos de la fórmula general I, de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 14, donde R^7 es etilo sustituido opcionalmente con uno o más $-N-(C_{1-3}\text{-alquilo})_2$, pirrolidinilo, morfolonilo o piperidinilo iguales o diferentes.

Otro objeto preferido de la primera y segunda forma de realización de la presente invención son compuestos de la fórmula general I, de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 14, donde R^7 es etilo sustituido opcionalmente con uno o más $-N-(CH_3)_2$, pirrolidinilo, morfolonilo o piperidinilo, iguales o diferentes.

Las siguientes realizaciones se refieren por igual a la tercera y a la cuarta forma de realización de la invención:

Otro objeto de la tercera y cuarta forma de realización de la presente invención son compuestos de la fórmula general I, de acuerdo con una de las reivindicaciones 11 a 14, donde R^5 es C_{1-4}-alquilo, fenilo o $-NR^{12}R^{13}$. Otro objeto preferido de la tercera y cuarta forma de realización de la

presente invención son compuestos de la fórmula general I, de acuerdo con una de las reivindicaciones 11 a 14, donde R^5 es metilo, etilo, ter-butilo, fenilo o $-NH_2$.

Las siguientes realizaciones se refieren por igual a las primeras cuatro formas de realización de la invención:

Un objeto de la presente invención de acuerdo con las primeras cuatro formas de realización son compuestos de la fórmula general I, de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 14, donde T^1, T^2 y T^3 representan independientemente uno del otro, -CH= o -N= y T^2 también puede representar adicionalmente (CF)=,

Un objeto de la presente invención de acuerdo con las primeras cuatro formas de realización son compuestos de la fórmula general I, de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 14, donde T^1, T^2 y T^3 representan independientemente uno del otro, -CH= o -N=.

Otro objeto de la presente invención de acuerdo con las primeras cuatro formas de realización son compuestos de la fórmula general I, de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 14, donde U es $-CR^4=$ o -N=.

Otro objeto preferido de la presente invención de acuerdo con las primeras cuatro formas de realización son compuestos de la fórmula general I, de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 14, donde U es -CH=, -CF=, $-C(CH_3)=$ o-N=.

Otro objeto de la presente invención de acuerdo con las primeras cuatro formas de realización son compuestos de la fórmula general I, de acuerdo con una de las reivindicaciones 1a 14, donde R^1 es C_{1-3}-alquilo o ciclopropilo sustituido opcionalmente con uno o varios halógeno, iguales o diferentes.

Otro objeto de la presente invención de acuerdo con las primeras cuatro formas de realización son compuestos de la fórmula general I, de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 14, donde R^1 es metilo, etilo, isopropilo o ciclopropilo sustituido opcionalmente con uno o más grupos halógeno

Otro objeto preferido de la presente invención según las primeras cuatro formas de realización son compuestos de la fórmula general I, de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 14, donde R^1 es metilo, etilo, isopropilo o ciclopropilo sustituido opcionalmente con uno o más grupos flúor.

Otro objeto preferido de la presente invención según las primeras cuatro formas de realización son compuestos de la fórmula general I, de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 14, donde R^1 es etilo.

Otro objeto de las primeras cuatro formas de realización de la presente invención son compuestos de la fórmula general I, de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a

14, donde R^2 es C_{1-3}-alquilo, C_{3-4}-alquenilo, C_{3-4}-alquinilo o ciclopropilo sustituido opcionalmente con uno o más grupos ciano, ciclopropilo, etinilo o halógeno, iguales o diferentes o es hidroxietilo al menos monosustituido con metilo. 592

Otro objeto de las primeras cuatro formas de realización de la presente invención son compuestos de la fórmula general I, de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 14, donde R^2 es metilo, etilo, alilo, propargilo sustituido opcionalmente con uno o más grupos ciano, ciclopropilo, etinilo o halógeno, iguales o diferentes o es hidroxietilo al menos monosustituido con metilo.

Otro objeto preferido de las primeras cuatro formas de realización de la presente invención son compuestos de la fórmula general I, de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 14, donde R^2 es metilo, etilo, alilo, propargilo sustituido opcionalmente con uno o más grupos ciano, ciclopropilo, etiniloo o flúor iguales o diferentes o es hidroxietilo al menos monosustituido con metilo.

Un objeto de la invención de acuerdo con las primeras cuatro formas de realización son compuestos de la fórmula general (I), de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 14, en la cual n es 1 a 4. Otro objeto de la presente invención de acuerdo con las primeras cuatro formas de realización son compuestos de la fórmula general (I), de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 14, en la cual n

significa 1 a 3. Otro objeto de la presente invención de acuerdo con las primeras cuatro formas de realización son compuestos de la fórmula general (I), de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 14, en la cual n significa 1 a 2. Otro objeto de la presente invención de acuerdo con las primeras cuatro formas de realización son compuestos de la fórmula general (I), de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 14, en la cual n significa 1.

Otro objeto de las primeras cuatro formas de realización de la presente invención son compuestos de la fórmula general I, de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 14, donde R^4 es hidrógeno, ciano o halógeno o es metilo opcionalmente sustituido con uno o varios grupos halógeno, iguales o diferentes.

Otro objeto preferido de las primeras cuatro formas de realización de la presente invención son compuestos de la fórmula general I, de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 14, donde R^4 es hidrógeno o halógeno o es metilo sustituido opcionalmente con uno o más grupos halógeno, iguales o diferentes.

Otro objeto de las primeras cuatro formas de realización de la presente invención son compuestos de la fórmula general I, de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 14, donde R^6 representa $-SO_2-R^{14}$.

Otro objeto preferido de las primeras cuatro formas de

realización de la presente invención son compuestos de la fórmula general I, de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 14, donde R^6 representa $-SO_2$-metilo. 594

Otro objeto de las primeras cuatro formas de realización de la presente invención son compuestos de la fórmula general I, de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 14, donde R^8 es C_{1-3}-alquilo, C_{3-4}-alquenilo o C_{3-4}-alquinilo sustituido opcionalmente con uno o más grupos ciano, ciclopropilo o halógeno, iguales o diferentes

Otro objeto de las primeras cuatro formas de realización de la presente invención son compuestos de la fórmula general I, de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 14, donde R^8 es metilo, etilo, alilo o propargilo sustituido opcionalmente con uno o más grupos ciano, ciclopropilo o halógeno iguales o diferentes.

Otro objeto preferido de las primeras cuatro formas de realización de la presente invención son compuestos de la fórmula general I, de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 14, donde R^8 es metilo, etilo, alilo o propargilo sustituido opcionalmente con uno o más grupos ciano, ciclopropilo o flúor, iguales o diferentes.

Otro objeto de las primeras cuatro formas de realización de la presente invención son compuestos de la fórmula general I, de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 14, en la cual R^9 es C_{1-5}-alquilo preferentemente C_{1-4}-

alquilo, C_{2-4}-alquenilo, ciclopropilo o C_{2-4}-heterocicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o más C_{1-4}-alcoxilo, C_{1-4}-alcoxi-C_{1-4}-alcoxilo, C_{2-10}-heterocicloalquilo, ciano, ciclopropilo, halógeno, hidroxilo o con el grupo - $NR^{10}R^{11}$, - $O-(CO)-R^5$, $-(SO_2)-R^{14}$ o $-O-(SO_2)-R^{14}$ iguales o diferentes, donde el heterocicloalquilo contiene al menos uno de los siguientes átomos, iguales o diferentes en el anillo: nitrógeno, oxígeno o azufre y puede estar interrumpido opcionalmente por uno o más grupos -(CO)- o $-SO_2-$ en el anillo y puede contener opcionalmente uno o varios enlaces dobles en el anillo y a su vez el anillo puede estar sustituido con C_{1-3}-alquilo sustituido opcionalmente con uno o más grupos halógeno, ciano, hidroxilo, arilo o con el grupo --$(CO)-R^5$, $-(CO)-O-R^{12}$, $-(SO_2)-R^{14}$, $-NR^{12}R^{13}$ iguales o diferentes o puede estar sustituido con uno o más halógeno, hidroxilo, C_{1-3}-añquiltiolo fenilo iguales o diferentes, donde el arilo opcionalmente puede estar sustituido con uno o varios grupos halógeno o C_{1-3}-alcoxilo, iguales o diferentes.

Otro objeto de las primeras cuatro formas de realización de la presente invención son compuestos de la fórmula general I, de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 14, en la cual R^9 es C_{1-5}-alquilo preferentemente C_{1-4}-alquilo, C_{2-4}-alquenilo, ciclopropilo o C_{2-10}-heterocicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o más C_{1-4}-alcoxilo, C_{1-4}-alcoxi-C_{1-4}-alcoxilo, C_{2-10}-heterocicloalquilo, ciano,

ciclopropilo, halógeno, hidroxilo o con el grupo - $NR^{10}R^{11}$, - $O-(CO)-R^5$, $-(SO_2)-R^{14}$ o $-O-(SO_2)-R^{12}$ iguales o diferentes, donde a su vez el heterocicloalquilo contiene al menos uno de los siguientes átomos, iguales o diferentes en el anillo: nitrógeno, oxígeno o azufre y opcionalmente puede estar interrumpido por uno o más grupos -(CO)- o $-SO_2-$ en el anillo y puede contener opcionalmente uno o varios enlaces dobles en el anillo y a su vez el anillo puede estar sustituido opcionalmente con uno o más C_{1-3}-alquilo sustituido opcionalmente con uno o más halógeno, ciano, hidroxilo, fenilo, que a su vez puede estar sustituido opcionalmente con uno o más halógeno o C_{1-3}-alcoxilo iguales o diferentes o con el grupo $-(CO)-R^5$, $-(CO)-O-R^{12}$, $-(SO_2)-R^{14}$, $-NR^{12}R^{13}$ o puede esta sustituido opcionalmente con uno o más halógeno, hidroxilo, $-C_{1-3}$-alquiltio o fenilo iguales o diferentes

Otro objeto preferido de las primeras cuatro formas de realización de la presente invención son compuestos de la fórmula general I, de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 14, en la cual R^9 es metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, ter-butilo, etenilo, ciclopropilo, tetrahidropiranilo o tetrahidrofuranilo sustituido opcionalmente con uno o más C_{1-4}-alcoxilo, C_{1-4}-alcoxi-C_{1-4}-alcoxilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, tiomorfolonilo, benzopirrolidinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidrooxazolilo, piperazinonilol, tetrahidrotiazolilo, tetrahidroimidazolonilo,

benzomorfolonilo, tetrahidrotriazoltionilo, morfolonilo, tetrahidroisoquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, ciano, ciclopropilo, halógeno, hidroxilo o con el grupo $-NR^{10}R^{11}$, $-O-(CO)-R^5$, $-(SO_2)-R^{14}$ o $-O-(SO_2)-C_{1-3}$-alquilo, iguales o diferentes. donde a su vez pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, tiomorfolonilo, benzopirrolidinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidrooxazolilo, piperazinonilol, tetrahidrotiazolilo, tetrahidroimidazolonilo, benzomorfolonilo, tetrahidrotriazoltionilo, morfolonilo, tetrahidroisoquinolinilo, octahidroisoquinolinilo puede estar sustituido opcionalmente con uno o más grupos halógeno, hidroxilo, fenilo, o C_{1-3}-alcoxilo iguales o diferentes, o con el grupo $-(CO)-R^5$, $-(CO)-O-R^5$, $-(SO_2)-R^{14}$, $-N-(CH_3)_2$ o con metilo o etilo sustituido opcionalmente con uno o más halógeno, hidroxilo, metiltio o fenilo iguales o diferentes.

Otro objeto preferido de las primeras cuatro formas de realización de la presente invención son compuestos de la fórmula general I, de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 14, en la cual R^9 es metilo, etilo, isopropilo isobutilo, ter-butilo, etenilo, ciclopropilo, tetrahidropiranilo o tetrahidrofuranilo sustituido opcionalmente con uno o más C_{1-4}-alcoxilo, C_{1-4}-alcoxi-C_{1-4}-alcoxilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolonilo, tiomorfolonilo, ciano, ciclopropilo, halógeno, hidroxilo o con el grupo $-N-(C_{1-3}\text{-alquilo})_2$, $-O-(CO)-(C_{1-3}$-

alquilo) o -O-(SO_2)-C_{1-3}-alquilo iguales o diferentes, donde a su vez pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolonilo, tiomorfolonilo puede estar sustituido opcionalmente con uno o más halógeno iguale o diferente o con el grupo -(CO)-C_{1-4}-alquilo, -(CO)-O-C_{1-4}-alquilo, -(SO_2)-C_{1-3}-alquilo, -(SO_2)-fenilo, -N-(C_{1-3}-alquilo)$_2$ o con metilo o etilo sustituido opcionalmente con uno o más halógeno, hidroxilo o C_{1-3}-alquiltiol iguales o diferentes.

Otro objeto preferido de las primeras cuatro formas de realización de la presente invención son compuestos de la fórmula general 1, de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 14, en la cual R^9 es metilo, etilo, isopropilo isobutilo, ter-butilo, etenilo, ciclopropilo, tetrahidropiranilo o tetrahidrofuranilo sustituido opcionalmente con uno o más metoxilo, etoxilo, etoxi-etoxilo, metoxi-etoxilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolonilo, tiomorfolonilo, ciano, ciclopropilo, cloro, flúor, hidroxilo o con el grupo -N-(CH_3)$_2$, -N-(CH_3)(C_2H_5), -O-(CO)-(CH_3) o -O-(SO_2)-metilo iguales o diferentes, donde a su vez pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolonilo, tiomorfolonilo puede ser sustituido opcionalmente con uno o más flúor, o con el grupo -(CO)-CH_3, -(CO)-C_2H_5, -(CO)-$C(CH_3)_3$, -(CO)-O-$C(CH_3)_3$, -(SO_2)-CH_3, -(SO_2)-fenilo, -N-(CH_3)$_2$ o es metilo o etilo sustituido opcionalmente con uno o más flúor, hidroxilo o metiltiol iguales o diferentes.

Otro objeto de las primeras cuatro formas de realización de la presente invención son compuestos de la fórmula general I, de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 14, en la cual R^{10} y R^{11} representan independientemente uno del otro, C_{1-5}-alquilo, C_{2-10}-heterocicloalquilo, arilo, -$(CH_2)_n$-arilo o heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más halógeno, C_{1-3}-alquilo, C_{1-3}-alcoxilo iguales o diferentes, donde el heterocicloalquilo contiene al menos uno de los siguientes átomos, iguales o diferentes en el anillo: nitrógeno, oxígeno o azufre y puede estar sustituido opcionalmente por uno o más grupos -(CO)- o -SO_2- en el anillo y puede contener opcionalmente uno o varios enlaces dobles en el anillo.

Otro objeto de las primeras cuatro formas de realización de la presente invención son compuestos de la fórmula general I, de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 14, en la cual R^{1o} y R^{11}son, independientemente entre sí, C_{1-5}-alquilo, C_{2-4}-heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, sustituido opcionalmente con uno o más halógeno, C_{1-3}-alquilo, C_{1-3}-alcoxilo, iguales o diferentes, donde el heterocicloalquilo contiene al menos uno de los siguientes átomos, iguales o diferentes en el anillo: nitrógeno, oxígeno o azufre y puede estar interrumpido opcionalmente por uno o más grupos -(CO)- o -SO_2 en el anillo y puede contener opcionalmente uno o varios enlaces dobles en el anillo.

Otro objeto preferido de las primeras cuatro formas de realización de la presente invención son compuestos de la fórmula general 1, de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 14, en la cual R^{10} y R^{11} representan independientemente uno del otro, C_{1-5}-alquilo, pirrolidinilo, fenilo o piridinilo sustituido opcionalmente con uno o más halógeno, C_{1-3}-alquilo o C_{1-3}-alcoxilo iguales o diferentes.

Otro objeto de las primeras cuatro formas de realización de la presente invención son compuestos de la fórmula general I, de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 14, en la cual R^{12} y R^{13} representan independientemente uno del otro, hidrógeno o C_{1-4}-alquilo.

Otro objeto preferido de las primeras cuatro formas de realización de la presente invención son compuestos de la fórmula general I, de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 14, en la cual R^{12} y R^{13} representan independientemente uno del otro, hidrógeno o metilo, etilo, isopropilo.

Otro objeto de las primeras cuatro formas de realización de la presente invención son compuestos de la fórmula general I, de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 14, en la cual R^{14} es C_{1-3}-alquilo o representa arilo.

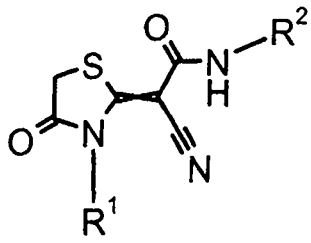
Otro objeto de las primeras cuatro formas de realización de la presente invención son compuestos de la fórmula general I, de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 14, en la cual R^{14} es C_{1-3} -alquilo o representa fenilo.

Otro objeto preferido de las primeras cuatro formas de realización de la presente invención son compuestos de la fórmula general 1, de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 14, en la cual R^{14} es C_{1-4}-alquilo o representa fenilo.

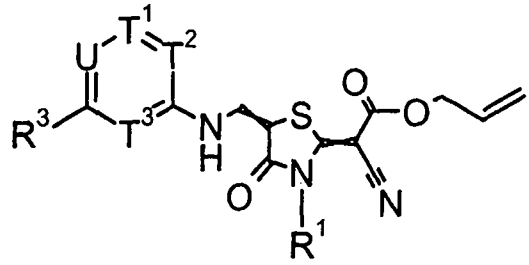
Otro objeto de las primeras cuatro formas de realización de la presente invención son compuestos de la fórmula general I, de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 14, en la cual R^{15} es C_{2-10}-heterocicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o más C_{1-3}-alquilo o $-(CH_2)_n$-arilo, iguales o diferentes, donde el heterocicloalquilo contiene al menos uno de los siguientes átomos, iguales o diferentes en el anillo:, nitrógeno, oxígeno o azufre y puede estar interrumpido opcionalmente con uno o más grupos -(CO)- o $-SO_2$ en el anillo y puede contener opcionalmente uno o varios enlaces dobles en el anillo.

Otro objeto preferido de las primeras cuatro formas de realización de la presente invención son compuestos de la fórmula general I, de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 14, en la cual R^{15} es un C_{2-5}-heterocicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o más C_{1-3}-alquilo o $-(CH_2)_n$-fenilo iguales o diferentes, donde el heterocicloalquilo contiene al menos uno de los siguientes átomos, iguales o diferentes, en el anillo:, nitrógeno, oxígeno o azufre.

Otro objeto de las primeras cuatro formas de realización de la presente invención son compuestos de la fórmula general II o IV de la reivindicación 15,



(II)



(IV)

en la cual

R^1, R^2, R^3, U, T^1, T^2 y T^3 tienen el significado indicado en la fórmula general I, de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 14 y sus solvatos, hidratos, distereómeros, enantiómeros y sales como productos intermediarios para preparar los compuestos de la fórmula general (I).

Otro objeto de las primeras cuatro formas de realización de la presente invención son compuestos de la fórmula general II según la reivindicación 15 en la reivindicación 16 que tienen las siguientes fórmulas:

2-ciano-N-etil-2-[3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida,

2-ciano-2-[3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden)-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-acetamida,

2-ciano-2-[3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-prop-2-inil-acetamida o

2-ciano-N-cianometil-2-[3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida

2-ciano-N-(2,2-difluoro-etil)-2-[3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida

2-ciano-2-[3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-acetamida

2-ciano-2-[3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-(2-fluor-etil)-acetamida

y sus solvatos, hidratos, distereómeros, enantiómeros y sales como productos intermediarios para preparar los compuestos de la fórmula general (I).

Otro objeto de las primeras cuatro formas de realización de la presente invención son compuestos de la reivindicación 17 de las fórmulas (II) o (IV) según la reivindicación 15 o compuestos según la reivindicación 16 para usar como productos intermediarios para preparar los compuestos de la fórmula general (I).

Otro objeto de las primeras cuatro formas de realización de la presente invención es la utilización de los compuestos de las fórmulas (II) o (IV) en la reivindicación 18 según la reivindicación 15 o compuestos según la reivindicación 16 como productos intermediarios para preparar los compuestos de la fórmula general (I).

Otro objeto de las primeras cuatro formas de realización de la presente invención son medicamentos de la

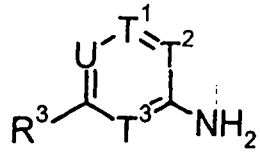
reivindicación 19, que contienen al menos un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 14.

604

Otro objeto de las primeras cuatro formas de realización de la presente invención es la utilización de los compuestos de la fórmula general I en la reivindicación 20, de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 14, para la preparación de un medicamento.

Otro objeto de las primeras cuatro formas de realización de la presente invención son compuestos de la reivindicación 21 de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 14 o medicamentos de acuerdo con una de las reivindicaciones 19 con formulaciones y vehículos apropiados.

Otro objeto de las primeras cuatro formas de realización de la presente invención es un procedimiento de la reivindicación 22, para preparar compuestos de la fórmula general I, donde se calientan compuestos de la fórmula general II con compuestos de la fórmula general III,



(III)

en la cual

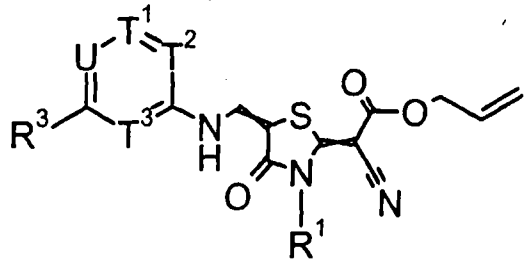
R^3, U, T^1, T^2 y T^3 tienen el mismo significado que R^3, U, T^1, T^2 y T^3 de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 14, en un ortoéster del ácido fórmico con tres radicales

alcoxilo o ariloxilo iguales o diferentes, opcionalmente unidos o sustituidos con halógeno y opcionalmente un solvente,

605

o

se transforman compuestos de la fórmula general IV

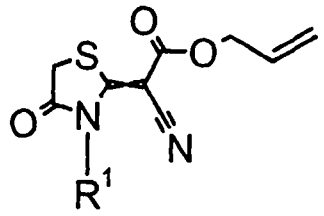


(IV)

en la cual

R^1, R^3, U, T^1, T^2 y T^3 tienen el mismo significado que R^1, R^3, U, T^1, T^2 y T^3 de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 14, con un aceptor alilo y un catalizador en un solvente aprótico y después de terminada la primera reacción parcial con un reactivo de acople, una base y R^2-NH_2, donde R^2 tiene el mismo significado que R^2 de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 14 se transforma en un solvente aprótico para dar compuestos de la fórmula general I.

Otro objeto de las primeras cuatro formas de realización de la presente invención es un procedimiento de la reivindicación 23, según la reivindicación 22, en el cual para la preparación de los compuestos de la fórmula general II, se transforman compuestos de la fórmula general V,



(V)

606

en la cual

R^1 tienen el mismo significado que R^1 de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 14, con un aceptor alilo y un catalizador en un solvente aprótico y después de terminada la primera reacción parcial con un reactivo de acople, una base y R^2-NH_2, donde R^2 tiene el mismo significado que R^2 de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 14, y en un solvente aprótico para dar compuestos de la fórmula general I.

Se entiende por ortoéster del ácido fórmico con tres radicales alcoxilo iguales o diferentes, opcionalmente con puente o sustituidos con halógeno, tal como se describe en una de las reivindicaciones 22 o 23, preferentemente un trietilortoformiato. Otros ortoésteres del ácido fórmico que caen bajo esta definición son conocidos para el técnico.

Son solventes polares apropiados para llevar a cabo el procedimiento descripto en la reivindicación 22, alcoholes C_1 a C_5 o dioles como por ejemplo glicol, preferentemente alcoholes C_1 a C_3 y con particular preferencia etanol o 1-propanol. Si el ortoéster del ácido fórmico se encuentra presente en exceso no se necesita un solvente polar para

llevar a cabo la reacción de los compuestos de la fórmula general II con compuestos de la fórmula general III para obtener los compuestos de la fórmula general I

607

Para llevar a cabo la reacción de los compuestos de la fórmula general II con compuestos de la fórmula general III para obtener compuestos de la fórmula general I según la reivindicación 22 es necesario un calentamiento. En una variante preferida la reacción debe desarrollarse a por lo menos 70°C, preferentemente entre 70°C y 150°C y más preferentemente entre 100°C y 150°C. La reacción también puede realizarse a temperaturas más elevadas, en cuyo caso - como es de conocimiento del técnico- deberá usarse un solvente de alto punto de ebullición, y/o un recipiente resistente a la presión. En una variante preferida de la invención, el calentamiento se realiza durante 2 a 24 horas. Los „catalizadores" que pueden usarse para los procedimientos de acuerdo con una de las reivindicaciones 22 o 23 son conocidos para el técnico. Se prefiere usar un catalizador de paladio.

Los „solventes apróticos" que se pueden usar para llevar a cabo uno de los procedimientos de acuerdo con una de las reivindicaciones 22 o 23 son conocidos para el técnico. Los solventes apróticos apropiados y usados preferentemente son tetrahidrofurano y diclorometano. En la reacción de acople descripta en la reivindicación 22 o 23 (2. reacción parcial)

también se puede usar preferentemente dimetilformamida como solventes apróticos. Sin embargo, el técnico sabe que también se pueden usar otros solventes apróticos como p.ej. dimetilacetamida (DMA), N-metilpirrolidona (NMP) para llevar a cabo los procedimientos que se describen en la reivindicación 22 o 23.

Se entiende como aceptores alilo preferidos para la presente invención y de acuerdo con una de las reivindicaciones 22 o 23, ácido 1,3-dimetilbarbitúrico, ácido barbitúrico y/o un silano. El técnico también conoce otros aceptores alilo que puede utilizar para llevar a cabo el procedimiento de preparación descripto.

Los „reactivos de acople" que se pueden usar para llevar a cabo el procedimiento descripto en las reivindicaciones 22 o 23 son conocidos para el técnico.

Los reactivos de acople preferidos son TETRAFLUOROBORATOS de O-(BENZOTRIAZOL-1-IL)-N,N,N',N'-TETRAMETILURONIO (TBTU) y/o HEXAFLUOROFOSFATOS de O-(7-AZABENZOTRIAZOL-1-IL)-N,N,N',N'-TETRAMETILURONIO (HATU).

Las „bases" que se pueden usar para llevar a cabo los procedimientos descriptos en las reivindicaciones 22 o 23 son conocidos para el técnico. Las bases preferidas son trietilamina, Base Hünig o bicarbonato de sodio.

Las reacciones de los compuestos de la fórmula general IV para obtener los compuestos de la fórmula general I según

la reivindicación 22 y de los compuestos de la fórmula general V para obtener compuestos de la fórmula general II según la reivindicación 23 se realizan preferentemente a una temperatura de 0°C a 50°C y más preferentemente a temperatura ambiente. 609

Las siguientes realizaciones se refieren por igual a todas las formas de realización de la invención

Se entiende por alquilo en cada caso, un radical alquilo de cadena lineal o ramificada, como por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo y decilo.

Se entiende por alcoxilo en cada caso, un radical alcoxilo de cadena lineal o ramificada, como p.ej. metiloxilo, etiloxilo, propiloxilo, isopropiloxilo, butiloxilo, isobutiloxilo, sec-butiloxilo, pentiloxilo, isopentiloxilo, hexiloxilo, heptiloxilo, octiloxlo, noniloxilo o deciloxilo. Se prefiere en la presente invención, un grupo C_{1-6}-alcoxilo, con particular preferencia un grupo C_{1-3}-alcoxilo y muy preferentemente un grupo metoxi.

Los sustituyentes alquenilo son, en cada caso, de cadena lineal o ramificada, 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 de cadena lineal o ramificada que contiene 2 - 6, preferentemente 2 - 4 átomos de carbono. Mencionaremos los siguientes ejemplos: acetileno, propin-1-ilo, propin-3-il (propargilo), but-1-in-1-ilo, but-1-in-4-ilo, but-2-in-1-ilo, but-1-in-3-ilo, etc.

C_{2-10}-heterocicloalquilo es un anillo alquilo que comprende 2 -10 átomos de carbono, preferentemente 3 a 10 átomos de carbono y muy preferentemente 5 a 6 átomos de carbono, conteniendo el heterocicloalquilo en el anillo al menos un átomo igual o diferente, del siguiente grupo: oxígeno, azufre o nitrógeno y puede estar interrumpido opcionalmente por uno o más grupos -(CO)-, -(CS)- o $-SO_2-$ en el anillo y puede contener opcionalmente uno o varios enlaces dobles en el anillo y el anillo a su vez puede estar opcionalmente mono- o polisustituido, iguales o diferentes o fusionado.

Entre los ejemplos de heterocicloalquilo mencionaremos: oxiranilo, oxetanilo, dioxolanilo, ditianilo, dioxanoilo, aziridinilo, acetidinilo, tetrahidrofuranoilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrooxazolilo, tetrahidrotiazolilo, tetrahidroisoquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, octahidroquinolinilo, tetrahidroimidazolonilo, pirazolidinilo, pirrolidinilo, pirolidonilo, piperidinilo, piperazinilo, piperazinonilol, N-metilpirolidinilo, 2-

hidroximetilpirolidinilo, 3-hidroxipirolidinilo, N-metil-piperazinilo, N-acetilpiperazinilo, N-metilsulfonilpiperazinilo, 4-hidroxipiperidinilo, 4-aminocarbonilpiperidinilo, 2-hidroxietilpiperidinilo, 4-hidroximetilpiperidinilo, imidazolidinilo, tetrahidroimidazolonilo, morfolonilo, tiomorfolonilo, 1,1-dioxo-tiomorfolonilo, tritianilo, tetrahidrotriazintionilo, triazintionilo, quinuclidinilo, nortropinilo, etc. o anillos de los anteriores que son benzocondensados,como p.ej. benzopirrolidinilo,benzomorfolonilo, etc.

Los sustituyentes en el anillo heterocicloalquilo pueden ser, por ejemplo: ciano, halógeno, hidroxilo, C_{1-6}-alquilo, C_{1-6}-alcoxilo, C_{1-6}-alcoxialquilo, C_{1-6}-hidroxialquilo, C_{3-6}-cicloalquilo, arilo o C_{1-6}-alquilo sustituido opcionalmente con uno o más halógeno, hidroxilo o C_{1-6}-alquiltiol iguales o diferentes o con el grupo $-(CO)-C_{1-6}$-alquilo, $-(CO)-O-C_{1-6}$-alquilo, $-(SO_2)-C_{1-6}$-alquilo, $-(SO_2)$-fenilo, $-NH_2$, $-N-(C_{1-6}$-alquilo$)_2$, $-NH(C_{1-6}$-alquilo) etc.

Se entiende por cicloalquilo, anillos alquilo monocíclicos como ciclopropilo, ciclobutilo, cicloetilo, ciclohexilo o cicloheptilo, aunque también anillos bicíclicos o tricíclicos como p. ej. adamantanilo. El cicloalquilo puede ser opcionalmente también benzocondensado, como p. ej. (tetralin)ilo etc.

Por halógeno se entiende en cada caso flúor, cloro, bromo o yodo.

El radical heteroarilo comprende en cada caso, 5 - 16 átomos del anillo preferentemente 5 a 10 átomos del anillo y con particular preferencia 5 a 7 átomos del anillo y puede contener uno o más heteroátomos iguales o diferentes en el anillo en lugar del carbono, como oxígeno, nitrógeno o azufre y puede ser mono-, bi- o tricíclico y puede ser adicionalmente benzocondensado en cada caso.

612

Mencionaremos como ejemplos:

tienilo, furanilo, pirroidiniloilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, etc. y benzoderivados de los mismos tales como benzofuranilo, benzotienilo, benzoxazolilo, benzimidazolilo, indazolilo, indolilo, isoindolilo, etc.; o piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, etc. y benzoderivados de los mismos tales como quinolilo, isoquinolilo, etc.; o oxepinilo, azocinilo, indolizinilo, indolilo, indolinilo, isoindolilo, indazolilo, benzimidazolilo, purinilo, etc. y benzoderivados de los mismos; o quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, xantenilo, tetralinilo etc.

Son radicales heteroarilo particularmente preferidos por ejemplo heteroaromáticos de anillo-5 como tiofeno, furanilo, oxazolilo, tiazol, imidazolilo y benzoderivados de los

mismos (como por ejemplo benzimidazolilo) y heteroaromáticos de anillo-6, como piridinilo, pirimidinilo, triazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo y benzoderivados de los mismos. 613

El radical arilo comprende en cada caso, 3-12 átomos de carbono y puede ser, en cada caso, sustituido o benzocondensado.

Mencionaremos p.ej.: ciclopropenilo, ciclopentadienilo, fenilo, tropilo, ciclooctadienilo, indenilo, naftilo, azulenilo, bifenilo, fluorenilo, antracenilo, tetralinilo, tolilo, etc.

Tal como se usa en esta solicitud, "C_{1-5}" designa, por ejemplo en relación con la definición de "alquilo-C_{1-5}", un grupo alquilo con un número final de 1 a 5 átomos de carbono, es decir, 1,2,3,4 o 5 átomos de carbono. La definición de "C_{1-5}" también se interpreta como que cada área parcial posible, como p. ej. C_{1-5}, C_{2-5}, C_{3-5}, C_{4-5}, C_{1-2}, C_{1-3}, C_{1-4}, C_{1-5}, se conserva.

Los datos de áreas de la solicitud que no se mencionan explícitamente aquí se definen de manera análoga a las áreas ejemplificativas "C_{1-5}" mencionadas más arriba.

Se entiende por isómeros los compuestos químicos de la misma fórmula aditiva pero diferente estructura química. Se diferencian, en general, isómeros constitutivos y estereoisómeros.

Los isómeros constitutivos poseen la misma fórmula

aditiva pero se diferencian por la forma de unión de sus átomos o grupos de átomos. Entre estos se cuentan los isómeros funcionales, los isómeros por posición, tautómeros e isómeros por valencia. 614

Los estereoisómeros tienen básicamente la misma estructura (constitución) y por ello, también la misma fórmula aditiva pero se diferencian por la disposición espacial de los átomos.

Se diferencian, en general, los isómeros configurativos y los isómeros conformativos. Los configurativos son estereoisómeros que solamente se pueden transformar entre sí por ruptura de la unión. Entre estos se cuentan los enantiómeros, distereómeros y los isómeros E/Z (cis/trans).

Los enantiómeros son estereoisómeros que se comportan mutuamente como imagen e imagen especular y no presentan plano de simetría. Todos los estereoisómeros que no son enantiómeros se denominan diastereómeros. Un caso especial son los isómeros E/Z (cis/trans) unidos con uniones dobles.

Los isómeros conformativos son estereoisómeros que se pueden transformar entre sí por inversión de uniones simples.

Para delimitar los tipos de isómeros entre sí, véanse las Reglas IUPAC, Sección E (Pure Appl. Chem. 45, 11-30, 1976).

Los compuestos de la fórmula general I de la invención

también comprenden las formas tautómeras posibles y los isómeros E o Z; si se encuentra presente un centro quiral, también los racematos y enantiómeros. También comprenden los isómeros de unión doble. 615

Los compuestos de la invención también pueden estar presentes en forma de solvatos, especialmente hidratos, por lo que los compuestos de la invención contienen solventes polares, particularmente de agua, como elemento estructural de la retícula cristalina. La proporción de solvente polar, particularmente agua, puede estar presente en relación estequiométrica y también no-estequiométrica. En el caso de los solvatos o hidratos estequiométricos también se habla de hemi-, (semi-), mono-, sesqui-, di-, tri-, tetra-, penta-,etc. solvatos o hidratos.

Si se encuentra contenida una función ácida, son apropiadas como sales, las sales fisiológicamente aceptables de bases orgánicas e inorgánicas como p. ej. las sales alcalinas o alcalinotérreas bien solubles como N-metil-glucamina, dimetil-glucamina, etil-glucamina, lisina, 1,6-hexadiamina, etanolamina, glucosamina, sarcosina, serinol, tris-hidroxi-metil-amino-metano, aminopropandiol, Base Sovak, 1-amino-2,3,4-butantriol.

Si se encuentra contenida una función básica, son apropiadas las sales fisiológicamente aceptables de ácidos orgánicos e inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido

sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido fumárico, entre otros.

616

Los compuestos de la fórmula I de la invención in-hiben sustancialmente las polo-quinasas, que es en lo que se basa su efecto para el tratamiento de p. ej. cánceres tales como tumores sólidos y leucemia, enfermedades autoinmunes como psoriasis, alopecia y esclerosis múltiple, alopecia inducida por quimioterapia y mucositis, enfermedades cardiovasculares como estenosis, arterioesclerosis y restenosis, enfermedades infecciosas, enfermedades. provocadas por parásitos unicelulares como tripanosoma, toxoplasmosis o plasmodio o por hongos, enfermedades nefrológicas como p.ej. glomerulonefritis, enfermedades neurodegenerativas crónicas como enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Parkinson, demencia inducida por SIDA y enfermedad de Alzheimer, enfermedades neurodegenerativas agudas como isquemia cerebral y neurotraumas, infecciones virales como p. ej. infecciones citomegálicas, herpes, hepatitis B y C y enfermedades HIV.

También es objeto de la presente invención, el uso de los compuestos de la fórmula general II, sus solvatos, hidratos, distereómeros, enantiómeros y sales como productos intermedios.

Para usar los compuestos de la fórmula I de la invención como medicamentos se los elabora en forma de preparado

farmacéutico para aplicación enteral o parenteral que contiene, además de la sustancia activa, vehículos inertes, orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente apropiados, como p. ej. aguas, gelatina, goma arábiga, azúcar de leche, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, polialquilenglicol etc. Los preparados farmacéuticos pueden ser en forma sólida, como p.ej. en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, supositorios, cápsulas, o en forma líquida, p.ej. en forma de soluciones, suspensiones o emulsiones. En caso necesario contienen además, sustancias auxiliares como conservantes, estabilizantes, fraguantes o emulsionantes; Sales para modificar la presión osmótica y buffer.

Estos preparados farmacéuticos también son objeto de la presente invención.

Para la aplicación parenteral son apropiadas particularmente las soluciones o suspensiones inyectables, especialmente soluciones acuosas de los compuestos activos en aceite de ricino polihidroxietoxilado.

Como sistemas-vehículo también se pueden usar sustancias auxiliares tensioactivas como sales de ácidos biliares o fosfolípidos animales o vegetales, aunque también mezclas de los mismos y liposomas o sus componentes.

Para la aplicación oral son apropiados especialmente los comprimidos, comprimidos recubiertos o cápsulas con excipientes de talco y/o hidrocarburos o aglutinantes como

p. ej. lactosa, almidón de maíz o de patata. La aplicación también se puede realizar en forma líquida, como p. ej. en forma de jugo que en caso necesario puede contener un edulcorante. 619

Las aplicaciones enterales, parenterales y orales también son objeto de la presente invención.

La dosificación de las sustancias activas puede variar según la vía de administración, la edad y el peso del paciente, el tipo y gravedad de la enfermedad a tratar y otros factores similares. La dosis diaria es de 0,5-1000 mg, preferentemente de 50-200 mg, pudiendo administrarse la dosis como dosis única o dividida en 2 o más dosis diarias.

También es objeto de la presente invención el uso de los compuestos de la fórmula general I para la preparación de un medicamento para el tratamiento de cáncer, enfermedades autoinmunes, enfermedades cardiovasculares, alopecia inducida por quimioterapia y mucositis, enfermedades infecciosas, enfermedades nefrológicas, enfermedades neurodegenerativas crónicas y agudas e infecciones virales, entendiéndose por cáncer, tumores sólidos y leucemia; por enfermedades autoinmunes, psoriasis, alopecia y esclerosis múltiple; por enfermedades cardiovasculares, estenosis, arterioesclerosis y restenosis; por enfermedades infecciosas, enfermedades provocadas por parásitos unicelulares; por enfermedades nefrológicas, glomerulonefritis; por enfermedades neurode-

generativas crónicas, la enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, la enfermedad de Parkinson, demencia inducida por SIDA y la enfermedad de Alzheimer; por enfermedades neurodegenarativas agudas, isquemia cerebral y neurotraumas y por infecciones virales, infecciones citomegálicas, herpes, hepatitis B o C y enfermedades HIV

También son objeto de la presente invención, medicamentos que contienen al menos un compuesto de la fórmula general I para el tratamiento de las enfermedades mencionadas más arriba, así como medicamentos con sustancias de formulación y vehículos apropiados.

Los compuestos de la fórmula general I de la invención son, entre otros, excelentes inhibidores de las poloquinasas como Plk1, Plk2, Plk3 y Plk4.

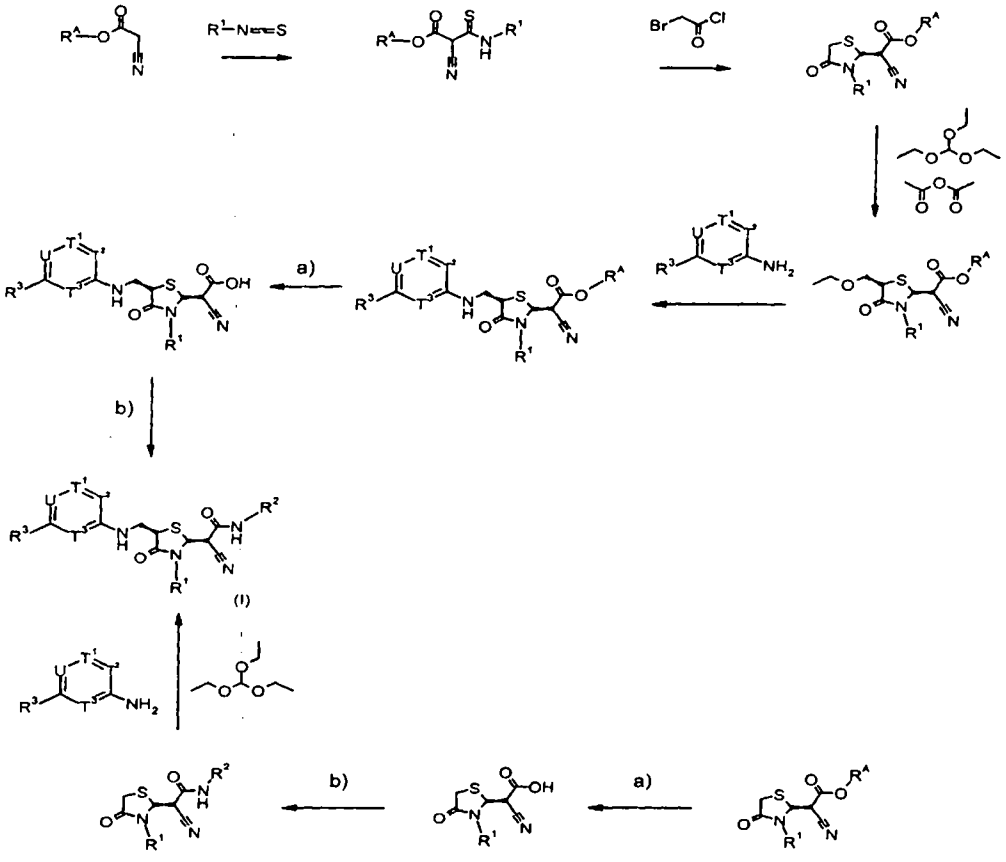
Si no se describe la preparación de los compuestos de partida, es conocida o análoga a la de compuestos conocidos o se pueden preparar con métodos que se describen en la presente. También es posible realizar todas las transformaciones en reactores paralelos o por medio de técnicas de trabajo combinatorias. Los isómeros de las mezclas de isómeros tales como enantiómeros, distereómeros o isómeros E/Z se pueden separar según métodos habituales como p.ej. cristalización, cromatografía o formación de sales, siempre que los isómeros no estén equilibrados entre sí.

La preparación de las sales se realiza de manera

habitual, mezclando una solución del compuesto de la fórmula I con una cantidad equivalente o un exceso de una base o un ácido, que opcionalmente pueden estar en solución y separando el precipitado o preparando la solución de manera habitual.

620

Esquema de síntesis 1:



a) Separación del éster;

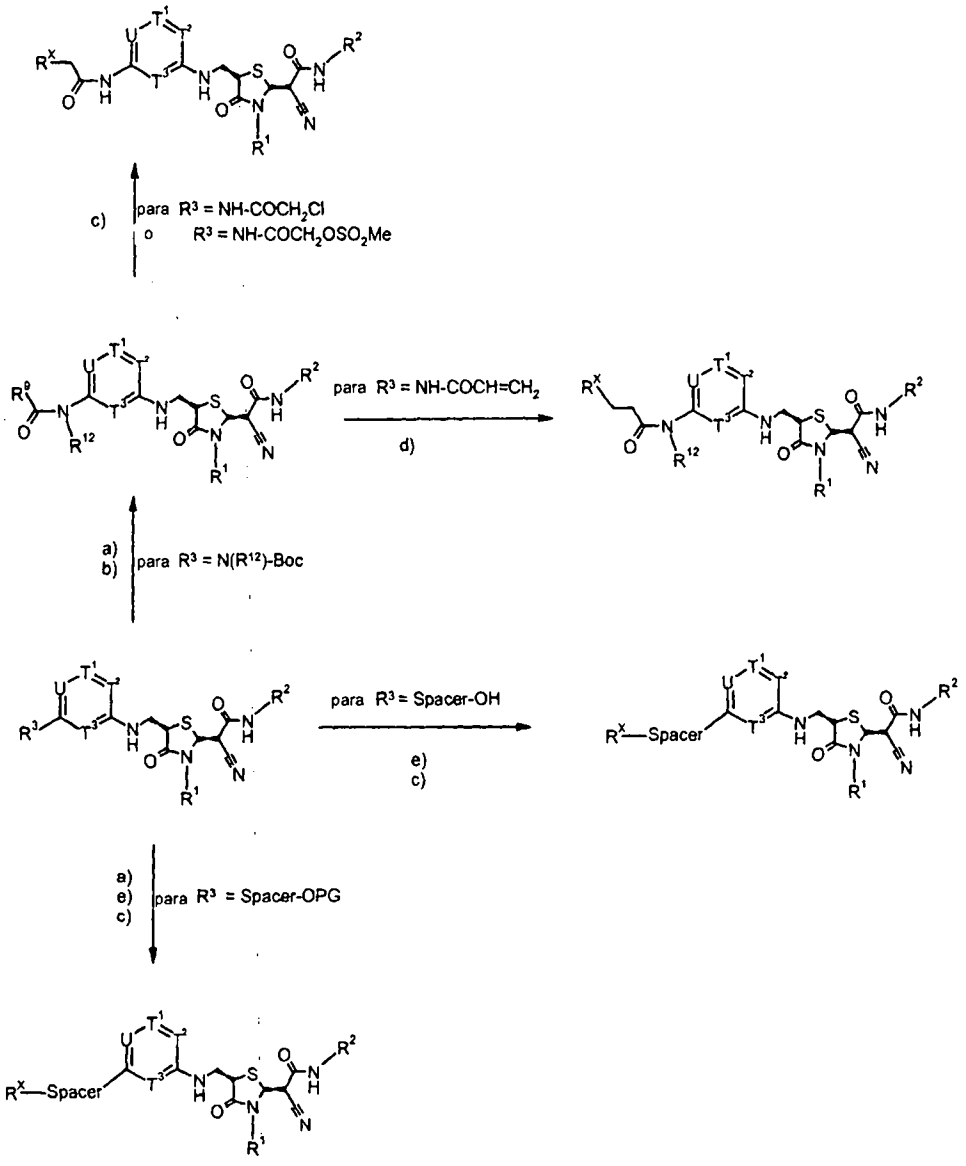
b) Reacción de acople

R^A = etilo, alilo

Donde R^1, R^2, R^3, U, T^1, T^2 y T^3 tienen el significado indicado en la fórmula general I.

Esquema de síntesis 2:

Modificaciones de la fórmula general (I), con el significado dado anteriormente



a) Desprotección; b) Reacción de acople; c) Sustitución; d) Adición 1,4; e) Transformación del alcohol para dar el grupo de salida;

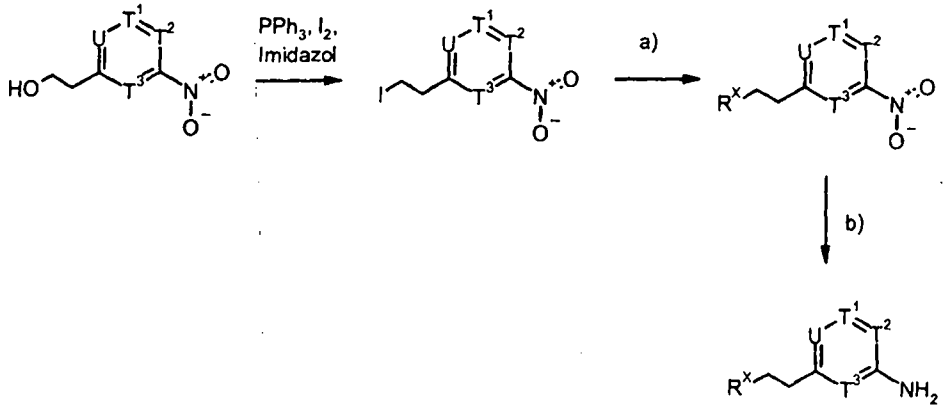
PG = grupo protector;

Spacer = $-C_{1-3}$-alquilo o $-NR^{12}-(CO)-C_{1-3}$-alquilo.

R^x = $-NR^{10}R^{11}$ o C_{2-4}-heterocicloalquilo, donde el heterocicloalquilo contiene al menos uno de los siguientes átomos, iguales o diferentes, en el anillo:, nitrógeno, oxígeno o azufre y opcionalmente puede estar interrumpido con uno o varios grupos -(CO)- o $-SO_2$ en el anillo y puede contener opcionalmente uno o varios enlaces dobles en el anillo y el anillo puede estar sustituido opcionalmente con uno o más halógeno, ciano, hidroxilo, arilo iguales o diferentes o con el grupo $-(CO)-R^5$, $-(CO)-O-R^{12}$, $-(SO_2)-R^{14}$ - $NR^{12}R^{13}$ o puede estar sustituido con C_{1-3}-alquilo sustituido opcionalmente con uno o más halógeno, hidroxilo, alquiltio-C_{1-3} o fenilo iguales o diferentes, donde el arilo puede estar sustituido opcionalmente con uno más, halógeno o C_{1-3}-alcoxilo iguales o diferentes,

Donde U, T^1, T^2, T^3, R^1, R^2, R^3, R^9, R^{12}, R^5, R^{14}, R^{13}, R^{10}, R^{11} tienen el significado indicado en la fórmula general I.

Esquema N° 1 para la síntesis de anilinas:

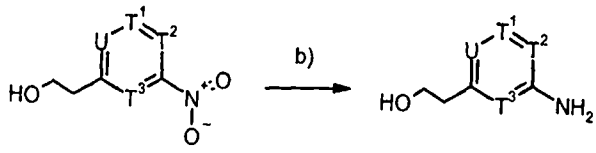


a) Sustitución; b) Reducción;

Donde U, T^1, T^2, T^3, tienen el significado indicado en la fórmula general I y

R^X tiene el significado indicado en el esquema de síntesis 2.

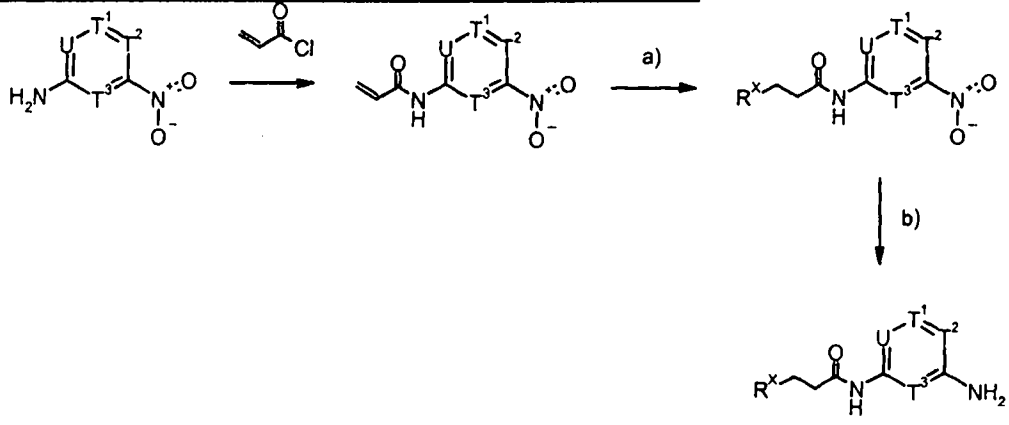
Esquema N° 2 para la síntesis de anilinas:



b) Reducción;

Donde U, T^1, T^2, T^3, tienen el significado indicado en la fórmula general I.

Esquema N° 3 para la síntesis de anilinas:

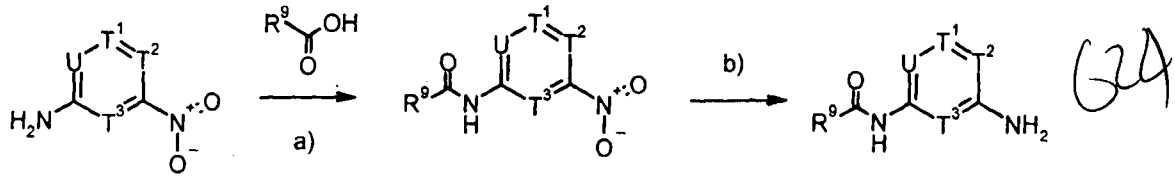


a) Adición 1,4; b) Reducción;

Donde U, T^1, T^2, T^3, tienen el significado indicado en la fórmula general I y

R^X tiene el significado indicado en el esquema de síntesis 2 .

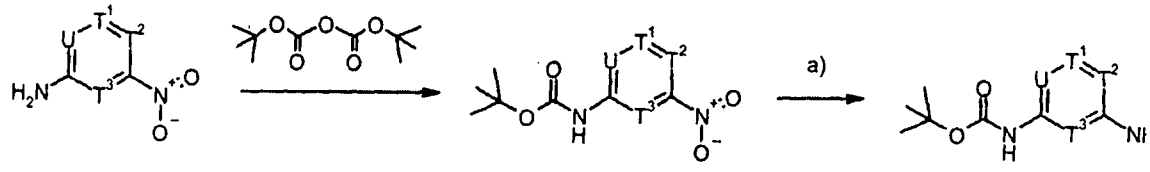
Esquema N° 4 para la síntesis de anilinas:



a) Reactivo de acople; b) Reducción;

Donde U, T^1, T^2, T^3, R^9 tienen el significado indicado en la fórmula general I.

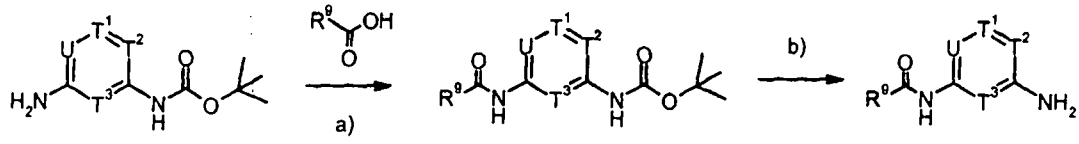
Esquema N° 5 para la síntesis de anilinas:



a) Reducción;

Donde U, T^1, T^2, T^3, tienen el significado indicado en la fórmula general I.

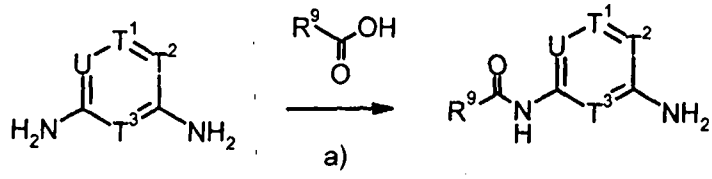
Esquema N° 6 para la síntesis de anilinas:



a) Reactivo de acople; b) Desprotección;

Donde U, T^1, T^2, T^3, R^9 tienen el significado indicado en la fórmula general I.

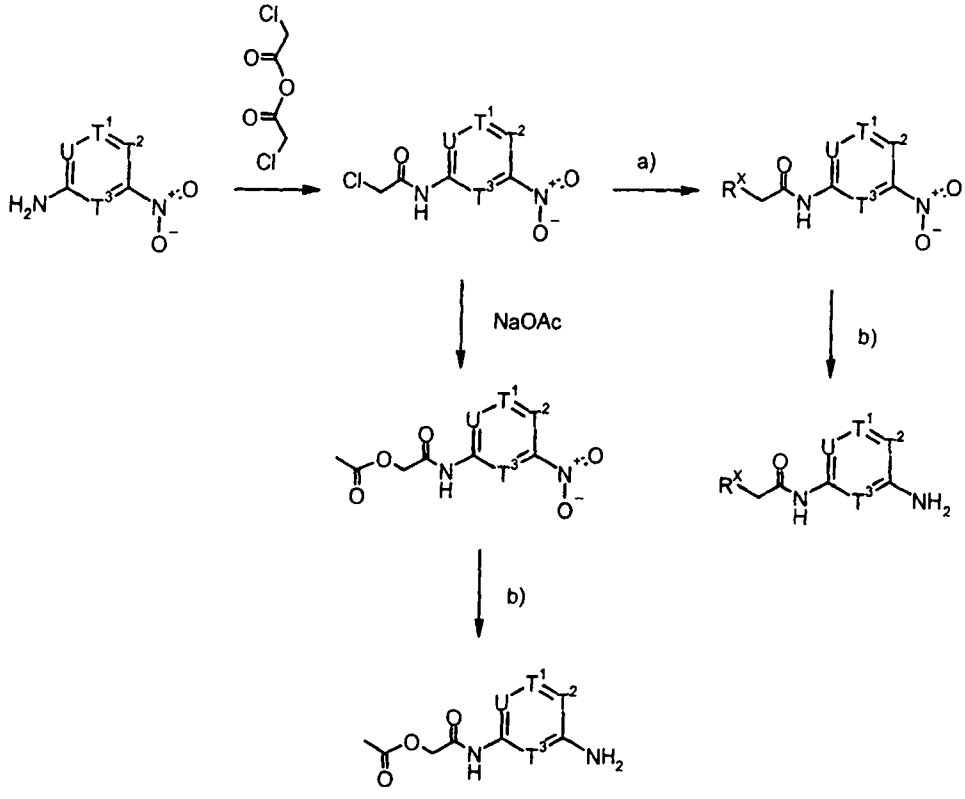
Esquema N° 7 para la síntesis de anilinas:



a) Reactivo de acople;

Donde U, T^1, T^2, T^3, R^9 tienen el significado indicado en la fórmula general I.

Esquema N° 8 para la síntesis de anilinas:

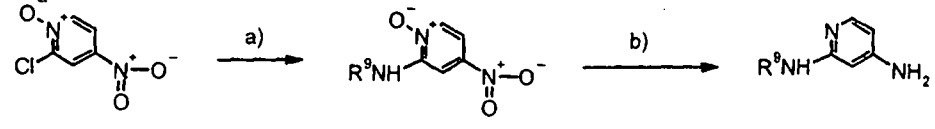


a) Sustitución; b) Reducción;

Donde U, T^1, T^2, T^3, tienen el significado indicado en la fórmula general I y

R^X tiene el significado indicado en el esquema de síntesis 2.

Esquema N° 9 para la síntesis de anilinas:



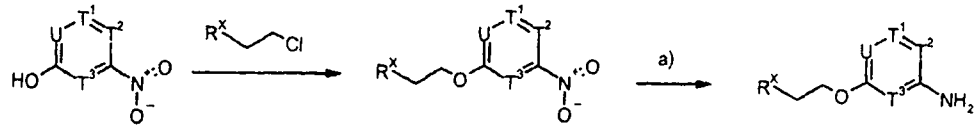
a) Sustitución; b) Reducción;

Donde R^9 tiene el significado indicado en la fórmula

general I

626

Esquema N° 10 para la síntesis de anilinas:

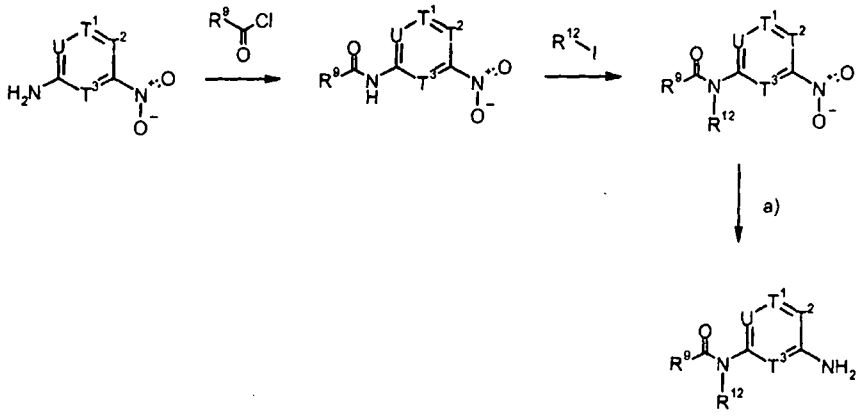


a) Reducción;

Donde U, T^1, T^2, T^3, tienen el significado indicado en la fórmula general I y

R^X tiene el significado indicado en el esquema de síntesis 2.

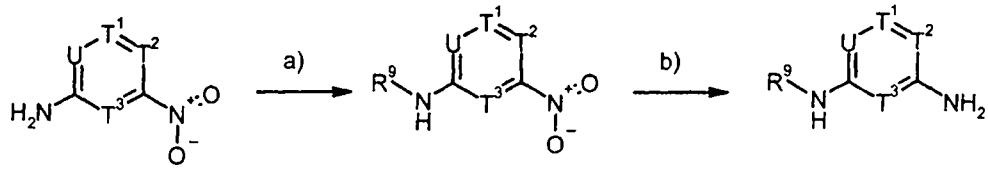
Esquema N° 11 para la síntesis de anilinas:



a) Reducción;

Donde U, T^1, T^2, T3, R9' R^{12} tienen el significado indicado en la fórmula general I.

Esquema N° 12 para la síntesis de anilinas:

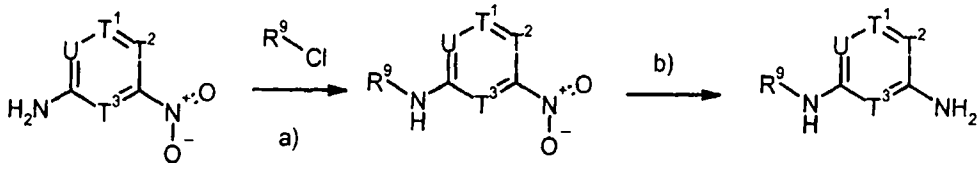


a) Aminación reductiva; b) Reducción;

Donde U, T^1, T^2, T^3, R^9 tienen el significado indicado en la fórmula general I.

627

Esquema N° 13 para la síntesis de anilinas:



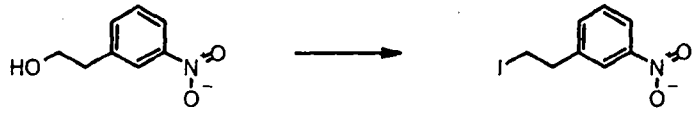
a) Sustitución; b) Reducción;

Donde U, T^1, T^2, T^3, R^9 tienen el significado indicado en la fórmula general I.

1. Síntesis de módulos anilina

Intermediario INT1

1-(2-yodo-etil)-3-nitro-benceno



Se disuelven 5 g 3-nitrofeniletanol, 9,4 g trifenil-fosfina y 3,1 g imidazol en 250 ml THF, se mezclan por porciones con 9,1 g yodo y se agita 15 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcla con solución de cloruro de amonio y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se lava sucesivamente con solución de tiosulfato de sodio y agua y se seca sobre sulfato de sodio. Después de purificar por cromatografía de gel de sílice se obtienen 7,51 g del compuesto del título.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ = 3,31 (t, 2H); 3,41 (t, 2H); 7,46-7,60 (m, 2H); 8,09 (s, 1H); 8,16 (d, 1H); ppm.

Intermediario INT2

1-[2-(3-nitrofenil)-etil]-pirrolidina



1,88 g del compuesto descripto en el intermediario INT1) se disuelven en 10 ml dimetilformamida, se mezclan lentamente con 0,85 ml pirolidina y se agita 15 horas a temperatura ambiente. El solvente se elimina por condensación al alto vacío, el residuo se toma en éster etílico del ácido acético y se lava tres veces con agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio. Después de purificar por cromatografía de gel de sílice se obtienen 350 mg del compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,81 (m, 4H); 2,57 (m, 4H); 2,74 (t, 2H); 2,93 (t, 2H); 7,45 (t, 1H); 7,56 (d, 1H); 8,03-8,13 (m, 2H) ppm.

Intermediario INT3

3-(2-pirrolidin-1-il-etil)-fenilamina



Se disuelven 650 mg del compuesto descripto en INT2 en 250 ml etanol y se mezclan con 130 mg paladio sobre carbón (al 10%). Se agita 15 horas bajo atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente. Después de filtrar sobre kieselgur y eliminar el solvente por condensación en el evaporador

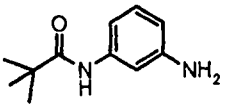
rotativo se obtienen 540 mg del compuesto del título.

629

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ = 1,78 (m, 4H); 2,65 (t, 2H); 2,70-2,92 (m, 6H); 4,99 (s, 2H); 6,31-6,45 (m, 3H); 6,92 (t, 1H) ppm.

Intermediario INT4

N-(3-aminofenil)-2,2-dimetil-propionamida



Se disuelven 5,0 g 1,3-diaminobenceno en 50 ml diclorometano y se mezclan a 0°C con 24 ml diisopropiletilamina y 10,4 ml hidruro del ácido piválico. Se agita 2 horas a 0°C y 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcla con solución semisaturada de bicarbonato de sodio y se extrae con éster etílico del ácido acético. 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 de gel de sílice se obtienen 5,7 g del compuesto del título.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ = 1,20 (s, 9H); 4,98 (s, 2H); 6,24 (d, 1H); 6,70 (d, 1H); 6,83-6,96 (m, 2H) ppm.

Intermediario INT5

1-(2-yodo-etil)-3-nitro-benceno



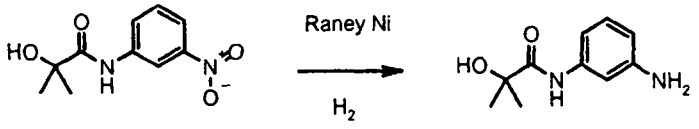
Se mezcla 1,5 g ácido 2-hidroxi-2-metil-propiónico en 50 ml dimetilacetamida a -10°C con 1,05 ml cloruro de tionilo y

se agita 30 minutos a -10°C. Se agrega por gotas una solución de 2g 3-nitroanilina en 10 ml dimetilacetamida a -10°C y se agita sucesivamente una hora a -10°C, una hora a 0°C y 15 horas a temperatura ambiente. El solvente se elimina por condensación al alto vacío, el residuo se toma en una mezcla de éster etílico del ácido acético y diclorometano (1:3) y se lava dos veces solución semisaturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio. Después de purificar por cromatografía de gel de sílice se obtienen 2,42 g del compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,49 (s, 6H); 2,35 (s, 1H); 7,50 (t, 1H); 7,98 (d, 2H); 8,49 (s, 1H); 8,98 (s, b, 1H) ppm.

Intermediario INT6

N-(3-aminofenil)-2-hidroxi-2-metil-amida



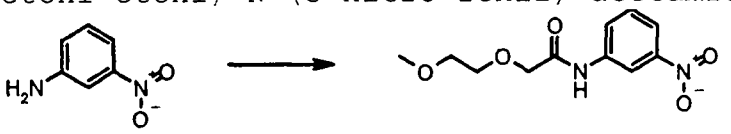
Se disuelven 1,92 g del compuesto descripto en INT5) en 400 ml etanol y se mezclan con 50 mg níquel Raney. Se agita 18 horas bajo atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente. Después de filtrar sobre kieselgur y eliminar el solvente por condensación en el evaporador rotativo se obtienen 1,9 g del compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,51 (s, 6H); 2,68 (s, 1H); 3,71 (s,b,

2H); 6,42 (d, 1H); 7,08 (t, 1H); 7,20 (s, 1H); 8,60 (s, b, 1H) ppm. 631

Intermediario INT7

2-(2-metoxi-etoxi)-N-(3-nitro-fenil)-acetamida



Se disuelven 5 g ácido (2-metoxietoxi)-acético en 500 ml tetrahidrofurano. Se adicionan 9,7 ml trietilamina y 5,6 ml isobutilcloroformato a 0°C y se agita 30 minutos a 0 °C. Se adicionan 5,0g 3-nitroanilina y se agita otras 15 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcla con solución semisaturada de bicarbonato de sodio y se extrae con éster etílico del ácido acético. 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 de gel de sílice se obtienen 7,5 g del compuesto del título.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ =3,30 (s, 3H); 3,53 (m, 2H); 3,70 (m, 2H); 4,04 (s, 1H); 7,62 (t, 1H); 7,93 (d, 1H); 8,02 (d, 1H); 8,69 (s, 1H); 10,20 (s, b, 1H) ppm.

Intermediario INT8

N-(3-aminofenil)-2-(2-metoxi-etoxi)-acetamida



Se disuelven 7,5 g del compuesto descripto en INT7) en

150 ml etanol y se mezclan con 1,3g paladio sobre carbón (al 10%). Se agita 15 horas bajo atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente. Después de filtrar sobre kieselgur y eliminar el solvente por condensación en el evaporador rotativo se obtienen 6,5 g del compuesto del título.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ = 3,31 (s, 3H); 3,51 (m, 2H); 3,65 (m, 2H); 4,02 (s, 2H); 6,10 (s, 2H); 6,28 (d, 1H); 6,70 (d, 1H); 6,87-6,98 (m, 2H); 9,27 (s, 1H) ppm.

Intermediario INT9

N-(6-aminopiridin-2-il)-2,2-dimetil-propionamida

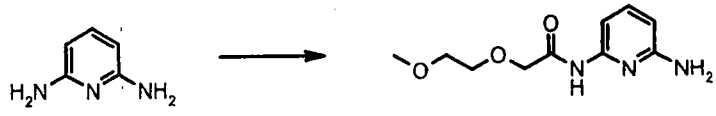


Se disuelven 10 g 2,6-diaminopiridina en 150 ml tetrahidrofurano. Se adicionan 48 ml diisopropiletilamina y 20,8 ml hidruro del ácido piválico y se agita 15 horas a temperatura ambiente. El solvente se elimina por condensación en el evaporador rotativo. Después de purificar por cromatografía de gel de sílice se obtienen 10,6 g del compuesto del título.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ = 1,20 (s, 9H); 5,72 (s, 2H); 6,07 (d, 1H); 7,18 (d, 1H); 7,33 (t, 1H); 8,93 (s, 1H) ppm.

Intermediario INT10

N-(6-aminopiridin-2-il)-2-(2-metoxi-etoxi)-acetamida

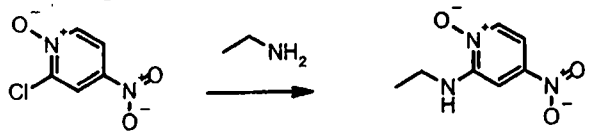


Se disuelven 4,9 ml ácido(2-metoxietoxi)-acético en 500 ml tetrahidrofurano. Se adicionan 9,7 ml trietilamina y 5,6 ml isobutilcloroformato a 0°C y se agita 30 minutos a 0 °C. Se agregan 3,96 g 2,6-diaminopiridina y se agita otras 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcla con solución semisaturada de bicarbonato de sodio y se extrae con éster etílico del ácido acético. 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 de gel de sílice se obtienen 5,04 g del compuesto del título.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ = 3,31 (s, 3H); 3,50 (m, 2H); 3,67 (m, 2H); 4,07 (s, 2H); 5,88 (s, 2H); 6,19 (d, 1H); 7,21 (d, 1H); 7,36 (t, 1H); 9,13 (s, 1H) ppm.

Intermediario INT11

etilo-(4-nitro-1-oxi-piridin-2-il)-amina



Se disuelven 2,0 g 1-óxido de 2-cloro-4-nitro-piridina en 20 ml etanol. Se adicionan 11,5 ml trietilamina y se agita 4 horas al reflujo. El solvente se elimina por condensación en el evaporador rotativo. Después de purificar por cromatografía de gel de sílice se obtienen 1,5 g del compuesto del título.

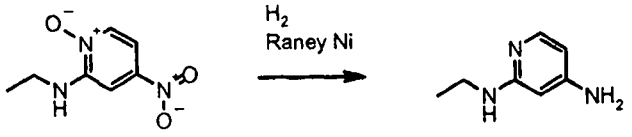
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ = 1,19 (t, 3H); 3,39 (pentuplete, 2H);

7,39 (dd, 1H); 7,47 (d, 1H); 7,64 (t, 1H); 8,35 (d, 1H) ppm.

635

Intermediario INT12

4-amino-2-etilamino-piridina

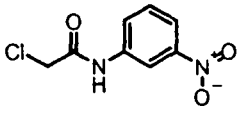


Se disuelven 800 mg del compuesto descripto en INT11) en 50 ml etanol y se mezclan con 50 mg níquel Raney. Se hidrogena 5 horas a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno a 3,5 bar. Después de filtrar sobre kieselgur y eliminar el solvente por condensación se obtienen 610 mg del compuesto del título.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ = 1,09 (t, 3H); 3,11 (m, 2H); 5,48 (s, 2H); 5,52 (d, 1H); 5,71 (t, 1H); 5,78 (dd, 1H); 7,49 (d, 1H) ppm.

Intermediario INT13

2-cloro-N-(3-nitro-fenil)-acetamida



Se disuelven 13,8 g 3-nitroanilina en 500 ml tetrahidrofurano. Se adicionan 30,5 ml trietilamina y 19,4 g hidruro del ácido cloracético a 0°C. Se agita 12 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcla con solución semisaturada de bicarbonato de sodio y se extrae con éster etílico del ácido acético. La solución orgánica se

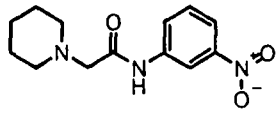
lava con solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y después de purificar por cromatografía de gel de sílice se obtienen 20,0 g del compuesto del título.

626

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ =4,31 (s, 2H); 7,64 (t, 1H); 7,89-8,00 (m, 2H); 8,61 (s, 1H); 10,79 (b, 1H) ppm.

Intermediario INT14

N-(3-nitrofenil)-2-piperidin-1-il-acetamida



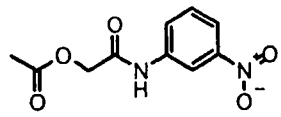
Se disuelven 2,14 g del compuesto descripto en INT13) en 100 ml dimetilformamida. Se adicionan 2,0 ml trietilamina, 248 mg yoduro de potasio y 1,48 ml piperidina. Se agita 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcla con solución semisaturada de bicarbonato de sodio y se extrae con éster etílico del ácido acético. 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 de gel de sílice se obtienen 1,97 g del compuesto del título.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ = 1,34-1,48 (m, 2H); 1,51-1,63 (m, 4H); 2,45 (m, 4H); 3,12 (s, 2H); 7,60 (t, 1H); 7,91 (d, 1H); 8,02 (d, 1H); 8,70 (s, 1H); 10,18 (s, 1H) ppm.

Intermediario INT15

Éster metílico del ácido (3-nitro-fenilcarbamoil)acético

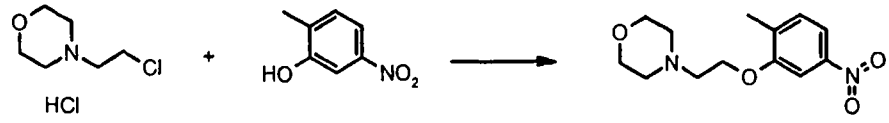
637



Se disuelven 5,0 g del compuesto descripto en INT13) en 200 ml dimetilformamida. Se adicionan 19,1 g acetato de sodio y 350 mg yoduro de potasio. Se agita 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcla con agua y se extrae con éster etílico del ácido acético. La solución orgánica se lava tres veces con solución semisaturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y después de purificar por cromatografía de gel de sílice se obtienen 4,7 g del compuesto del título. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ =2,14 (s, 3H); 4,70 (s, 2H); 7,62 (t, 1H); 7,87-7,98 (m, 2H); 8,60 (s, 1H); 10,57 (b, 1H) ppm.

Intermediario INT16

4-[2-(2-metil-5-nitro-fenoxi)-etil]-morfolina



Se calienta una suspensión de 10g 2-metil-5-nitrofenol, 12g 4-(2-cloretil)-morfolina y 27.1 g carbonato de potasio en 200 ml acetona 15 horas al reflujo. Se elimina al vacío el solvente de la preparación y el residuo se toma en acetato de etilo. Se extrae con NaOH aq. (1n, 3 x 200ml) y se secan las fases orgánicas reunidas sobre carbonato de sodio, se elimina el solvente por destilación en el

evaporador rotativo y se obtiene 4-[2-(2-metil-5-nitro-fenoxi)-etil]-morfolina con un rendimiento de 62 % (10.8 g). ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.30 (s, 3H); 2.61 (m, 4H); 2.86 (m, 2H); 3.71 (m, 4H); 4.20 (m, 2H); 7.22 (d, 1H); 7.68 (d, 1H); 7.75 (dd, 1H) ppm.

638

Intermediario INT17

4-metil-3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamina

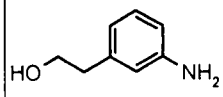
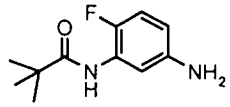
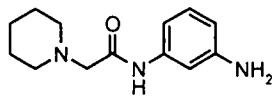


Se hidrogenan 15.9g del compuesto descripto en INT16) y 2g paladio sobre carbón en 300 ml metanol a presión negativa y temperatura ambiente. Después de terminada la absorción de hidrógeno se separa el catalizador por filtrado y se elimina el solvente del producto bruto en el evaporador rotativo. Se obtiene el compuesto del título con rendimiento cuantitativo. El producto bruto se usa en la etapa siguiente sin otra purificación.

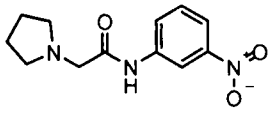
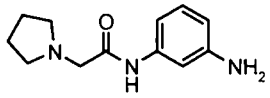
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.10 (s, 3H); 2.62 (m, 4H); 2.85 (m, 2H); 3.77 (m, 4H); 4.10 (m, 2H); 6.21 (m, 2H); 6.90 (d, 1H) ppm.

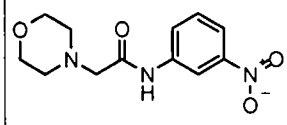
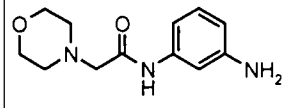
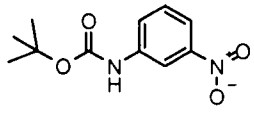
Los siguientes compuestos se preparan con procedimientos análogos a los descriptos más arriba.

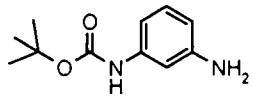
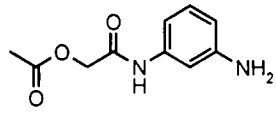
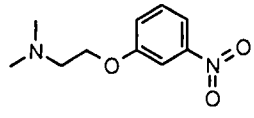
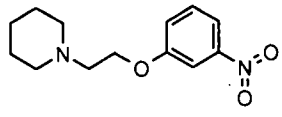
Ejemplo N°	Estructura y nombre	^{1}H-NMR	Peso mol. / MS (ESI) $[M+1]^+$	Educto / Análogo de

				síntesis
INT18	 2-(3-amino-fenil)-etanol	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3): δ =2,06 (t, 1H);3,55 (m, 2H);4,60 (s, 1H);4,91 (s, 2H);6,25-6,50 (m, 3H);6,91 (t, 1H) ppm.		3-nitro-fenil-etanol / INT3
INT19	 N-(5-amino-2-fluoro-fenil)-2,2-dimetil-propionamida	(DMSO-d6): δ =1,20 (s, 9H);4,93 (s, 2H);6,29-6,38(m, 1H); 6,70 (dd, 1H);6,85 (dd, 1H); 8,77 (s, 1H) ppm.		N-(5-nitro-2-fluoro-fenil)-2,2-dimetil-propionamida / INT3
INT20	 N-(3-amino-fenil)-2-piperidin-1-il-	(DMSO-d6): δ =1,45 (m, 2H);1,65 (m, 4H);2,78 (m,		INT14 / INT3

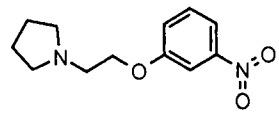
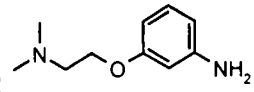
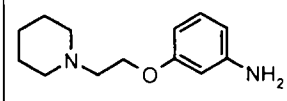
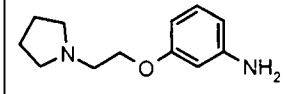
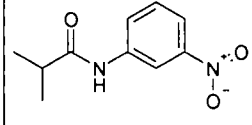
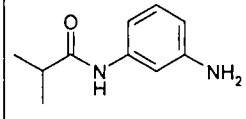
639

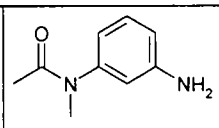
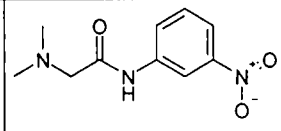
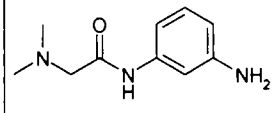
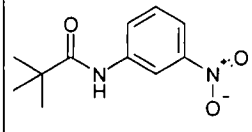
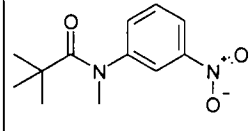
	acetamida	4H);3,45 (s, 2H);4,70-6,00 (b, 2H);6,29 (d, 1H);6,72 (d, 1H);6,88-7,00(m, 2H); 9,80 (s, 1H) ppm.		
INT21	 N-(3-nitro-fenil)-2-pirrolidin-1-il-acetamida	(DMSO-d6): δ =1,76 (m, 4H);2,60 (m, 4H);3,30 (s, 2H);7,60 (t, 1H);7,91 (d, 1H);8,04 (d, 1H);8,71 (s, 1H);10,21 (s,b, 1H) ppm.		INT13 / INT14
INT22	 N-(3-amino-fenil)-2-pirrolidin-1-il-acetamida	(DMSO-d6): δ =1,85 (m, 4H);3,00 (m, 4H);3,71 (s, 2H);4,70-5,55 (b, 2H);6,28 (d, 1H);6,71 (d, 1H); 6,87-6,97		INT21 / INT3

		(m, 2H); 9,88 (s, 1H) ppm.		
INT23	 2-morfolin-4-il-N-(3-nitro-fenil)-acetamida	(DMSO-d6): δ =2,51 (m, 4H);3,19 (s, 2H);3,55 (m, 4H);7,60 (t, 1H);7,92 (dd, 1H); 8,02 (dd, 1H);8,79 (t, 1H);10,25 (s,b, 1H) ppm.		INT13 / INT14
INT24	 N-(3-amino-fenil)-2-morfolin-4-il-acetamida	(DMSO-d6): δ =2,49 (m, 4H);3,08 (s, 2H);3,63 (m, 4H);5,07 (s, 2H);6,27 (d, 1H);6,19 (d, 1H);6,91 (t, 1H);6,94 (s, 1H);9,39 (s, 1H) ppm.		INT23 / INT3
INT25	 ter-butil éster de		PM: 238.25; MS (ESI) [M+1] $^+$:	3-nitro-anilin /

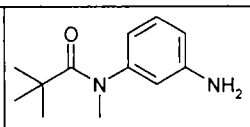
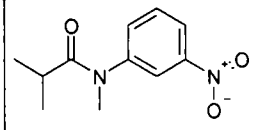
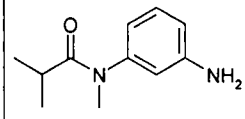
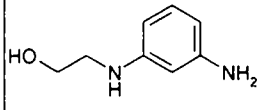
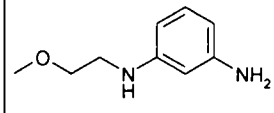
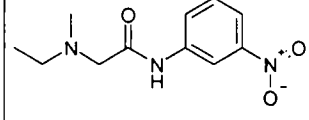
	ácido (3-nitro-fenil)-carbámico		239	INT13
INT26	 ter-butil éster de ácido (3-amino-fenil)-carbámico		PM: 208.26; MS (ESI) [M+1] $^+$: 209	INT25 / INT3
INT27	 (3-amino-fenilcarbamil)-metil éster de ácido acético	(DMSO-d6): δ =2,11 (s, 3H); 4,60 (s, 2H); 5,08 (s, 2H); 6,28 (d, 1H); 6,67 (d, 1H); 6,83-6,97 (m, 2H); 9,75 (s, 1H) ppm.		INT15 / INT3
INT28	 Dimetil-[2-(3-nitro-fenoxi)-etil]-amina		PM: 210.23; MS (ESI) [M+1] $^+$: 211	3-nitro-fenol / INT16
INT29	 1-[2-(3-nitro-fenoxi)-etil]-piperidina		PM: 250.30; MS (ESI) [M+1] $^+$: 251	3-nitro-fenol / INT16

642

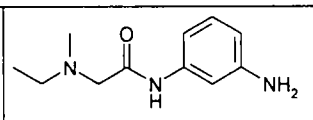
INT30	 1-[2-(3-nitro-fenoxi)-etil]-pirrolidina		PM: 236.27; MS (ESI) [M+1] $^{+}$: 237	3-nitro-fenol / INT16
INT31	 3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenilamina		PM: 180.25; MS (ESI) [M+1] $^{+}$: 181	INT28 / INT3
INT32	 3-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenilamina		PM: 220.32; MS (ESI) [M+1] $^{+}$: 221	INT29 / INT3
INT33	 3-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamina		PM: 206,29; MS (ESI) [M+1] $^{+}$: 207	INT30 / INT3
INT34	 N-(3'-nitro-fenil)-isobutiramida		208,218/ 209	3-nitro-anilin / INT7
INT35	 N-(3'-amino-fenil)-isobutiramida		178,236/ 179	INT34 / INT8

INT36	 N-(3'-amino-fenil)-N-metil-acetamida		164,208/ 165	INT49 / INT8
INT37	 2-dimetilamino-N-(3'-nitro-fenil)-acetamida		223,233 / 224	INT13 / INT14
INT38	 N-(3'-amino-fenil)-2-dimetilamino-acetamida		193,250 / 194	INT37 / INT8
INT39	 2,2-dimetil-N-(3'-nitro-fenil)-propionamida		222,245/ 223	3-nitro-anilin / INT9
INT40	 2,2,N-trimetil-N-(3-nitro-fenil)-propionamida		236,272 / 237	INT39 / INT-DK1

694

INT41	 N-(3-amino-fenil)-2,2,N-trimetil-propionamida		206,290 / 207	INT40 / INT8
INT43	 N-Metil-N-(3'-nitro-fenil)-isobutiramida		222,245 / 223	INT34 / INT49
INT44	 N-(3-amino-fenil)-N-metil-isobutiramida		192,263 / 193	INT43 / INT8
INT45	 2-(3-amino-fenilamino)-etanol		152,197 / 153	INT50 / INT8
INT46	 N-(2-Metoxi-etil)-benzen-1,3-diamin		166,224 / 167	INT51 / INT8
INT47	 2-(Etil-metil-amino)-N-(3'-nitro-fenil)-acetamida		237,260 / 238	INT13 / INT14

65

INT48	 N-(3-amino-fenil)-2-(etil-metil-amino)-acetamida		207,277 / 208	INT47 / INT8

646

Intermediario INT49

N-metil-N-(3-nitro-fenil)-acetamida

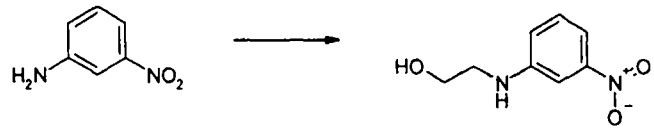


Se lavan 0,43 g hidruro de sodio (suspensión al 60% en aceite mineral) en un balón de fondo redondo bajo gas protector con n-hexano (3x) y se suspenden en poca cantidad de THF. En esta suspensión se gotea lentamente una solución de 1,3 g 3- nitroacetanilida en 15 ml THF. Después que ha dejado de formarse gas, se agregan por gotas 4,5 ml yoduro de metilo a la mezcla de reacción. Se agita 2 horas a temperatura ambiente. A continuación, se elimina por destilación la mayor cantidad posible de solvente. Se destruye el hidruro de sodio que no se hubiera transformado agregando un poco de agua. El residuo obtenido se toma en acetato de etilo. La fase orgánica se lava sucesivamente con agua y solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de magnesio. El aceite que se obtiene después de la evaporación se purifica con gel de sílice. Se obtuvieron 1,23 g del compuesto del título en forma de aceite amarillo claro.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ =1.93 (s, 3H); 3.31 (s, 3H); 7.56-7.64 (m, 2H); 8.09 (s, 1H); 8.18-8.20 (m, 1H) ppm. MS (ESI)[M+1]+: 195.

Intermediario INT50

2-(3-nitrofenilamino)-etanol

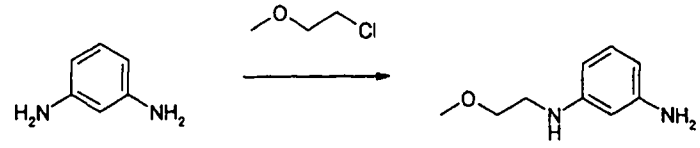


A una solución de 200 mg 3-nitroanilina en 10 ml metanol enfriada a 0°C, se agregan 195 mg glicoaldehído, 195 mg cianoborhidruro de sodio y 0,08 ml ácido acético glacial. Se agita 5 horas a temperatura ambiente. Para la preparación se mezcla con 150 ml solución de bicarbonato de sodio y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de magnesio. El aceite que se obtiene después de la evaporación se purifica de gel de sílice. Se obtuvieron 224 mg del compuesto del título en forma de cristales anaranjados.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ =3.15 (q, 2H); 3.56 (q, 2H); 4.76 (t, 1H); 6.39 (t, 1H); 6.97-6.99 (m, 1H); 7.28-7.34 (m, 3H) ppm. MS (ES I)$[M+1]^+$: 183.

Intermediario INT51

N-(2-metoxi-etil)-benceno-1,3-diamina

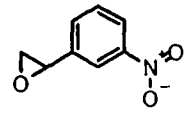


Esta mezcla que comprende 5 g 1,3-fenilendiamina, 2 ml cloruro de 2-metoxietilo, 4,9 g carbonato de sodio (sin agua) y 30 ml agua se cuece 12 horas al reflujo. Luego se diluye con agua (600 ml) y se filtra. El filtrado se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava sucesivamente con agua y solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de magnesio. El aceite que se obtiene después de la evaporación se purifica de gel de sílice. Se obtienen entre otros, 1,85 g del compuesto del título en forma de aceite.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ =3.09 (q, 2H); 3.25 (s, 3H); 3.43 (t, 2H); 4.68 (s, 2H); 5.10 (t, 1H); 5.78-5.81 (m, 3H); 6.69 (t, 1H) ppm. MS (ESI)[M+1]+: 167.

Intermediario INT52

2-(3-nitrofenil)-oxirano



Se disuelven 10 g de la 2-bromo-1-(3-nitro-fenil)-etanona en 200 ml etanol, se mezcla con 1.55 g borhidruro de sodio y se agita 1 hora a temperatura ambiente. Se agregan 2.1 g hidróxido de potasio y se agita otras 15 horas a temperatura ambiente. Se adicionan 1000 ml éster etílico del

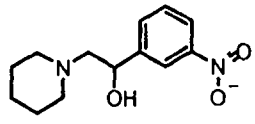
ácido acético y se lava dos veces con 300 ml solución semisaturada de cloruro de amonio por vez y una vez con 100 ml agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio. Después de purificar por cromatografía de gel de sílice se obtienen 7.48 g del compuesto del título.

649

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 2.79 (dd, 1H); 3.19 (dd, 1H); 3.93 (dd, 1H); 7.50 (t, 1H); 7.60 (d, 1H); 8.08-8.16 (m, 2H) ppm.

Intermediario INT53

1-(3-nitrofenil)-2-piperidin-1-il-etanol

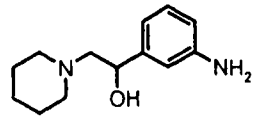


Se disuelven 1.68 g de compuesto descripto en INT52 en 10 ml tetrahidrofurano y se mezclan con 1.5 ml piperidina y se agita 15 horas al reflujo. El solvente se elimina por destilación en el evaporador rotativo, y después de purificar por cromatografía de gel de sílice se obtienen 1.4 g del compuesto del título.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 1.40-1.80 (m, 6H); 2.23-2.49 (m, 3H); 2.59 (dd, 1H); 2.71 (b, 2H); 4.35 (b, 1H); 4.80 (dd, 1H); 7.51 (t, 1H); 7.73 (d, 1H); 8.13 (d, 1H); 8.28 (s, 1H) ppm.

Intermediario INT54

1-(3-aminofenil)-2-piperidin-1-il-etanol

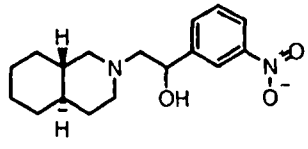


Se disuelven 2.0 g del compuesto descripto en INT53 en 250 ml etanol y se mezcla con 200 mg paladio sobre carbón (al 10%). Se agita 15 horas bajo atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente. Después de filtrar sobre kieselgur y eliminar el solvente por condensación en el evaporador rotativo se obtienen 1.76 g del compuesto del título.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 1.40-1.70 (m, 6H); 2.28-2.55 (m, 4H); 2.58-2.77 (m, 2H); 3.65 (b, 2H); 4.63 (dd, 1H); 6.52-6.62 (m, 1H); 6.72 (d, 1H); 6.75 (s, 1H); 7.11 (t, 1H) ppm.

Intermediario INT55

1-(3-nitrofenil)-2-(4aR,8aS)-octahidro-isoquinolin-2-il-etanol (mezcla de diastereómeros)



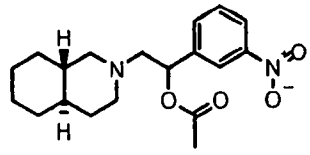
Se disuelven 5.0 g del compuesto descripto en INT52 en 50 ml tetrahidrofurano y se mezcla con 7.3 g trans-decahidroisoquinolina y se agita 20 horas al reflujo. El solvente se elimina por destilación en el evaporador rotativo, y después de purificar por cromatografía de gel de sílice se obtienen 5.75 g del compuesto del título.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 0.72-1.45 (m, 7H); 1.45-1.85 (m, 6H); 1.95-3.20 (m, 5H); 4.43 (b, 1H); 4.75-4.86 (m, 1H); 7.51 (t, 1H); 7.72 (d, 1H); 8.13 (d, 1H); 8.25 (s, 1H) ppm.

Intermediario INT56

Éster del ácido (4aR,8aS)-1-(3-nitro-fenil)-2-octahidro-isoquinolin-2-il-etil-acético.

651

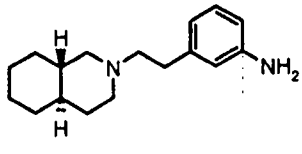


Se disuelven 5,75 g del compuesto descripto en INT55 en 100 ml tetrahidrofurano y se mezclan a 0 °C con 5.4 ml trietilamina y 3.6 ml acetanhídrido y a continuación se agita 48 horas a temperatura ambiente. La mitad del solvente se elimina por destilación en el evaporador rotativo, se adiciona 100 ml solución semisaturada de bicarbonato de sodio y se extrae tres veces con 150 ml diclorometano por vez. Las fases orgánicas reunidas se seca sobre sulfato de sodio. Después de purificar por cromatografía de gel de sílice y siguiente recristalización se obtienen 4.07 g del compuesto del título.

^{1}H NMR ($CDCl_3$; isómero principal): δ = 0.72-1.05 (m, 3H); 1.06-1.35 (m, 4H); 1.40-1.89 (m, 6H); 2.00-2.22 (m, 4H); 2.55 (dd, 1H); 2.64-2.96 (m, 3H); 5.97 (dd, 1H); 7.51 (t, 1H); 7.68 (d, 1H); 8.14 (d, 1H); 8.22 (s, 1H) ppm.

Intermediario INT57

3-[(4aR,8aS)-2-(octahidro-isoquinolin-2-il)-etil]-fenilamina



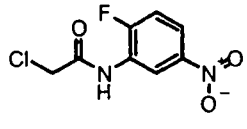
Se disuelven 4.07 g del compuesto descripto en INT56) en

400 ml éster etílico del ácido acético y 100 ml ácido acético glacial y se mezcla con 400 mg paladio sobre carbón (al 10%) . Se hidrogena 15 horas a 100 bar de hidrógeno a temperatura ambiente. Se adicionan otros 1000 mg paladio sobre carbón (al 10%) y se hidrogena otras 15 horas a 100 bar hidrógeno a temperatura ambiente. La mitad del solvente se elimina por destilación en el evaporador rotativo, se agrega aprox. 1 L solución de hidróxido de sodio normal 2 hasta que la solución tiene un pH de 9.5. La solución se extrae sucesivamente con 300 ml éster etílico del ácido acético y con 500 ml de una mezcla de cloroformo y metanol (10:1). Las fases orgánicas reunidas se lavan con agua (100 ml) y solución saturada de sal común (100 ml) y se seca sobre sulfato de sodio. Después de filtración y eliminación del solvente por condensación en el evaporador rotativo se obtienen 2.57 g del compuesto del título.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 0.69-1.O_3 (m, 3H); 1.O_3-1.33 (m, 4H); 1.39-1.73 (m, 6H); 1.86.2,00 (m, 1H); 2.41-2.53 (m, 2H); 2.61-2.71 (m, 2H); 2.75-2.83 (m, 1H); 2.88-3.00 (m, 1H); 3.37-3.70 (b, 2H); 6.40-6.50 (m, 2H); 6.54 (d, 1H); 7.00 (t, 1H) ppm.

Intermediario INT58

2-cloro-N-(2-fluoro-5-nitro-fenil)-acetamida

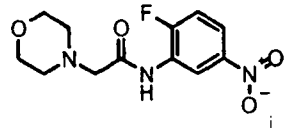


Se disuelven 10 g 2-fluoro-5-nitro-fenilamina en 330 ml tetrahidrofurano y se mezclan a 0 °C con 19.5 ml trietilamina, 0.5 ml piridina y 5.6 ml cloruro de cloracetilo y a continuación se agita 24 horas a temperatura ambiente. El solvente se elimina por destilación en el evaporador rotativo, se adiciona 1 L éster etílico del ácido acético y se lava con 200 ml solución semisaturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio. Después de purificar por cromatografía de gel de sílice se obtienen 5.4 g del compuesto del título.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 4.27 (s, 2H); 7.21-7.38 (m, 1H); 7.97-8.31 (m, 1H); 8.66 (s,b, 1H); 9.19-9.32 (m, 1H) ppm.

Intermediario INT59

N-(2-fluoro-5-nitro-fenil)-2-morfolin-4-il-acetamida



Se disuelven 3.0 g del compuesto descripto en INT58 en 50 ml dimetilformamida, se mezcla con 2.68 ml trietilamina, 330 mg yoduro de potasio y 1.18 ml 4,4-morfolina y se agita 15 horas a temperatura ambiente. El solvente se elimina por destilación en el evaporador rotativo, se adicionan 500 ml éster etílico del ácido acético y a continuación se lava con 50 ml agua y dos veces con 50 ml solución semisaturada de bicarbonato de sodio por vez. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio. Después de purificar por cromatografía de

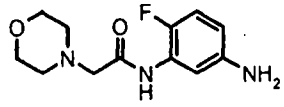
gel de sílice se obtienen 2.7 g del compuesto del título.

654

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 2.66 (t, 4H); 3.23 (s, 2H); 3.79 (t, 4H); 7.18-7.33 (m, 1H); 7.92-8.05 (m, 1H); 9.27-9.39 (m, 1H); 9.73 (s,b, 1H) ppm.

Intermediario INT60

N-(5-amino-2-fluoro-fenil)-2-morfolin-4-il-acetamida

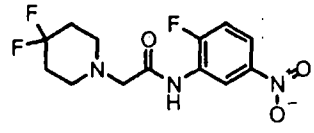


Se disuelven 2.7 g del compuesto descripto en INT59 en 500 ml etanol y se mezcla con 270 mg paladio sobre carbón (al 10%). Se agita 15 horas bajo atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente. Después de filtrar sobre kieselgur y eliminar el solvente por condensación en el evaporador rotativo se obtienen 2.4 g del compuesto del título.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 2.62 (t, 4H); 3.15 (s, 2H); 3.35-3.70 (b, 2H); 3.77 (t, 4H); 6.25-6.39 (m, 1H); 6.81-6.95 (m, 1H); 7.70-7.84 (m, 1H); 9.44 (s,b, 1H) ppm.

Intermediario INT61

2-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-N-(2-fluoro-5-nitro-fenil)-acetamida



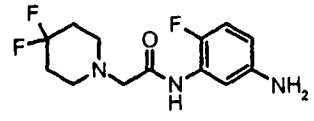
Se disuelven 1.41 g del compuesto descripto en INT58 en 25 ml dimetilformamida, se mezcla con 1.26 ml trietilamina, 155 mg yoduro de potasio y 1.0 g 4,4-difluorpiperidina y se

agita 15 horas a temperatura ambiente. El solvente se elimina por destilación en el evaporador rotativo, se agregan 500 ml de una mezcla de diclorometano y metanol (100:1) y a continuación se lava dos veces con 50 ml de solución semisaturada de bicarbonato de sodio por vez. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio. Después de purificar por cromatografía de gel de sílice se obtienen 1.1 g del compuesto del título.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 2.00-2.21 (m, 4H); 2.78 (t, 4H); 3.28 (s, 2H); 7.18-7.34 (m, 1H); 7.91-8.52 (m, 1H); 9.25-9.38 (m, 1H); 9.62 (s, b, 1H) ppm.

Intermediario INT62

N-(5-amino-2-fluoro-fenil)-2-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-acetamida



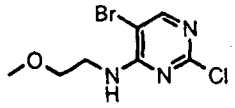
Se disuelve 1.1 g del compuesto descripto en INT61 en 200 ml etanol y se mezcla con 110 mg paladio sobre carbón (al 10%). Se agita 15 horas bajo atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente. Después de filtrar sobre kieselgur y eliminar el solvente por condensación en el evaporador rotativo se obtienen 0.99 g del compuesto del título.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 1.93-2.20 (m, 4H); 2.73 (t, 4H); 3.20 (s, 2H); 3.60 (b, 2H); 6.24-6.44 (m, 1H); 6.87 (t, 1H); 7.65-7.85 (m, 1H); 9.36 (s, b, 1H) ppm.

Intermediario INT63

(5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-il)-(2-metoxi-etil)-amina

656

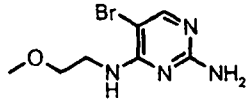


Se disuelven 5.0 g 5-bromo-2,4-dicloropirimidina en 100 ml acetonitrilo, se mezcla con 5.2 ml trietilamina y 1.85 ml 2-metoxietilamina y se agita 15 horas a temperatura ambiente. Se adicionan 100 ml éster etílico del ácido acético y a continuación se lava dos veces con 50 ml agua por vez y dos veces con 50 ml de solución de cloruro de sodio por vez. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio. Después de purificar por cromatografía de gel de sílice se obtienen 4.97 g del compuesto del título.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 3.46 (s, 3H); 3.62 (t, 2H); 3.77 (m, 2H); 5.98 (s, b, 1H); 8.18 (s, 1H) ppm.

Intermediario INT64

5-bromo-N*4*-(2-metoxi-etil)-pirimidin-2,4-diamina



Se disuelven 2.97 g del compuesto descripto en INT63 en 80 ml metanol. La solución se satura a 8 bar con amoníaco y el autoclave cerrado se agita 20 horas a 80°C. El solvente se elimina por destilación en el evaporador rotativo. El residuo se mezcla con 10 ml metanol, se toma en 100 ml cloroformo y se lava dos veces con 20 ml agua. Después de

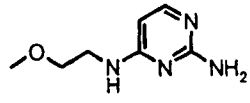
purificar por cromatografía de gel de sílice se obtienen 1.4 g del compuesto del título.

657

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 3.39 (s, 3H); 3.54 (t, 2H); 3.61 (m, 2H); 4.82 (s,b, 2H); 5.54 (s,b, 1H); 7.86 (s, 1H) ppm.

Intermediario INT65

N*4*-(2-metoxi-etil)-pirimidin-2,4-diamina

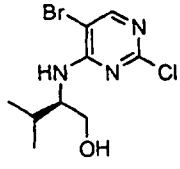


Se disuelve 1.1 g del compuesto descripto en INT64 en 250 ml etanol y se mezcla con 110 mg paladio sobre carbón (al 10%). Se agita 15 horas bajo atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente. Después de filtrar sobre kieselgur y eliminar el solvente por condensación en el evaporador rotativo se obtienen 0.99 g del compuesto del título en forma de sal de HB.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, en presencia de K_2CO_3): δ = 3.27 (s, 3H); 3.43-3.58 (m, 4H); 6.12 (d, 1H); 7.64 (d, 1H); 7.73 (s,b, 2H); 8.81 (s,b, 1H); 11.57 (s, b, 1H) ppm.

Intermediario INT66

(R)-2-(5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-ilamino)-3-metil-butan-1-ol



En forma análoga a la preparación del intermediario

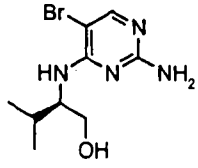
INT63 se obtiene, partiendo de 5-bromo-2-dicloropi-rimidina y (R)-2-amino-3-metil-butan-1-ol, el compuesto del título.

658

Peso molar / MS (ESI) $[M+1]^+$: 294.58 / 294; 296 (100%); 298.

Intermediario INT67

(R)-2-(2-amino-5-bromo-pirimidin-4-ilamino)-3-metil-butan-1-ol

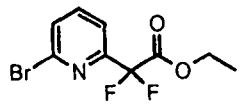


Se disuelve 1.0 g del compuesto descripto en INT66 en 100 ml metanol. La solución se satura a 8 bar con amoníaco y el autoclave cerrado se agita 20 horas a 80°C. El solvente se elimina por destilación en el evaporador rotativo. El residuo se mezcla con 5 ml metanol, se toma en 50 ml cloroformo y se lava dos veces con 20 ml agua. Después de purificar por cromatografía de gel de sílice se obtienen 640 mg del compuesto del título.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, en presencia de K_2CO_3): δ = 0.90-1.04 (m, 6H); 1.91-2.08 (m, 1H); 3.00 (s, b, 1H); 3.70 (d d, 1H); 3.80 (d d, 1H); 3.95 (m, 1H); 4.89 (s, 2H); 5.33 (d, 1H); 7.89 (s, 1H) ppm.

Intermediario INT68

Éster etílico del ácido (6-bromo-piridin-2-il)-difluoro-acético



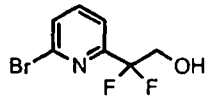
659

Se disuelven 6.75 g 2,6-dibromopiridina en 40 ml dimetilsulfóxido. Se adicionan 4.1 g cobre en polvo y 7.51 g etilbromodifluoracetato y se agita 4 horas a 50 °C. La mezcla de reacción se mezcla con 200 ml éster etílico del ácido acético y 200 ml solución de bifosfato de potasio 1.3 molar y se agita 30 minutos a temperatura ambiente. Se separa el sólido por filtrado, se separa la fase orgánica, se lava sucesivamente tres veces con 50 ml solución semisaturada de sal común por vez y se seca sobre sulfato de sodio. Después de purificar por cromatografía de gel de sílice se obtienen 4.1 g del compuesto del título.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, en presencia de K_2CO_3): δ = 1.24 (t, 3H); 4.38 (q, 2H); 7.88-7.97 (m, 2H); 8.O_3 (t, 1H) ppm.

Intermediario INT69

2-(6-bromo-piridin-2-il)-2,2-difluoro-etanol



Se disuelven 7.75 g del compuesto descripto en INT68 en 130 ml etanol, se mezcla a 0 °C con 785 mg borhidruro de sodio y se agita 4 horas a temperatura ambiente. Con enfriamiento de baño de hielo se agregan 15 ml ácido clorhídrico 2 molar. Se agita 10 min a temperatura ambiente, y se lleva a pH 10 con hidróxido de sodio. La mezcla de

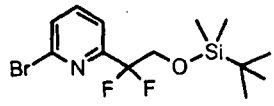
reacción se mezcla con 500 ml diclorometano y 100 ml solución semisaturada de sal común, se separa la fase orgánica y se seca sobre sulfato de sodio. Después de purificación por filtración a través de gel de sílice se obtienen 6.3 g del compuesto del título.

660

^{1}H NMR (DMSO-d_6, en presencia de K_2CO_3): δ = 3.93 (t, 2H); 5.59 (s, 1H); 7.70 (d, 1H); 7.79 (d, 1H); 7.90 (t, 1H) ppm.

Intermediario INT70

2-bromo-6-[2-(ter-butil-dimetil-silaniloxi)-1,1-difluoro-etil]-piridina



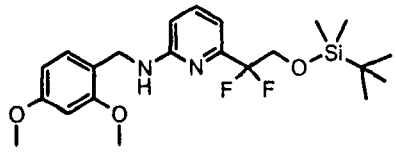
Se disuelven 6.9 g del compuesto descripto en INT69 en 60 ml dimetilformamida, se mezcla con 3.77 g imidazol y 5.27 g cloruro de ter-butildimetilsililo y se agita 15 horas a temperatura ambiente. Se agregan 300 ml solución semisaturada de bicarbonato de sodio y se extrae tres veces con 150 ml de éster etílico del ácido acético por vez. Las fases orgánicas reunidas se seca sobre sulfato de sodio. Después de purificación por filtración a través de gel de sílice se obtienen 9.2 g del compuesto del título.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, en presencia de K_2CO_3): δ = -0.07 (s, 6H); 0.70 (s, 9H);4.16 (t, 2H); 7.72 (d, 1H); 7.80 (d, 1H); 7.91 (t, 1H) ppm.

Intermediario INT71

{6-[2-(ter-butil-dimetil-silaniloxi)-1,1-difluoro-etil]-piridin-2-il}-(2,4-dimetoxi-bencil)-amina

661

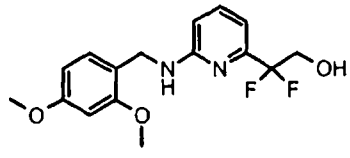


Se disuelven 2.5 g del compuesto descripto en INT70 en 25 ml dioxano, se mezcla con 2.7 ml 2,4-dimetilbencilamina, 168 mg acetato de paladio, 218 mg BINAP y 950 mg ter-butilato de sodio y se agita 3 horas a 80 °C. Se adicionan 100 ml agua y se extrae tres veces con 50 ml éster etílico del ácido acético por vez. Las fases orgánicas reunidas se seca sobre sulfato de sodio. Después de purificar por cromatografía de gel de sílice se obtienen 2.3 g del compuesto del título.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, en presencia de K_2CO_3): δ = -0.07 (s, 6H); 0.75 (s, 9H); 3.69 (s, 3H); 3.77 (s, 3H); 4.06 (t, 2H); 4.30 (d, 2H); 6.39 (d, 2H); 6.48-6.58 (m, 2H); 6.69 (d, 1H); 6.97 (t, 1H); 7.20 (d, 1H); 7.41 (t, 1H) ppm.

Intermediario INT72

2-[6-(2,4-dimetoxi-bencilamino)-piridin-2-il]-2,2-difluoro-etanol



Se disuelven 2.3 g del compuesto descripto en INT71 en 100 ml tetrahidrofurano y se mezcla con 13 ml de una

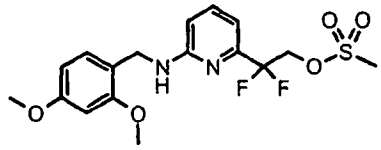
solución 1 molar de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano y se agita 1 hora a temperatura ambiente. Se agregan 100 ml solución semisaturada de bicarbonato de sodio y se extrae tres veces con 100 ml éster etílico del ácido acético por vez. Las fases orgánicas reunidas se seca sobre sulfato de sodio. Después de purificar por cromatografía de gel de sílice se obtienen 1.42 g del compuesto del título.

662

^{1}H NMR (DMSO-d_6, en presencia de K_2CO_3): δ = 3.70 (s, 3H); 3.77 (s, 3H); 3.87 (t, 2H); 4.30 (d, 2H); 5.37 (s,b, 1H); 6.41 (d, 1H); 6.50-6.59 (m, 2H); 6.70 (d, 1H); 6.95 (t, 1H); 7.13 (d, 1H); 7.41 (t, 1H) ppm.

Intermediario INT73

Éster etílico del ácido 2-[6-(2,4-dimetoxi-bencilamino)-piridin-2-il]-2,2-difluoro-metansulfónico



Se disuelven 1.37 g del compuesto descripto en INT72 en 100 ml tetrahidrofurano y se mezcla a 0 °C con 1.47 ml trietilamina y 0.49 ml cloruro del ácido metansulfónico y a continuación se agita 2 horas a temperatura ambiente. Se adicionan 100 ml agua y se extrae tres veces con 50 ml éster etílico del ácido acético por vez. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de sodio. Después de

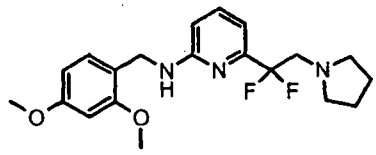
purificar por cromatografía de gel de sílice se obtienen 1.56 g del compuesto del título.

663

^{1}H NMR (DMSO-d_6, en presencia de K_2CO_3): δ = 3.19 (s, 3H); 3.70 (s, 3H); 3.77 (s, 3H); 4.31 (d, 2H); 4.79 (t, 2H); 6.41 (d, 1H); 6.52 (s, 1H); 6.62 (d, 1H); 6.79 (d, 1H); 7.08-7.19 (m, 2H); 7.49 (t, 1H) ppm.

Intermediario INT74

[6-(1,1-difluoro-2-pirrolidin-1-il-etil)-piridin-2-il]-(2,4-dimetoxi-bencil)-amina

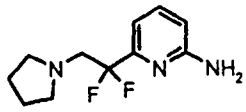


Se disuelven 2.0 g del compuesto descripto en INT73 en 40 ml dimetilformamida, se mezcla con 1.38 g carbonato de potasio, 120 mg yoduro de potasio y 2.1 ml pirolidina y a continuación se agita 24 horas a 120 °C. Se adicionan 200 ml éster etílico del ácido acético y a continuación se lava con agua (50 ml) y tres veces con 50 ml solución semisaturada de cloruro de sodio por vez. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio. Después de purificar por cromatografía de gel de sílice se obtienen 1.35 g del compuesto del título.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, en presencia de K_2CO_3): δ = 1.54 (b, 4H); 2.40 (b, 4H); 3.14 (t, 2H); 3.70 (s, 3H); 3.77 (s, 3H); 4.30 (d, 2H); 6.39 (d, 1H); 6.48-6.57 (m, 2H); 6.68 (d, 1H); 7.00 (t, 1H); 7.10 (d, 1H); 7.42 (t, 1H) ppm.

Intermediario INT75

6-(1,1-difluoro-2-pirrolidin-1-il-etil)-piridin-2-ilamina

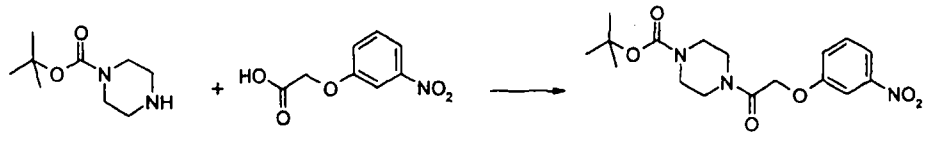


Se disuelven 1.34 g del compuesto descripto en INT74 en 70 ml diclorometano, se mezcla con 14 ml ácido trifluoracético y se agita 1 hora a temperatura ambiente. Se agregan 50 ml solución de bicarbonato de sodio y se extrae tres veces con 50 ml diclorometano por vez. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de sodio. Se obtienen 520 mg del compuesto del título como producto bruto que se sigue transformando sin purificación.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, en presencia de K_2CO_3): δ = 1.58 (b, 4H); 2.49 (b, 4H); 3.14 (t, 3H); 6.15 (s, 2H); 6.46 (d, 1H); 6.69 (d, 1H); 7.42 (t, 1H) ppm.

Intermediario INT76

Éster ter-butílico del ácido 4-[2-(3-nitro-fenoxi)-acetil]-piperazin-1-carboxílico



Se disuelve ácido 3-nitrofenoxiacético (9,3 g, 50 mmol) en dimetilacetamida (200 ml) y se agrega por gotas $SOCl_2$ (7,4 ml, 102 mmol) en el curso de 5 minutos a temperatura ambiente bajo argón. Se agita 30 minutos a temperatura ambiente y luego se agrega por porciones la Boc-piperazina

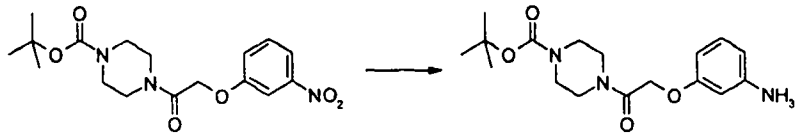
(19,1 g, 102 mmol) mientras se enfría con hielo. Se agitó 50 minutos a temperatura ambiente bajo argón y luego se vertió la mezcla de reacción sobre agua (500 ml), se neutraliza con carbonato de sodio y se extrae con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavan con agua (3 x 100 ml), se secan sobre sulfato de sodio y el solvente se elimina por destilación al vacío. Se obtiene el compuesto del título con rendimiento cuantitativo en forma de aceite negro, el que cristaliza lentamente. El producto bruto fue usado sin otra purificación en la siguiente etapa.

665

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ =1.49 (s, 9H); 3.42 (m, 4H); 3.50 (m, 4H); 4.82 (s, 2H); 7.32 (dd, 1H); 7.48 (t, 1H); 7.77 (m, 1H); .88 (dd, 1H) ppm.

Intermediario INT77

Éster ter-butílico del ácido 4-[2-(3-amino-fenoxi)-acetil]-piperazin-1-carboxilico



Se disuelven 22 g (50 mmol) del compuesto descripto en INT76 en metanol (600 ml). Bajo argón se agrega Pd/C (4 g) y se hidrogena hasta que termina la absorción de hidrógeno. Se separa el catalizador por filtrado y el solvente se elimina por destilación al vacío. Se obtiene el compuesto del título con rendimiento cuantitativo en forma de un aceite castaño

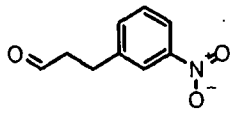
denso. El producto bruto se usa sin otra purificación en la etapa siguiente.

666

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ =1.48 (s, 9H); 3.41 (m, 4H); 3.59 (m, 4H); 4.68 (s, 2H); 6.31 (m, 3H); 7.07 (t, 1H) ppm.

Intermediario INT78

3-(3-nitrofenil)-propionaldehído

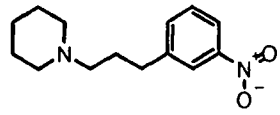


Se agregan 2.81 g periodinano Dess-Martin a una solución de 0.80 g 3-(3-nitrofenil)-1-propanol (ref. J. Med. Chem., 1989, 32, 2104) en 100 ml diclorometano. Se agita 2 horas a temperatura ambiente. Se agregan 50 ml solución de tiosulfato de sodio al 10% y 50 ml solución saturada de bicarbonato de sodio, se agita 10 minutos a temperatura ambiente y se elimina el diclorometano por destilación en el evaporador rotativo. El residuo se extrae dos veces con 100 ml éster etílico del ácido acético, las fases orgánicas reunidas se lavan sucesivamente con 100 ml agua y con 100 ml solución saturada de sal común y se seca sobre sulfato de sodio. Después de eliminar el solvente por condensación en el evaporador rotativo se obtienen 780 mg del compuesto del título como producto bruto, que se sigue transformando sin otra purificación.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ =2.86 (t, 2H); 3.06 (t, 2H); 7.44-7.49 (m, 1H); 7.55 (d, 1H); 8.08 (m, 2H); 9.83 (s, 1H) ppm.

Intermediario INT79

1-[3-(3-nitrofenil)-propil]-piperidina

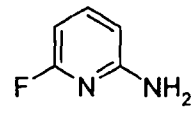


Se agregan 1.27 ml piperidina y 0.16 g cianoborhidruro de sodio a una solución de 0.46 g del compuesto preparado en INT78 en 10 ml metanol. Se agita 3 horas a temperatura ambiente y se agregan 50 ml agua y 40 ml éster etílico del ácido acético. Se separan las fases y la fase acuosa se extrae con 40 ml éster etílico del ácido acético. Las fases orgánicas reunidas se lavan con 40 ml solución saturada de sal común y se secan sobre sulfato de sodio. Después de purificar por cromatografía de gel de sílice se obtienen 635 mg del compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ =1.41-1.48 (m, 2H); 1.57-1.65 (m, 4H); 1.87 (q, 2H); 2.32-2.44 (m, 6H); 2.75 (t, 2Fi); 7.43 (t, 1H); 7.52 (d, 1H); 8.06 (m, 2H) ppm.

Intermediario INT80

6-fluoro-piridin-2-ilamina



Se agitan 13 g 2,6-difluoropiridina y 15 ml solución acuosa de hidróxido de amonio al 25 % 24 horas a 125 °C en un tubo bomba. La mezcla de reacción se enfría a 0 °C y se agita 2 horas a esta temperatura. El sólido resultante se

separa por filtrado y se seca a 40 °C al vacío. Se obtienen 5.0 g del compuesto del título.

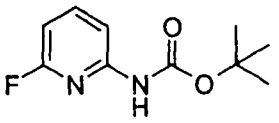
668

Peso molar / MS (ESI) $[M+1]^+$: 112.107 / 113

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ =4.52, (bs,2H), 6,24 (dd,1H); 6,35 (dd,1H); 7,50 (q.1H) ppm.

Intermediario INT81

Éster ter-butílico del ácido (6-fluoro-piridin-2-il)-carbámico



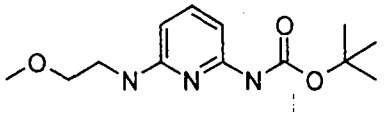
Se disuelven 0.5 g del compuesto descripto en INT80 en 10 ml tetrahidrofurano, se mezcla con 10 mg dimetilaminopiridina, 1.57 ml diisopropiletilamina y 0.97 g di-ter-butildicarbonato y a continuación se agita 4 horas a temperatura ambiente. Se adicionan 100 ml éster etílico del ácido acético y se lava con agua (50 ml). La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio. Después de purificar por cromatografía de gel de sílice se obtienen 100 mg del compuesto del título.

Peso molar / MS (ESI) $[M+1]^+$: 212.226 / 213.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,54, (s,9H), 6,56(dd,1H); 7,08(bs,1H); 7,74(m,2H) ppm.

Intermediario INT82

Éster ter-butílico del ácido [6-(2-metoxi-etilamino)-piridin-2-il]-carbámico



669

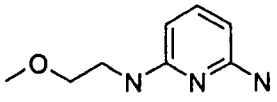
Se agita 1.0 g del compuesto descripto en INT81 y 5.0 ml 2-metoxi-etilamina 48 horas a 80 °C. La mezcla de reacción se concentra al vacío. El residuo se toma con 100 ml éster etílico del ácido acético y se lava sucesivamente con 50 ml agua y con 50 ml solución saturada de sal común y se seca sobre sulfato de sodio. Después de purificar por cromatografía de gel de sílice se obtienen 500 mg del compuesto del título.

Peso molar / MS (ES I) $[M+1]^+$: 267.331 / 268.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,50, (s,9H); 3,32(s,3H); 3,42(m,2H); 3,52(m,2H); 4,64(t,1H); 6,08(d,1H); 6,90(s,1H); 7,18(d,1H); 7,34(t,1H) ppm.

Intermediario INT83

N-(2-metoxi-etil)-piridin-2,6-diamina



Se disuelve 0.51 g del compuesto descripto en INT82 en 5 ml diclorometano y se mezcla con 4.0 ml HCl 4 molar en dioxano. Se agita 48 horas a temperatura ambiente. Se elimina el solvente por destilación al vacío, el residuo se toma con 100 ml éster etílico del ácido acético y se lava sucesivamente con 50 ml solución de bicarbonato de sodio 1 molar, 50 ml agua y 50 ml solución saturada de sal común y se seca sobre sulfato de sodio. Después de eliminar el

solvente por destilación se obtienen 300 mg del compuesto del título.

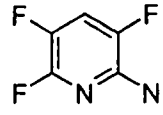
670

Peso molar / MS (ESI) $[M+1]^+$: 167.212 / 168.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, apoyado sobre K_2CO_3): δ = 3,36(s,3H); 3,42(m,2H); 3,54(m,2H); 4,16(s,2H); 4,60(s,1H); 5,80(m,2H); 7,18(t,1H) ppm.

Intermediario INT84

3,5,6-trifluoro-piridin-2-ilamina

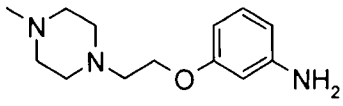
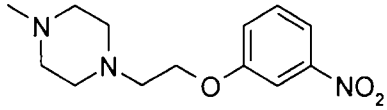
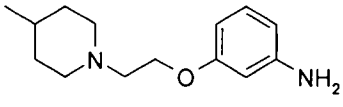


Se agitan 5.0 g 2,3,5,6-tetrafluoropiridina, 140 ml tetrahidrofurano y 25 ml solución de hidróxido de amonio al 25 % 48 horas a 60 °C en un tubo bomba. La mezcla de reacción se mezcla con 100 ml agua y se extrae tres veces con 150 ml éter dietílico. Después de secar sobre sulfato de sodio y eliminar el solvente por destilación se obtienen 3.5 g del compuesto del título como producto bruto, que se sigue transformando sin purificación..

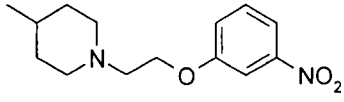
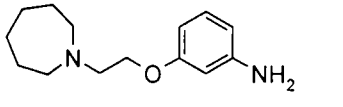
Peso molar / MS (ESI) $[M+1]^+$: 148.088 / 149.

Los siguientes compuestos se preparan con procedimientos análogos a los descriptos más arriba.

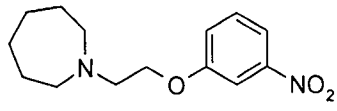
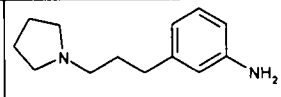
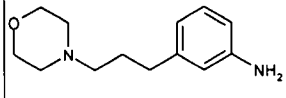
Intermediario N°	Estructura y nombre	^{1}H-NMR	Peso mol. / MS (ESI) $[M+1]^+$	Educto / Análogo de sín-

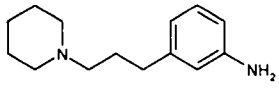
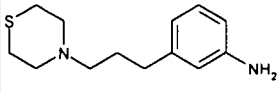
				tesis
INT85	 3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-fenilamina	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3): δ =2.11 (s, 3H);2.29 (m, 4H);2.40 (m, 4H);2.60 (m, 2H);3.90 (M; 2H);4.92 (s, 2H);6.03 (dd, 1H); 6.10 (m, 2H);6.82 (m, 1H) ppm.	235,33 / 236	INT86 / INT77
INT86	 3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-nitrobenceno	($CDCl_3$): δ =2.31 (s, 3H); 2.50 (m, 4H);2.62 (m, 4H);2.83 (m, 2H);4.19 (m, 2H);7.21 (m, 1H);7.41 (t, 1H);7.78 (m, 1H);7.82 (dd,1H) ppm.	265,31 / 266	3-nitro-fenol / INT16
INT87	 3-[2-(4-metil-piperidin-1-il)-	($CDCl_3$): δ =0.90 (m, 4H);1.30 (m, 2H);1.62 (m,	234,34 / 235	INT88 / INT77

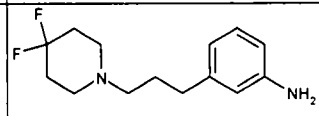
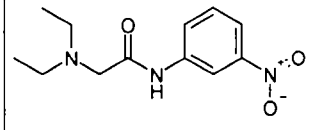
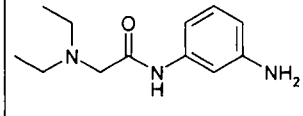
671

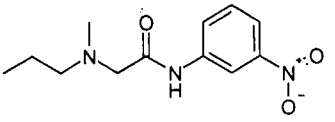
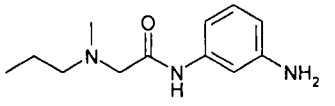
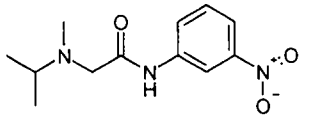
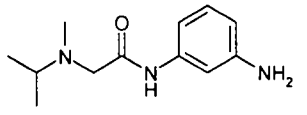
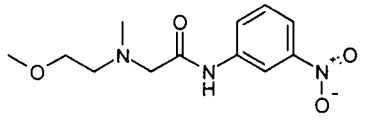
	etoxi]-fenilamina	2H);2.08 (m, 2H);2.75 (m, 2H);2.96 (m, 2H);3.62 (m, 2H);4.05 (m, 2H);6.30 (m, 2H);7.04 (t, 1H);8,01 (s, 1H) ppm.		
INT88	 3-[2-(4-metil-piperidin-1-il)-etoxi]-nitrobenceno	($CDCl_3$): δ =0.93 (d, 4H);1.29 (m, 2H);1.37 (m, 2H);1.68 (m, 2H);2.10 (m, 2H);2.80 (m, 2H);2.97 (d, 2H);4.18 (m, 2H);7.25 (m, 1H);7.43 (t, 1H);7.77 (m, 1H);7.81 (dd,1H) ppm.	264,33 / 265	3-nitro-fenol / INT16
INT89	 3-(2-azepan-1-il-etoxi)-fenilamina	($CDCl_3$): δ =1.68 (m, 8H);2.81 (m, 4H);2.99 (m, 2H);3.65 (s, 2H);4.08 (m, 2H);6.29 (m,	234,34 / 235	INT90 / INT77

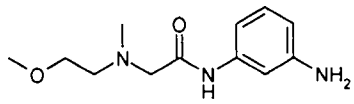
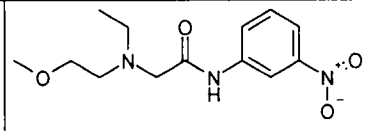
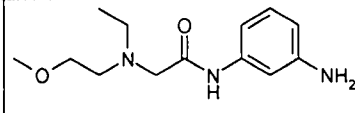
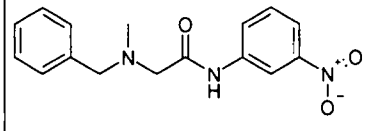
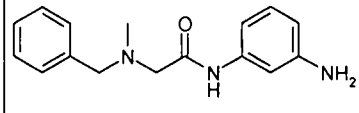
672

		3H);7.04 (t, 1H) ppm.		
INT90	 3-(2-azepan-1-il-etoxi)-nitrobenceno	(CDCl$_3$): δ =1.61 (m, 4H);1.72 (m, 4H);2.82 (m, 4H);3.03 (m, 2H);4.20 (m, 2H);7.28 (m, 1H);7.41 (m, 1H);7.75 (d, 1H);7.81 (d, 1H) ppm.	264,33 / 265	3-nitro-fenol / INT16
INT91	 3-(3-pirrolidin-1-il-propil)-fenilamina	(CDCl$_3$): δ =1.74-1.86 (m, 6H); 2.42-2.68 (m, 8H);3.54-3.70 (m, 2H);6.49-6.54 (m, 2H);6.60 (d, 1H);7.07 (t, 1H);ppm.		INT78 / INT79 + INT77
INT92	 3-(3-morfolin-4-il-propil)-fenilamina	(CDCl$_3$): δ =1.80 (q, 2H);2.47 (t, 2H);2.42-2.50 (m,		INT78 / INT79 +

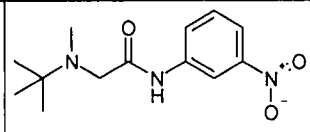
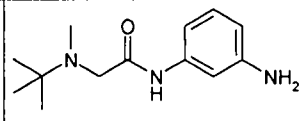
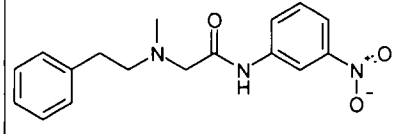
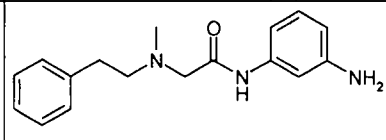
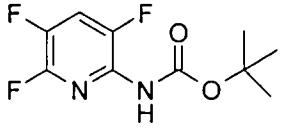
		4H);2.55 (t, 2H);3.45-3.78 (m, 2H);3.72 (q, 4H);6.50-6.54 (m, 2H);6.60 (d, 1H);7.07 (t, 1H);ppm.		INT77
INT93	 3-(3-piperidin-1-il-propil)-fenilamina	($CDCl_3$): δ =1.42 (m, 2H);1.55-1.64 (m, 4H);1.82 (q, 2H);2.30-2.44 (m, 6H);2.53 (t, 2H);3.52-3.68 (m, 2H);6.48-6.53 (m, 2H);6.60 (d, 1H);7.06 (t, 1H);ppm.		INT79 / INT77
INT94	 3-(3-tiomorfolin-4-il-propil)-fenilamina	($CDCl_3$): δ =1.75 (q, 2H);2.33 (t, 6H);2.47 (t, 2H);2.60-2.71 (m,		INT78 / INT79 + INT77

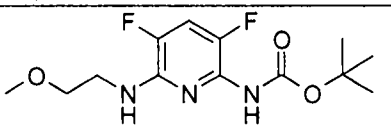
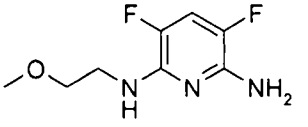
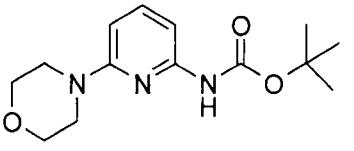
		8H);3.34-3.68 (m, 2H);6.43 (m, 2H);6.51 (d, 1H);7.00 (t, 1H);ppm.		
INT95	 3-[3-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-propil]-fenilamina	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3): δ =1.62 (q, 2H);1.81-1.97 (m, 4H);2.28 (t, 2H);2.36-2.45 (m, 6H);4.78-4.94 (s, 2H);6.26-6.37 (m, 3H);6.87 (t, 1H);ppm.		INT78 / INT79 + INT77
INT96	 2-dietilamino-N-(3-nitro-fenil)-acetamida		251,29 / 252	INT 13 / INT 14
INT97	 N-(3-amino-fenil)-2-		221,30 / 222	INT 17

	dietilamino-acetamida			
INT98	 2-(metil-propil-amino)-N-(3-nitro-fenil)-acetamida		251,29 / 252	INT 13 / INT 14
INT99	 N-(3-amino-fenil)-2-(metil-propil-amino)-acetamida		221,30 / 222	INT 17
INT100	 2-(isopropil-metil-amino)-N-(3-nitro-fenil)-acetamida		251,29 / 252	INT 13 / INT 14
INT101	 N-(3-amino-fenil)-2-(isopropil-metil-amino)-acetamida		221,30 / 222	INT 17
INT102	 2-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-N-(3-nitro-fenil)-		267,29 / 268	INT 13 / INT 14

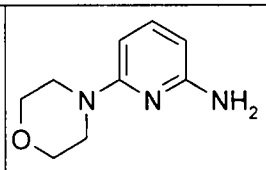
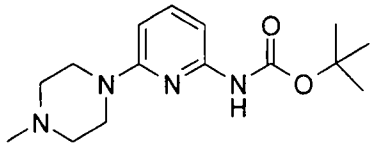
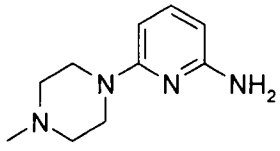
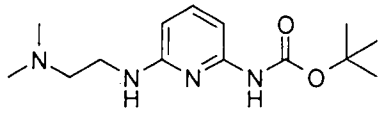
	acetamida			
INT103	 N-(3-amino-fenil)-2-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-acetamida		237,30 / 238	INT 17
INT104	 2-[Etil-(2-metoxi-etil)-amino]-N-(3-nitro-fenil)-acetamida		281,31 / 282	INT 13 / INT 14
INT105	 N-(3-amino-fenil)-2-[etil-(2-metoxi-etil)-amino]-acetamida		251,33 / 252	INT 17
INT106	 2-(bencil-metil-amino)-N-(3-nitro-fenil)-acetamida		299,33 / 300	INT 13 / INT 14
INT107			269,35 /	INT 17

677

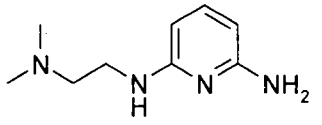
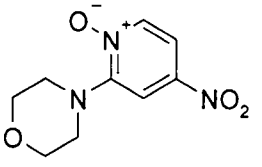
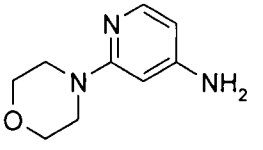
	N-(3-amino-fenil)-2-(bencil-metil-amino)-acetamida		267	
INT108	 2-(ter-butil-metil-amino)-N-(3-nitro-fenil)-acetamida		265,31 / 266	INT 13 / INT 14
INT109	 N-(3-amino-fenil)-2-(ter-butil-metil-amino)-acetamida		235,33 / 236	INT 17
INT110	 2-(metil-fenetil-amino)-N-(3-nitro-fenil)-acetamida		313,36 / 314	INT 13 / INT 14
INT111	 N-(3-amino-fenil)-2-(metil-fenetil-amino)-acetamida		283,38 / 284	INT 17
INT112			248.207 /	INT84 /

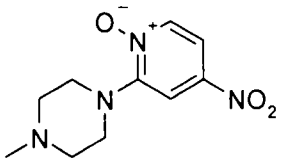
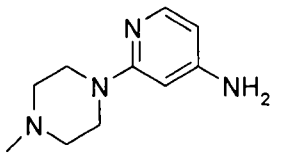
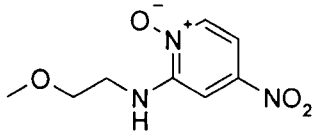
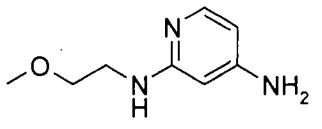
	ter-butil éster de ácido (3,5,6-trifluoro-piridin-2-il)-carbámico		249	INT81
INT113	 ter-butil éster de ácido [3,5-difluoro-6-(2-metoxi-etilamino)-piridin-2-il]-carbámico		303.311 / 304	INT112 / INT82
INT114	 3,5-difluoro-N-(2-metoxi-etil)-piridine-2,6-diamina		203.193 / 305	INT113 / INT83
INT115	 ter-butil éster de ácido (6-morfolin-4-il-piridin-2-il)-carbámico	($CDCl_3$): δ = 1,50(s,9H); 3,30(m,4H); 3,66(m,4H); 6,28(d,1H); 6,86(s,1H); 7,20(d,1H); 6,48(t,1H) ppm.	279.342 / 280	INT81 / INT82

674

INT116	 6-morfolin-4-il-piridin-2-ilamina	($CDCl_3$): δ = 3,40(m,4H); 3,74(m,4H); 4,20(s,2H); 5,90(d,1H); 6,00(d,1H); 7,22(t,1H); ppm.	179.223 / 180	INT115 / INT83
INT117	 ter-butil éster de ácido [6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-il]-carbámico	($CDCl_3$): δ = 1,56(s,9H); 2,58(s,3H); 2,50(m,4H); 3,50(m,4H); 3,50(m,4H); 6,26(d,1H); 6,90(s,1H); 7,16(d,1H); 7,48(t,1H); ppm.	292.384 / 293	INT81 / INT82
INT118	 6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamina	($CDCl_3$): δ = 2,88(s,3H); 3,60(m,4H); 3,74(m,4H); 5,92(d,1H); 6,20(d,1H); 7,54(t,1H); ppm.	192.266 / 193	INT117 / INT83
INT119		($CDCl_3$): δ = 1,46(s,9H); 2,42(s,6H);	280.373 /	INT81 /

680

	ter-butil éster de ácido [6-(2-dimetil-amino-etilamino)-pi-ridin-2-il]-carbámico	3,22(m,2H); 3,34(m,2H); 4,70(t,1H); 6,06(d,1H); 7,14(d,1H); 7,36(t,1H); ppm.	281	INT82
INT120	 N-(2-dimetilamino-etil)-piridine-2,6-diamina	(DMSO-d6): δ = 2,44(s,6H); 2,50(t,2H); 3,34(m,2H); 5,78(m,2H); 7,20(t,1H); ppm.	180.255 / 181	INT119 / INT83
INT121		($CDCl_3$): δ = 3,46(m,4H); 3,94(m,4H); 7,66(s,1H); 7,72(dd,1H); 8,20(d,1H); oom.	225.206 / 226	- / INT11
INT122	 2-morfolin-4-il-piridin-4-ilamina	($CDCl_3$): δ = 3,42(m,4H); 3,82(m,4H); 5,84(s,1H); 7,72(d,1H); 7,88(d,1H); ppm.	179.223 / 180	INT121 / INT12

INT123		($CDCl_3$): δ = 2,36(s,3H); 3,40(m,4H); 3,74(m,4H); 7,22(dd,1H); 7,30(s,1H); 8,34(d,1H); ppm.	238.248 / 239	- / INT11
INT124	 2-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-4-ilamina	($CDCl_3$): δ = 2,30(s,3H); 2,45(m,4H); 3,48(m,4H); 5,88(s,1H); 5,96(dd,1H); 7,84(d,1H); ppm.	192.266 / 193	INT123 / INT12
INT125		($CDCl_3$): δ = 3,42(s,3H); 3,64(m,2H); 3,72(m,2H); 7,14(s,1H); 7,46(dd,1H); 7,58(dd,1H); 7,26(d,1H); ppm.	213.195 / 214	- / INT11
INT126	 N*2*-(2-metoxi-etil)-piridine-2,4-diamina	(DMSO-d6): δ = 3,40(s,3H); 3,46(m,2H); 3,64(m,2H);	167.212 / 168	INT125 / INT12

682

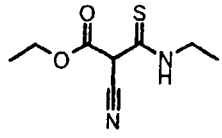
		5,44(s,1H); 5,60(s,2H); 5,80(dd,1H); 5,88(t,1H); 7,44(d,1H); ppm.		

683

2. Síntesis de los templados

Intermediario INTT1)

Éster etílico del ácido ciano-etiltiocarbamoil-acético

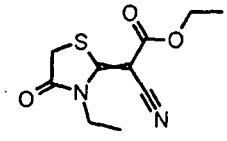


A una mezcla de 5 g éster etílico del ácido cianacético y 5 ml trietilamina se adicionan 4,25 ml etilisotiocianato a 25°C. A continuación se sigue agitando 6 horas a 50°C. Luego se concentra la mezcla de reacción al vacío. El residuo se toma con etanol y se vierte sobre 150 ml ácido clorhídrico 1 normal helado. Se sigue agitando 3 horas a 25°C y se separa el residuo por filtrado. El sólido obtenido se vuelve a lavar con agua. Se obtienen 7 g del producto.

Masa molar = 200.261; MS (ESI): [M+1]+ = 201.

Intermediario INTT2)

Éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-(3-etil-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-acético

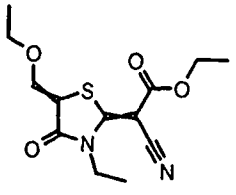


Se disuelven 7,82 g del compuesto descripto en el intermediario INTT1) en 100 ml tetrahidrofurano. Se adiciona lentamente una solución de 3,9 ml cloruro de bromoacetilo y se sigue agitando 8 horas a 25°C. Luego se vierte la mezcla de reacción sobre solución saturada de bicarbonato de sodio acuosa. Se sigue agitando 1 hora y 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 bruto obtenido se recristaliza con una mezcla de acetato de etilo/ diisopropiléster Se obtienen 7,7 g del producto.

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

Intermediario INTT3)

Éster etílico del ácido (E o Z)-ciano-(5-(E/Z)-etoximetilen-3-etil-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)acético



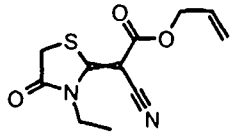
Se cuece una mezcla de 1,54 g de la sustancia descripta en intermediario INTT2), 2,5 ml trietilortoformiato y 3,5 ml anhídrido de ácido acético durante 8 horas al reflujo. A continuación se vierte la mezcla de reacción sobre agua helada. Se sigue agitando 3 horas y luego se filtra el residuo. El sólido obtenido se vuelve a lavar con agua. Se obtienen 1,28 g del producto.

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

685

Intermediario INTT4)

Éster alílico del ácido (E o Z)-ciano-(3-etil-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-acético



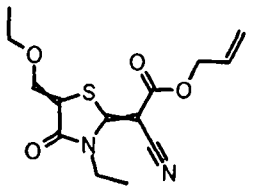
A una suspensión de 12,8 g hidruro de sodio (al 60%) en 200 ml dimetilformamida se adiciona a 0°C una solución de 37,6 ml éster alílico del ácido cianacético en 60 ml dimetilformamida. Se agita 10 minutos más a 0°C y se adiciona una solución de 28,0 ml etilisotiocianato en 60 ml dimetilformamida. A continuación se agita 2 horas a 25°C. Luego se adiciona a 0°C una solución de 32 ml cloruro de bromacetilo en 60 ml dimetilformamida y se agita 15 horas a 25°C A continuación se vierte la mezcla de reacción sobre solución saturada de bicarbonato de sodio. Se extrae con éster etílico del ácido acético, 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 bruto se purifica por cromatografía de columna de gel de sílice con una mezcla de hexano/acetato de etilo. Se obtienen 33,9 g del producto.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,23 (3H); 4,11 (2H); 4,71 (2H); 5,25 (1H); 5,37 (1H); 5,90-6,04 (1H) ppm.

Intermediario INTT5)

Éster alílico del ácido (E o Z)-ciano-(5-(E/Z)-etoximetilen-3-etil-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)acético

686

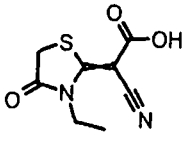


En forma análoga al intermediario INTT3) se obtienen a partir de 12,8 g del compuesto descripto en el intermediario INTT4), 20,9 ml trietilortoformiato y 29,4 ml anhídrido de ácido acético, 14,8 g del producto.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 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.

Intermediario INTT6)

Ácido ciano-[3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético



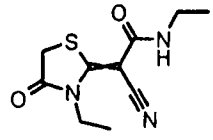
Se disuelven 5,04 g del compuesto descripto en el intermediario INTT4) en 300 ml tetrahidrofurano. Se adicionan 3,42 g de ácido 1,3-dimetilbarbitúrico y 1,17 g tetrakis-(trifenilfosfina)-paladio. Se agita 30 minutos a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se concentra en el evaporador rotativo hasta secar. El producto bruto obtenido se usa sin otra purificación.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, señales seleccionadas) δ= 1,21 (t, 3H); 3,89 (s, 2H); 4,10 (q, 2H); 13,24 (s,b, 1H) ppm.

687

Intermediario INTT7)

2-ciano-N-etil-2-[3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida

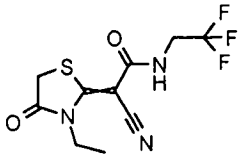
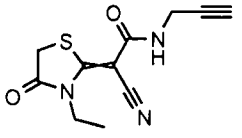
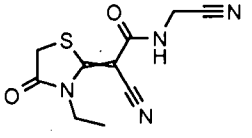


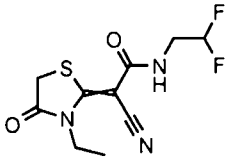
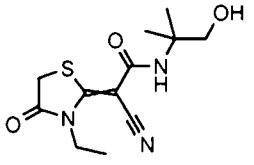
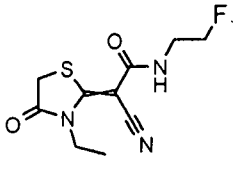
Se disuelven aprox. 4,15 g del compuesto descripto en el intermediario INTT6) (producto bruto, obtenido de 2,5 g del compuesto descripto en el intermediario INTT4) en 100 ml dimetilformamida. Se agregan 3,34 g bicarbonato de sodio, 6,0 ml de una solución de etilamina en tetrahidrofurano (c= 2,0 M) y 3,88 g TBTU. Se agita 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcla con agua y se extrae con éster etílico del ácido acético. La solución orgánica se lava con solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. Después de purificar por recristalización con etanol se obtienen 1,47 g del compuesto del título.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ=1,05 (t, 3H); 1,21 (t, 3H); 3,18 (pentuplete, 2H); 3,70 (s, 2H); 4,10 (q, 2H); 7,81 (t, 1H) ppm.

Los siguientes compuestos se preparan con procedimientos análogos a los descriptos más arriba.

Ejem-	Estructura y nombre	^{1}H-NMR	Peso	Educt

plo N°			mol.	o / Análogo de síntesis
INTT8	 2-ciano-2-[3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3): δ =1,22 (t, 3H);3,84 (s, 2H);3,95 (m, 2H);4,11 (q, 2H);8,33 (t, 1H) ppm.	293.27	INTT6 / INTT7
INTT9	 2-ciano-2-[3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-prop-2-inil-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3): δ =1,21 (t, 3H);3,07 (m, 1H);3,83 (s, 2H);3,90 (m, 2H);4,10 (q, 2H);8,22 (t, 1H) ppm.	249.29	INTT6 / INTT7
INTT10	 2-ciano-N-cianometil-2-	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3): δ =1,21 (t,	250.28	INTT6 / INTT7

	[3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida	3H);3,88 (s, 2H);4,10 (q, 2H);4,17 (d, 2H);8,47 (t, 1H) ppm.		
INTT11	 2-ciano-N-(2,2-difluoro-etil)-2-[3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3): δ =1.17 (t, 3H); 3.03 (m, 2H); 3.78 (s, 2H); 4.07 (q, 2H); 6.02 (m, 1H); 8.01 (m, 1H) ppm.	275.27 / 276	INTT6 / INTT7
INTT12	 2-ciano-2-[3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-acetamida	($CDCl_3$): δ = 1,32(t,3H); 1.36(s,6H); 3,60(s,2H); 3,68(m,2H); 4,24(q,2H); 6,30(s,1H); ppm.	283.35 / 284	INTT6 / INTT7
INTT13	 2-ciano-2-[3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-(2-fluoro-	($CDCl_3$): δ = 1,32(t,3H); 3,62(s,2H); 3,64(m,2H); 4,35(q,2H); 4,50(m,2H); 6,63(s,1H);	257.28 / 258	INTT6 / INTT7

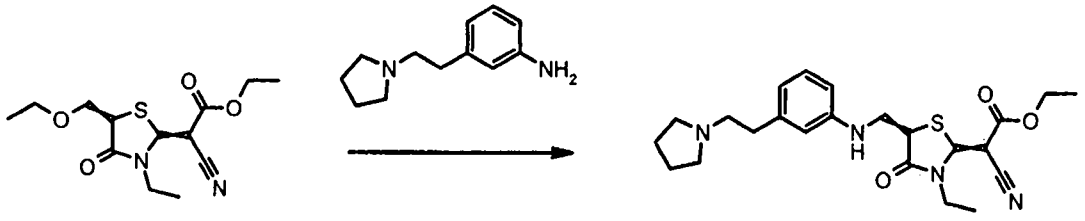
	etil)-acetamida	ppm.		

690

3. Síntesis de intermediarios de éster etílico y éster alílico

Intermediario INTE1

Éster etílico del ácido ciano-[3-etil-4-oxo-5-[1-[3-(2-pirrolidin-1-il-etil)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético



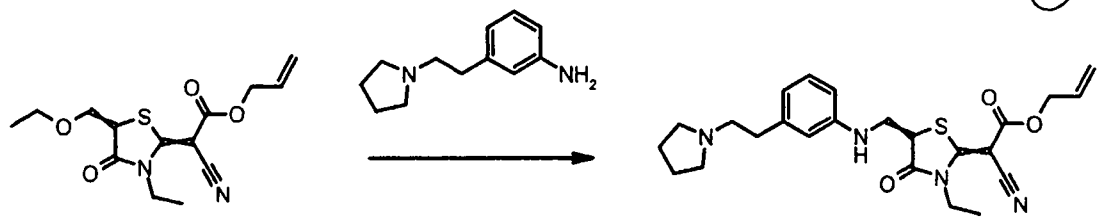
Se disuelven 740 mg del compuesto descripto en el intermediario INT3) en 50 ml etanol. Se adiciona 1,1 g del compuesto descripto en el intermediario INTT3) y se agita 5 horas al reflujo. El solvente se elimina por condensación en el evaporador rotativo. Después de purificar por cromatografía de gel de sílice se obtienen 540 mg del compuesto del título como mezcla de isómeros-5-(E/Z) dependiente del pH.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, isómero principal): δ = 1,38 (t, 3H); 1,42 (t, 3H); 1,83 (m, 4H); 2,60 (m, 4H); 2,72 (m, 2H); 2,86 (m, 2H); 4,31 (q, 2H); 4,43 (q, 2H); 6,87-6,97 (m, 2H); 7,00 (d, 1H); 7,29 (t, 1H); 7,62 (d, 1H); 10,56 (d, 1H) ppm.

Intermediario INTE2

Éster alílico del ácido ciano-[3-etil-4-oxo-5-[1-[3-(2-pirrolidin-1-il-etil)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-

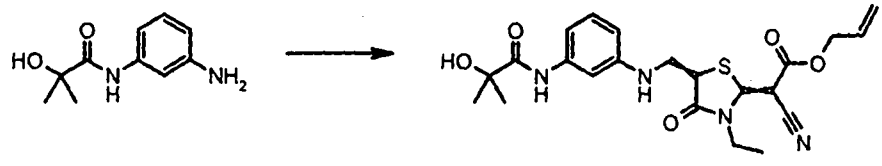
tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético



Se disuelven 1,35 g del compuesto descripto en el intermediario INT3) en 400 ml etanol. Se agregan 2,19 g del compuesto descripto en el intermediario INTT5) y se agita 4 horas al reflujo. El solvente se elimina por condensación en el evaporador rotativo. Después de purificar por cromatografía de gel de sílice se obtienen 2,2 g del compuesto del título como mezcla de isómeros-5-(E/Z) dependiente del pH. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, en presencia de K_2CO_3, isómero principal): δ = 1,24 (t, 3H); 1,69 (m, 4H); 2,50 (m, 4H); 2,66 (m, 2H); 2,76 (m, 2H); 4,25 (q, 2H); 4,71 (d, 2H); 5,26 (d, 1H); 5,38 (d, 1H); 5,90-6,08 (m, 1H); 6,96 (d, 1H); 7,12 (d, 1H); 7,22 (s, 1H); 7,26 (t, 1H); 8,22 (s, 1H); 10,53 (s,b, 1H) ppm.

Intermediario INTE3

Éster alílico del ácido ciano-[3-etil-5-[1-[3-(2-hidroxi-2-metil-propionilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético



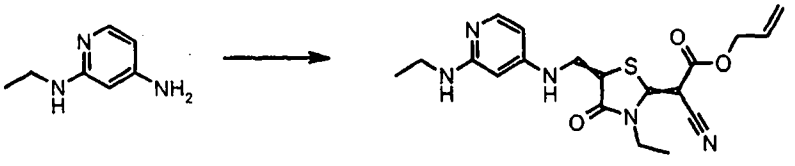
Se disuelve 1,26 g del compuesto descripto en el inter-

mediario INT6) en 400 ml etanol. Se agregan 2,0 g del compuesto descripto en el intermediario INTT5) y se agita 6 hs al reflujo. Después de enfriar se filtra la mezcla de reacción y el sólido obtenido se recristaliza con etanol. Se obtienen 1,4 g del compuesto del título como mezcla de isómeros-5-(E/Z) dependiente del pH. La solución obtenida en la filtración se concentra en el evaporador rotativo. Después de purificar por cromatografía de gel de sílice, el residuo da otro 1,1 g del compuesto del título como mezcla de isómeros-5-(E/Z) dependiente del pH.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, en presencia de K_2CO_3, isómero principal): δ = 1,28 (t, 3H); 1,38 (s, 6H); 4,26 (q, 2H); 4,72 (d, 2H); 5,27 (d, 1H); 5,39 (d, 1H); 5,76 (s, 1H); 5,90-6,08 (m, 1H); 6,99 (d, 1H); 7,27 (t, 1H); 7,46 (d, 1H); 7,89 (s, 1H); 8,16 (s, 1H); 9,67 (s, 1H); 10,63 (s, 1H) ppm.

Intermediario INTE4

Éster alílico del ácido ciano-[3-etil-5-[1-(2-etilamino-piridin-4-ilamino)-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético



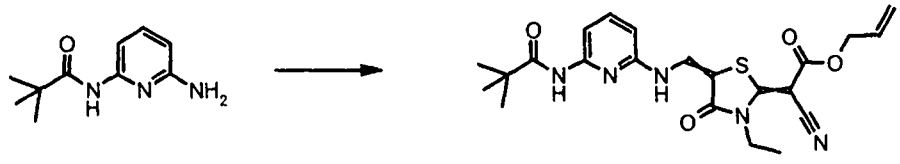
Se disuelve 0,94 g del compuesto descripto en el intermediario INT12) en 50 ml 1-propanol. Se agrega 1,85 g del compuesto descripto en el intermediario INTT5) y se agi-

ta 4 horas al reflujo. Después de enfriar se filtra la mezcla de reacción. Después de purificar por cromatografía de gel de sílice, el sólido obtenido da 1,48 g del compuesto del título como mezcla de isómeros-5-(E/Z) dependiente del pH.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, en presencia de K_2CO_3, isómero principal): δ = 1,13 (t, 3H); 1,26 (t, 3H); 3,24 (pentuplete, 2H); 4,25 (q, 2H); 4,72 (d, 1H); 5,28 (d, 1H); 5,39 (d, 1H); 5,90-6,07 (m, 1H); 6,25 (d, 1H); 6,44 (dd, 1H); 6,49 (t, 1H); 7,85 (d, 1H); 8,13 (s, 1H); 10,47 (s,1H) ppm.

Intermediario INTE5

Éster alílico del ácido ciano-[5-[1-[6-(2,2-dimetil-propionilamino)-piridin-2-ilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético

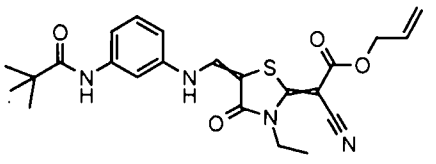


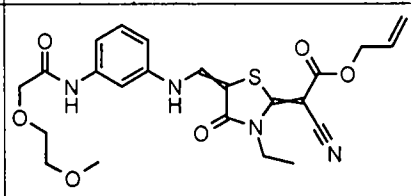
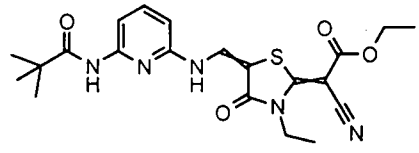
Se disuelven 1,35 g del compuesto descripto en el intermediario INT9) en 50 ml 1-propanol. Se adicionan 2,0 g del compuesto descripto en el intermediario INTT5) y se agita 3 horas al reflujo. Después de enfriar se filtra la mezcla de reacción y el sólido obtenido se recristaliza con etanol. Se obtienen 2,47 g del compuesto del título como mezcla de isómeros-5-(E/Z) dependiente del pH.

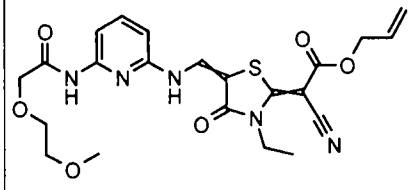
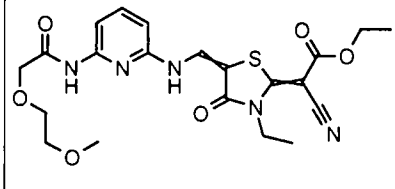
^{1}H-NMR (DMSO-d_6, en presencia de K_2CO_3, isómero principal): δ

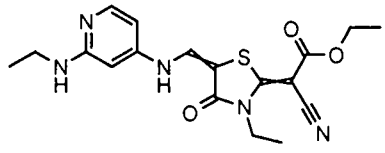
= 1,20-1,31 (m, 12H); 4,27 (q, 2H); 4,72 (d, 2H); 5,28 (d, 2H); 5,39 (d, 2H); 5,91-6,06 (m, 1H); 6,29 (d, 2H); 7,68-7,80 (m, 2H); 8,86 (s, 1H); 9,71 (s, 1H); 10,94 (s, 1H) ppm.

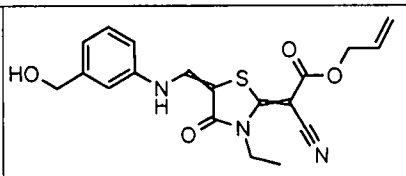
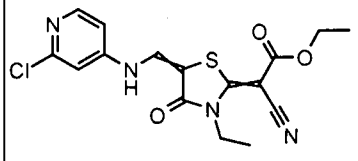
Los siguientes compuestos se preparan con procedimientos análogos a los descriptos más arriba.

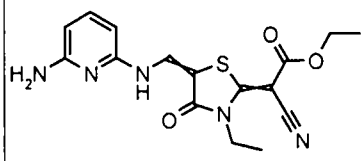
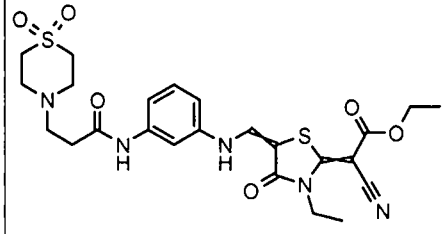
Ejemplo N°	Estructura y nombre	^{1}H-NMR	Peso mol. / MS (ESI) $[M+1]^+$	Educto / Análogo de síntesis
INTE6	 alil éster de ácido ciano-[5-[1-[3-(2,2-dimetil-propionilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1,19-1,32 (m, 12H); 4,27 (q, 2H); 4,72 (d, 2H); 5,27 (m, 1H); 5,39 (m, 1H); 5,91-6,07 (m, 1H); 6,99 (d, 1H); 7,28 (t, 1H); 7,39 (d, 1H); 7,78 (s, 1H); 8,13 (d, 1H); 9,28 (s, 1H); 10,67 (d, 1H)	454.55 / 455	INTT5 / INTE2

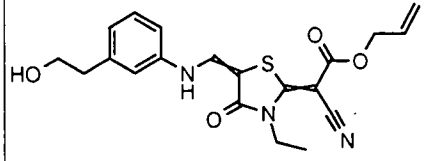
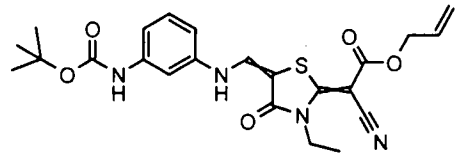
		ppm.		
INTE7	 etil éster de ácido ciano-[3-etil-5-[1-{3-[2-(2-metoxi-etoxi)-acetil-amino]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tia-zolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1,25 (t, 3H);3,30 (s, 3H);3,55 (m, 2H);3,68 (m, 2H);4,10 (s, 2H);4,26 (q, 2H);4,72 (d, 2H);5,77 (d, 1H);5,89 (d, 1H);5,90-6,07 (m, 1H);7,03 (m, 1H);7,24-7,36 (m, 2H);7,78 (s, 1H);8,15 (s, 1H);9,72 (s, 1H);10,69 (s, 1H) ppm.	486.55 / 487	INTT5 / INTE2
INTE8	 etil éster de ácido ciano-[5-[1-[6-(2,2-dimetil-propionilamino)-	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1,18-1,32 (m, 15H);4,16-4,31 (m, 4H);	443.53 / 444	INTT3 / INTE1

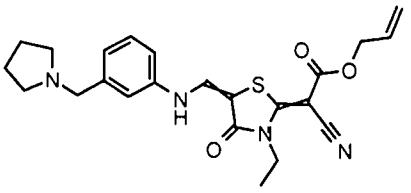
	piridin-2-ilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético	6,80 (d, 1H); 7,68-7,79 (m, 2H);8,86 (s, 1H);9,70 (s, 1H);10,92 (s, 1H) ppm.		
INTE9	 etil éster de ácido ciano-[3-etil-5-[1-{6-[2-(2-metoxi-etoxi)-acetilamino]-piridin-2-ilamino}-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1,26 (t, 3H);3,33 (s, 3H);3,52 (m, 2H);3,70 (m, 2H);4,26 (q, 2H);4,71 (d, 1H);5,27 (d, 1H);5,39 (d, 1H);5,92-6,07 (m, 1H);6,80 (d, 1H);7,70-7,83 (m, 2H); 8,80 (s, 1H); 9,97 (s, 1H); 11,01 (s, 1H) ppm.	487.53 / 488	INTT5 / INTE2
INTE10	 etil éster de ácido	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal):	475.52 / 476	INTT3 / INTE1

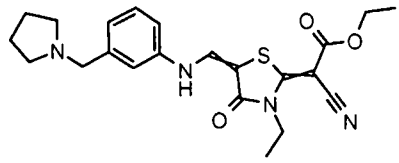
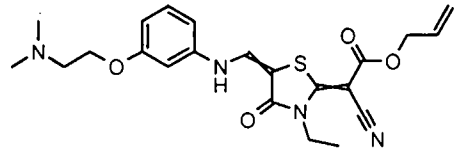
	ciano-[3-etil-5-[1-{6-[2-(2-metoxi-etoxi)-acetilamino]-piridin-2-ilamino}-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético	δ =1,20-1,32 (m, 6H);3,32 (s, 3H);3,53 (m, 2H);3,70 (m, 2H);4,25 (s, 2H);4,20-4,31 (m, 4H); 6,82 (d, 1H); 7,71-8,84 (m, 2H);8,74 (s, 1H);10,00 (s, 1H);10,98 (s, 1H) ppm.		
INTE11	 etil éster de ácido ciano-[3-etil-5-[1-(2-etilamino-piridin-4-ilamino)-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1,12 (t, 3H);1,19-1,32 (m, 6H);3,23 (m, 2H);4,15-4,31 (m, 4H); 6,25 (d, 1H); 6,44 (dd, 1H); 6,49 (t, 1H); 7,35 (d, 1H); 8,11 (s, 1H); 10,46 (s, 1H) ppm.	387.46 / 388	INTT3 / INTE1

INTE12	 etil éster de ácido ciano-[3-etil-5-[1-(3-hidroximetil-fenilamino)-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1,15 (t, 3H);4,26 (q, 2H);4,51 (d, 2H);4,72 (d, 2H);5,21-5,32 (m, 2H);5,39 (d, 1H);5,90-6,08 (m, 1H); 7,04 (d, 1H); 7,18 (d, 1H); 7,25-7,38 (m, 2H);8,21 (s, 1H);10,60 (s, 1H) ppm.	385.44 / 386	INTT5 / INTE2
INTE13	 etil éster de ácido [5-[1-(2-cloro-piridin-4-ilamino)-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-ciano-acético	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1,19-1,32 (m, 6H);4,19-4,31 (m, 4H); 7,30 (d, 1H); 7,44 (s, 1H); 8,21 (d, 1H); 8,32 (d, 1H); 10,67 (s, 1H)	378.84 / 379	INTT3 / INTE1

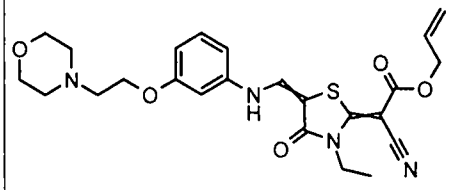
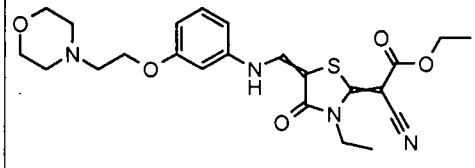
		ppm.		
INTE14	 etil éster de ácido [5-[1-(6-amino-piridin-2-ilamino)-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-ciano-acético	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1,18-1,31 (m, 6H);4,15-4,31 (m, 4H); 6,09-6,25 (m, 4H);7,33 (t, 1H);8,77 (s, 1H);10,73 (s, 1H) ppm.	359.41 / 360	INTT3 / INTE1
INTE15	 etil éster de ácido ciano-[5-[1-{3-[3-(1,1-dioxo-1lambda*6*-tiomorfolin-4-il)-propionilamino]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1,16-1,33 (m, 6H);2,48 (m, 2H);2,86 (m, 2H);2,93 (m, 4H);3,08 (m, 4H);4,13-4,30 (m, 4H); 7,00 (d, 1H); 7,19 (d, 1H); 7,28 (t, 1H); 7,73 (s, 1H); 8,10 (s, 1H); 10,40 (s, 1H);	547.65 / 548	INTT3 / INTE1

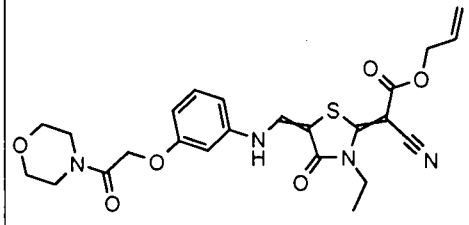
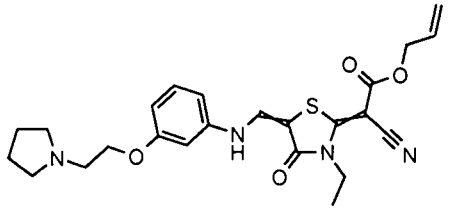
		10,64 (s, 1H) ppm.		
INTE16	 etil éster de ácido ciano-[3-etil-5-[1-[3-(2-hidroxi-etil)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1,25 (t, 3H);2,72 (t, 2H);3,61 (q, 2H);4,24 (q, 2H);4,65 (t, 1H);4,70 (d, 2H);5,27 (d, 1H);5,39 (d, 1H);5,91-6,08 (m, 1H);6,94 (d, 1H); 7,11 (d, 1H); 7,18 (s, 1H); 7,24 (t, 1H); 8,23 (s, 1H); 10,55 (s, 1H) ppm.	399.47 / 400	INTT5 / INTE2
INTE17	 etil éster de ácido [5-[1-(3-ter-butoxicarbonilamino-	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1,07 (t, 3H);1,26 (t, 3H);4,25 (q,	470.55 / 471	INTT5 / INTE2

	fenilamino)-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-ciano-acético	2H);4,71 (d, 2H);5,28 (d, 1H);5,39 (d, 1H);5,91-6,08 (m, 1H);6,92 (d, 1H);7,09 (d, 1H);7,21 (t, 1H);7,60 (s, 1H);8,11 (s, 1H);9,48 (s, 1H);10,67 (s, 1H) ppm.		
INTE18	 etil éster de ácido ciano-[3-etil-4-oxo-5-[1-(3-pirrolidin-1-ilmetil-fenilamino)-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético	^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) (picos seleccionados) δ = 1.38 (m, 3H); 1.75 (m, 4H); 2.48 (m, 4H); 3.59 (s, 2H); 4.41 (m, 2H); 4.72 (m, 2H); 5.23 (dd, 1H); 5.39 (dd, 1H); 5.97 (m, 1H); 6.97 (dd, 1H); 7.11 (m, 2H); 7.30 (m, 1H); 7.68 (s, 1H); 10.52 (s, 1H).	PM: 438.55 MS (ESI) $[M+1]^+$: 439	INTT5 / INTE2

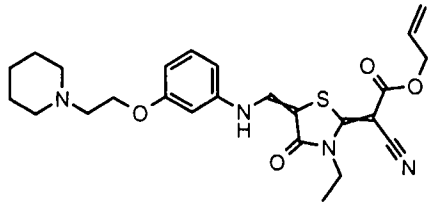
INTE19	 etil éster de ácido ciano-[3-etil-4-oxo-5-[1-(3-pirrolidin-1-ilmetil-fenilamino)-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético	^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) (picos seleccionados) δ = 1.38 (m, 6H); 1.80 (m, 4H); 2.51 (m, 4H); 3.62 (s, 2H); 4.33 (m, 3H); 4.46 (m, 2H); 6.98 (dd, 1H); 7.10 (m, 2H); 7.30 (m, 1H); 7.68 (d, 1H); 10.58 (d, 1H).	PM: 426.54 MS (ESI) [M+1]$^+$: 427	INTT3 / INTE1
INTE20	 etil éster de ácido ciano-[5-[1-[3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético	^{1}H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (picos seleccionados) δ = 1.29 (m, 3H); 2.22 (s, 6H); 2.63 (m, 2H); 4.08 (m, 2H); 4.27 (m, 2H); 4.71 (d, 2H); 5.28 (dd, 1H); 5.39 (dd, 1H); 6.00 (m, 1H); 6.67 (dd, 1H); 6.91 (m, 1H); 7.24 (m,	PM: 442.54 MS (ESI) [M+1]$^+$: 443	INTT5 / INTE2

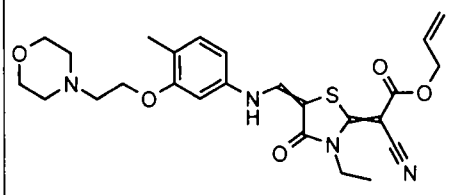
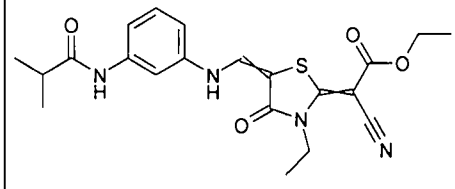
702

		1H); 8.22 (s, 1H); 10.48 (s, 1H).		
INTE21	 etil éster de ácido ciano-[3-etil-5-[1-[3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético	^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) (picos seleccionados) δ =1.21 (m, 3H); 2.67 (m, 2H); 3.58 (m, 4H); 4.09 (m, 2H); 4.21 (m, 2H); 4.70 (d, 2H); 5.28 (dd, 1H); 5.40 (dd, 1H); 6.00 (m, 1H); 6.65 (dd, 1H); 6.86 (m, 2H); 7.21 (m, 1H); 8.16 (s, 1H); 10.39 (s, 1H).	PM: 484.57 MS (ESI) [M+1]$^+$: 485	INTT5 / INTE2
INTE22	 etil éster de ácido ciano-[3-etil-5-[1-[3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-	^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) (picos seleccionados) δ = 1.36 (m, 6H); 2.59 (m, 4H); 2.81 (m, 2H); 3.73 (m, 4H); 4.11 (m, 2H); 4.30 (m,	PM: 472.56 MS (ESI) [M+1]$^+$: 473	INTT3 / INTE1

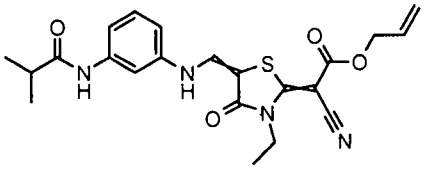
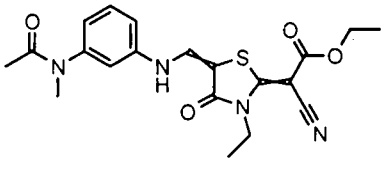
	(2-(E o Z))-iliden]-acético	2H); 4.42 (m, 2H); 6.65 (m, 3H); 7.23 (m, 1H); 7.58 (d, 1H); 10.50 (d, 1H).		
INTE23	 etil éster de ácido ciano-[3-etil-5-[1-[3-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etoxi)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético	^{1}H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (picos seleccionados) δ = 1.29 (m, 3H); 3.36 (s, 2H); 3.62 (m, 4H); 4.28 (m, 2H); 4.71 (d, 2H); 4.87 (m, 2H); 5.29 (dd, 1H); 5.40 (dd, 1H); 6.01 (m, 1H); 6.68 (dd, 1H); 6.92 (m, 2H); 7.28 (m, 1H); 8.20 (d, 1H); 10.49 (d, 1H).	PM: 498.56 MS (ESI) [M+1]$^+$: 499	INTT5 / INTE2
INTE24	 etil éster de ácido ciano-[3-etil-4-oxo-5-[1-	^{1}H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (picos seleccionados) δ = 1.23 (m, 3H); 1.69 (m, 4H); 2.80 (m,	PM: 468.58 MS (ESI) [M+1]	INTT5 / INTE2

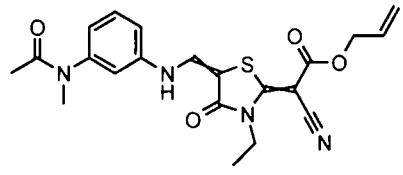
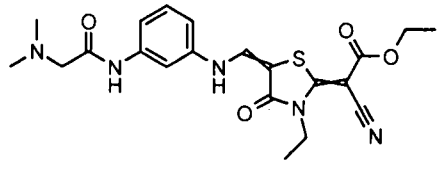
709

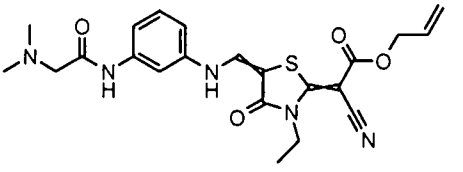
	[3-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético	2H); 4.08 (m, 2H); 4.26 (m, 2H); 4.71 (d, 2H); 5.28 (dd, 1H); 5.40 (dd, 1H); 6.00 (m, 1H); 6.68 (dd, 1H); 6.90 (m, 2H); 7.27 (m, 1H); 8.27 (s, 1H); 10.48 (s, 1H).	$^{+}$: 469	
INTE25	 etil éster de ácido ciano-[3-etil-4-oxo-5-[1-[3-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético	^{1}H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (picos seleccionados) δ = 1.25 (m, 3H); 1.39 (m, 2H); 1.49 (m, 4H); 2.63 (m, 2H); 4.10 (m, 2H); 4.25 (m, 2H); 4.72 (d, 2H); 5.28 (dd, 1H); 5.39 (dd, 1H); 5.98 (m, 1H); 6.65 (dd, 1H); 6.90 (m, 2H); 7.25 (m, 1H); 8.27 (s, 1H); 10.43 (s,	PM: 482.60 MS (ESI) [M+1]$^{+}$: 483	INTT5 / INTE2

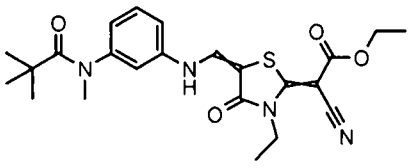
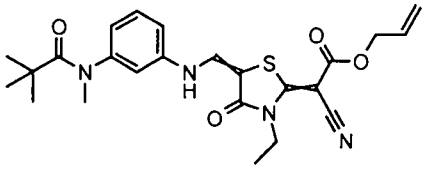
		1H).		
INTE26	 etil éster de ácido ciano-[3-etil-5-[1-[4-metil-3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético	^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) (picos seleccionados) δ = 1.40 (m, 3H); 2.19 (s, 3H); 2.68 (m, 4H); 2.89 (m, 2H); 3.75 (m, 4H); 4.13 (m, 2H); 4.42 (m, 2H); 4.73 (m, 2H); 5.28 (dd, 1H); 5.41 (dd, 1H); 5.99 (m, 1H); 6.55 (m, 2H); 7.11 (m, 2H); 8.10 (d, 1H).	PM: 498.61 MS (ESI) [M+1]$^+$: 499	INTT5 / INTE2
INTE27	 etil éster de ácido ciano-{3-etil-5-[1-(3-isobutiril-amino-fenilamino)-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.10 (d, 6H);1.21-1.28 (m, 6H);2.58 (m, 1H);4.19-4.25 (m, 4H); 6.93 (d, 1H); 7.17-7.25 (m,	428,51 / 429	INTT3 / INTE1

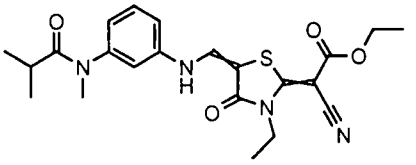
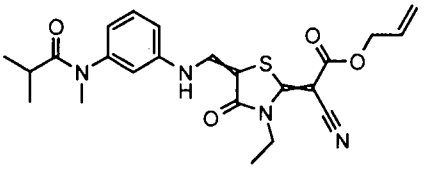
706

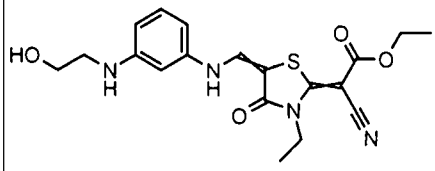
	iliden}-acético	2H);7.72 (s, 1H);8.06 (1H); 9.87 (s, 1H); 10.58 (1H) ppm.		
INTE28	 etil éster de ácido ciano-{3-etil-5-[1-(3-isobutiril-amino-fenilamino)-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden}-acético	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.10 (d, 6H);1.24 (t, 3H);2.58 (m, 1H);4.23 (q, 2H);4.27 (d, 2H);5.23-5.26 (m,1H);5.34-5.39 (m, 1H); 5.92-6.01 (m, 1H);6.95 (d, 1H);7.19-7.26 (m, 2H);7.74 (s,1H);8.09 (1H);9.88 (s, 1H);10.62(1H) ppm.	440,53 / 441	INTT5 / INTE2
INTE29	 etil éster de ácido {5-[1-[3-(Acetil-metil-	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.21-1.27 (2t, 6H);1.80	414,49 / 415	INTT3 / INTE1

	amino)-fenil-amino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden}-cianoacético	(3H);3.15 (3H); 4.19-4.25 (m, 4H);7.01 (d, 1H);7.24-7.26 (m, 1H);7.35-7.39 (m, 2H); 8.25 (d, 1H); 10.51 (1H) ppm.		
INTE30	 etil éster de ácido {5-[1-[3-(acetil-metil-amino)-fenil-amino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden}-ciano-acético	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.24 (t, 3H);1.80 (3H); 3.15 (3H);4.24 (q, 2H);4.69-4.71 (m, 2H); 5.24-5.27 (m, 1H);5.34-5.39 (m, 1H);5.92-6.02 (m, 1H); 7.02 (d, 1H); 7.25-7.27 (m, 1H);7.36-7.40 (m, 2H);8.27 (1H);10.51 (1H) ppm.	426,50 / 427	INTT5 / INTE2
INTE31		(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero	443,53 / 444	INTT3 / INTE1

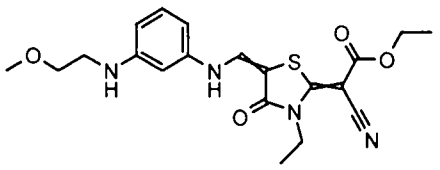
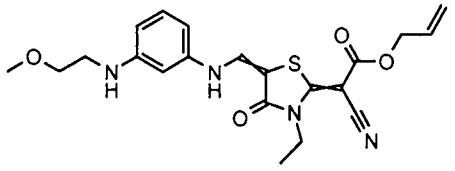
	etil éster de ácido ciano-{5-[1-[3-(2-dimetilamino-acetil-amino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden}-acético	principal): δ =1.24 (t, 3H);1.26 (t, 3H);2.28 (s, 6H);3.07 (s, 2H);4.18-4.25 (m, 4H);6.94-6.97 (m, 1H); 7.23 (t, 1H); 7.29-7.32 (m, 1H);7.77 (1H); 8.09 (s, 1H); 9.76 (s, 1H); 10.58 (1H) ppm.		
INTE32	 etil éster de ácido ciano-{5-[1-[3-(2-dimetilamino-acetil-amino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden}-acético	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.24 (t, 3H);2.28 (s, 6H);3.08 (s, 2H);4.24 (q, 2H);4.69-4.71 (m, 2H);5.23-5.27 (2q, 2H); 5.92-6.02 (m, 1H);6.96-6.99 (m, 1H);7.24 (t, 1H);7.30-7.33 (m, 1H);	455,54 / 456	INTT5 / INTE2

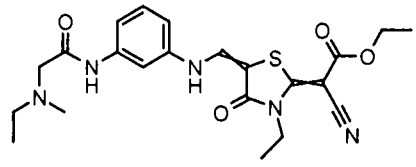
		7.79 (1H);8.12 (s, 1H);9.78 (s, 1H);10.62 (1H) ppm.		
INTE33	 etil éster de ácido ciano-[5-[1-{3-[(2,2-dimetil-propionil)-metil-amino]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.00 (s, 9H);1.24 (t, 3H);1.26 (t, 3H);3.10 (s, 3H);4.19-4.26 (m, 4H);6.99-7.01 (m, 1H); 7.28-7.39 (m, 3H);8.23 (s, 1H);10.49 (s, 1H) ppm.	456,57 / 457	INTT3 / INTE1
INTE34	 etil éster de ácido ciano-[5-[1-{3-[(2,2-dimetil-propionil)-metil-amino]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.00 (s, 9H);1.25 (t, 3H);3.10 (s, 3H);4.23 (q, 2H);4.68-4.70 (m, 2H);5.22-5.26 (m, 1H);	468,58 / 467	INTT5 / INTE2

	Z))-iliden]-acético	5.33-5.39 (m, 1H);5.91-6.00 (m, 1H);6.98-7.00 (m, 1H); 7.28-7.38 (m, 3H);8.23 (1H); 10.49 (1H) ppm.		
INTE35	 etil éster de ácido ciano-{3-etil-5-[1-[3-(isobutiril-metil-amino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden}-acético	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =0.93 (d, 6H);1.22-1.28 (m,6H);2.47 (m, 1H);3.14 (s, 3H);4.20-4.26 (m, 4H);7.00-7.02 (m, 1H); 7.29-7.42 (m, 3H);8.25 (s, 1H);10.51 (s, 1H) ppm.	442,54 / 443	INTT3 / INTE1
INTE36	 etil éster de ácido ciano-{3-etil-5-[1-[3-(isobutiril-metil-amino)-fenilamino]-met-(E/Z)-	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =0.93 (d, 6H);1.25 (t, 3H);2.47 (m, 1H);3.14 (s,	454,55 / 455	INTT5 / INTE2

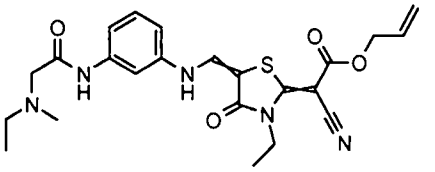
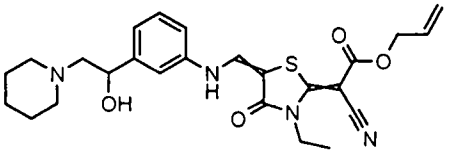
	iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden}-acético	3H);4.25 (q, 2H);4.71 (d, 2H);5.24-5.27 (m, 1H);5.35-5.40 (m, 1H); 5.93-6.02 (m, 1H);7.02 (d, 1H); 7.29-7.43 (m, 3H);8.27 (s, 1H);10.54 (s, 1H) ppm.		
INTE37	 etil éster de ácido ciano-{3-etil-5-[1-[3-(2-hidroxi-etil-amino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden}-acético	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.21-1.28 (m, 6H);3.09 (q, 2H);3.54 (q, 2H);4.19-4.26 (m, 4H); 4.70 (t, 1H); 5.75 (t, 1H); 6.32-6.35 (m, 1H);6.43-6.49 (m,2H);7.02 (t,1H);8.10 (1H);10.39 (H) ppm.	402,48 / 403	INTT3 / INTE1

712

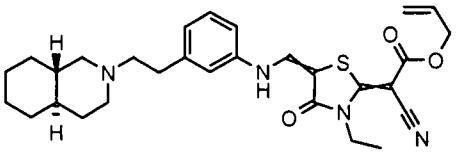
INTE38	 etil éster de ácido ciano-{3-etil-5-[1-[3-(2-metoxi-etilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden}-acético	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.21-1.28 (m, 6H);3.19 (q, 2H);3.28 (s, 3H);3.48 (t, 2H);4.19-4.26 (m, 4H); 5.80 (t, 1H); 6.33-6.36 (dd, 1H);6.44-6.49 (dd, 1H);6.51 (m, 1H);7.02 (t, 1H);8.09-8.11 (m, 1H);10.39 (1H) ppm.	416,50 / 417	INTT3 / INTE2
INTE39	 etil éster de ácido ciano-{3-etil-5-[1-[3-(2-metoxi-etilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden}-	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.24 (t, 3H);3.19 (q, 2H); 3.28 (s, 3H); 3.47 (t, 2H); 4.23 (q,2H);4.68-4.70 (m, 2H);	428,51 / 429	INTT5 / INTE2

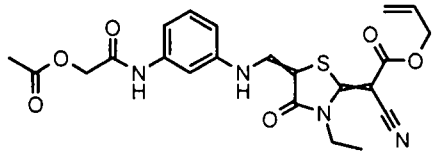
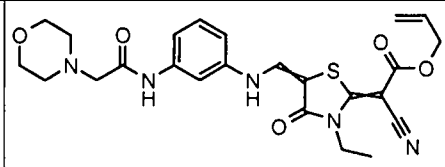
	acético	5.23-5.26 (m, 1H);5.34-5.39 (m, 1H);5.80 (t,1H);5.92-6.01 (m, 1H); 6.32-6.35 (dd , 1H);6.43-6.45 (dd, 1H);6.49-6.51 (m, 1H); 7.01 (t, 1H); 8.10 (1H); 10.39 (1H) ppm.		
INTE40	 etil éster de ácido ciano-[3-etil-5-[1-{3-[2-(etil-metil-amino)-acetilamino]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.04 (t, 3H);1.22-1.28 (m, 6H);2.28 (s, 3H);3.12 (s, 3H);4.20-4.26 (m, 4H);6.97-6.99 (m, 1H);7.24-7.34 (m, 2H);7.78 (s, 1H);8.13 (s, 1H);8.73 (s, 1H);10.61 (s, 1H) ppm.	457,56 / 458	INTT3 / INTE1

714

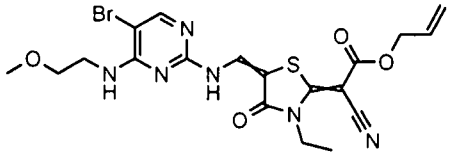
INTE41	 etil éster de ácido ciano-[3-etil-5-[1-{3-[2-(etil-metil-amino)-acetilamino]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.04 (t, 3H);1.24 (t, 3H);2.28 (s, 3H);3.12 (s, 3H);4.24 (q, 2H);4.69-4.71 (m, 2H);5.24-5.27 (m, 1H); 5.35-5.40 (m, 1H);5.92-6.02 (m, 1H);6.97-6.99 (m, 1H); 7.23-7.33 (m, 2H);7.78 (1H); 8.13 (1H);9.73 (s, 1H);10.62 (s, 1H) ppm.	469,57 / 470	INTT5 / INTE2
INTE42	 etil éster de ácido ciano-[3-etil-5-[1-[3-(1-hidroxi-2-piperidin-1-il-etil)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.20 (t, 3H);1.26-1.54 (m, 6H);2.22-2.44 (m, 6H); 4.21 (q, 2H);		INTT4 + INT54 / 5

75

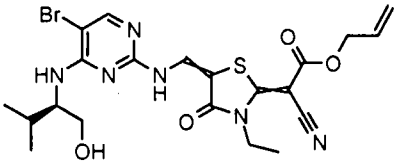
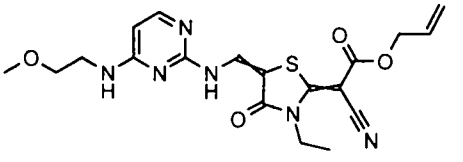
	tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético	4.58-4.74 (m, 3H);4.92 (s,b, 1H);5.22 (d, 1H); 5.33 (d, 1H);5.84-6.04 (m, 1H);6.91-7.11 (m, 2H); 7.13-7.33 (m, 2H);8.20 (s, 1H);10.56 (s,b, 1H)ppm.		
INTE43	 etil éster de ácido ciano-[3-etil-5-[1-{3-[(4aR,8aS)-2-(octahidro-isoquinolin-2-il)-etil]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =0.72-1.28 (m, 10H);1.40-1.69 (m, 6H); 1.90 (t, 1H); 2.37-2.50 (m, 2H);2.62-2.72 (m, 2H);2.76 (d, 2H);2.90 (d, 2H);4.21 (q, 2H);4.67 (d, 2H);5.22 (d, 1H);5.34 (d, 1H);5.88-6.01 (m, 1H); 6.91 (d, 1H);		INTT5 + INT57 / INTE2

		7.08 (d, 1H); 7.15-7.26 (m, 2H);8.19 (s, 1H);10.49 (s,b, 1H)ppm.		
INTE44	 etil éster de ácido [5-[1-[3-(2-acetoxi-acetilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-ciano-acético	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.20 (t, 3H);2.09 (s, 3H);4.21 (q, 2H);4.56-4.73 (m, 4H);5.16-5.44 (dd, 1H); 5.83-6.06 (m, 1H);6.98 (d, 1H);7.16 (d, 1H);7.25 (t, 1H);7.64 (s, 1H);8.09 (s, 1H);10.11 (s, 1H);10.63 (s, 1H)ppm.		INTT5 + INT27 / INTE2
INTE45	 etil éster de ácido ciano-[3-etil-5-[1-[3-(2-	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.21 (t, 3H);2.41-2.58		INTT5 + INT24 / INTE2

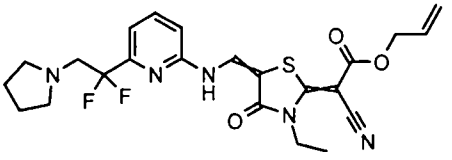
917

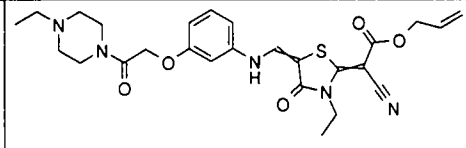
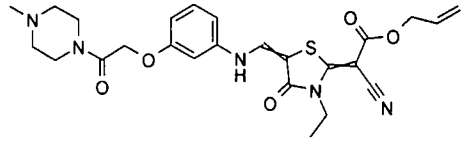
	morfolin-4-il-acetilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético	(m, 4H);3.10 (s, 2H);3.55-3.68 (m, 4H); 4.22 (q, 2H); 4.68 (d, 2H); 5.22 (dd, 1H); 5.35 (dd, 1H); 5.88-6.05 (m, 1H);6.91-7.02 (m, 1H);7.20-7.34 (m, 2H); 7.71 (s, 1H); 8.12 (s, 1H); 9.78 (s, 1H); 10.61 (s,b, 1H) ppm.		
INTE46	 etil éster de ácido [5-[1-[5-bromo-4-(2-metoxi-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-ciano-acético	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.20 (t, 3H);3.25 (s, 3H);3.42-3.65 (m, 4H);4.20 (q, 2H);4.69 (d, 2H);5.22 (d, 1H);5.34 (d, 1H);5.87-6.03 (m, 1H); 7.29 (t, 1H);		INTT5 + INT64 / INTE2

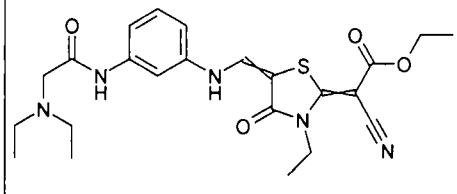
718

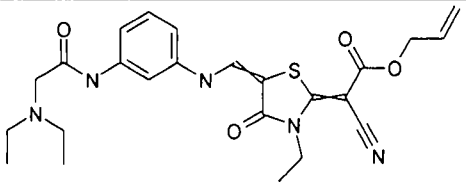
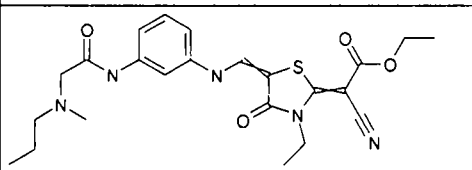
		8.13 (s, 1H); 8.57 (s, 1H); 11.18 (s, 1H) ppm.		
INTE47	 etil éster de ácido [5-[1-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-2-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-ciano-acético	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =0.84 (d, 3H);0.90 (d, 3H);1.20 (t, 3H);1.89-2.01 (m, 1H); 3.49-3.63 (m, 2H);4.01 (m, 1H);4.20 (q, 2H);4.68 (d, 2H);4.72 (t, 1H);5.22 (d, 1H);5.34 (d, 1H);5.88-6.01 (m, 1H);6.40 (s,b, 1H); 8.11 (s, 1H); 8.69 (s,b, 1H); 11.13 (s, 1H) ppm.		INTT5 + INT67 / INTE4
INTE48		(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero		INTT5 + INT65

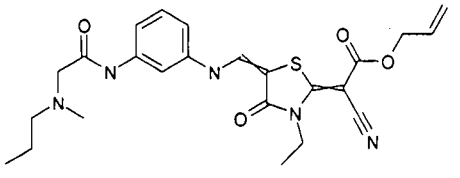
719

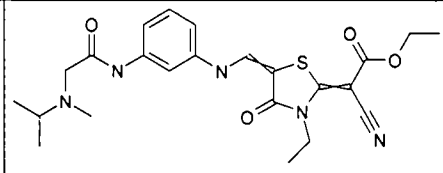
	etil éster de ácido ciano-[3-etil-5-[1-[4-(2-metoxi-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético	principal): δ =1.20 (t, 3H);3.26 (s, 3H);3.48 (b, 4H);4.20 (q, 2H);4.69 (d, 2H);5.22 (d, 1H);5.33 (d, 1H);5.87-6.03 (m, 1H);6.19 (d, 1H);7.70 (s,b, 1H);7.81 (s,b, 1H);8.69 (s, 1H);11.08 (s,b, 1H)ppm.		/ INTE4
INTE49	 etil éster de ácido ciano-[5-[1-[6-(1,1-difluoro-2-pirrolidin-1-il-etil)-piridin-2-ilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.22 (t, 3H);1.57 (b, 4H);2.50 (b, 4H);3.18-3.36 (m, 2H);4.21 (q, 2H);4.69 (d, 2H);5.23 (m, 1H);5.35 (m, 1H);5.84-6.06 (m, 1H); 7.16 (d, 1H);		INTT5 + INT75 / INTE4

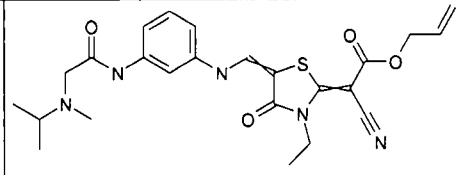
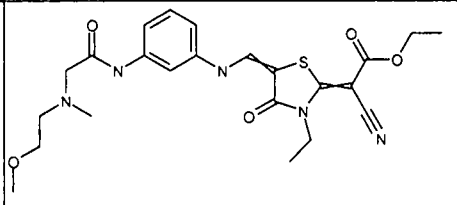
		7.32 (d, 1H); 7.87 (t, 1H); 8.67 (s, 1H); 11.11 (s, 1H) ppm.		
INTE50	 etil éster de ácido ciano-[3-etil-5-[1-{3-[2-(4-etil-piperazin-1-il)-2-oxo-etoxi]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =0.99 (t, 3H); 1.20 (t, 3H); 2.32 (m, 6H); 3.41 (m, 4H); 4.23 (m, 2H); 4.69 (m, 2H); 4.82 (s, 2H); 5.21 (d, 1H); 5.32 (d, 1H); 5.97 (m, 1H); 6.62 (dd, 1H); 6.86 (s, 1H); 6.89 (d, 1H); 7.21 (t, 1H); 8.18 (s, 1H); 10.47 (s, 1H) ppm.	525,63 / 526	INTE76 / INTE77
INTE51	 etil éster de ácido	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal):	511,60 / 512	INTE76 / INTE77

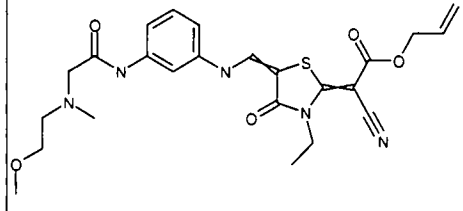
	ciano-[3-etil-5-[1-{3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etoxi]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético	δ =1.27 (m, 3H);2.20 (s, 3H);2.29 (m, 2H);2.38 (m, 2H);3.48 (m, 4H);4.28 (m, 2H);4.71 (m, 2H);4.82 (s, 2H);5.29 (d, 1H);5.38 (d, 1H);6.00 (m, 1H);6.68 (dd, 1H);6.89 (s, 1H);6.92 (d, 1H);7.28 (t, 1H);8.20 (s, 1H);10.51 (s, 1H) ppm.		
INTE52	 etil éster de ácido ciano-[5-[1-[3-(2-dietilamino-acetilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.02 (t, 6H);1.24 (t, 3H);1.26 (t, 3H);2.61 (q, 4H);3.16 (s, 2H);4.22 (q, 2H);6.99-7.01 (m, 1H);7.24-	469,57 / 470	INTT3 / INTE1

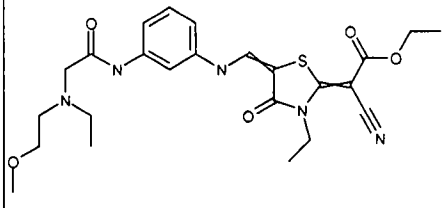
		7.34 (m, 2H); 7.77 (1H);8.14 (1H);9.71 (s, 1H);10.60 (s, 1H) ppm.		
INTE53	 etil éster de ácido ciano-[5-[1-[3-(2-dietilamino-acetilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.02 (t, 6H);1.24 (t, 6H);2.60 (q, 4H);3.16 (s, 2H);4.24 (q, 2H);4.71 (m, 2H);5.24-5.27 (m, 1H);5.36-5.40 (m, 1H); 5.93-6.02 (m, 1H);6.99-7.01 (m, 1H);7.24-7.35 (m, 2H); 7.78 (1H);8.16 (1H);9.72 (s, 1H);10.64 (s, 1H) ppm.	483,59 / 484	INTT5 / INTE2
INTE54	 etil éster de ácido	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal):	471,58 / 472	INTT3 / INTE1

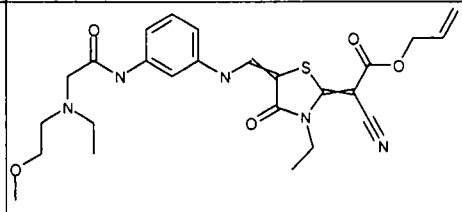
	ciano-[3-etil-5-[1-{3-[2-(metil-propil-amino)-acetil-amino]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético	δ =0.87 (t, 3H);1.22-1.28 (m, 6H);1.45-1.50 (m, 2H); 2.29 (s, 3H) ; 2.40 (t, 2H); 3.12 (s, 2H); 4.19-4.26 (m, 4H);6.90-6.99 (m, 1H);7.24-7.30 (m, 2H); 7.77 (1H);8.12 (1H);9.69 (s, 1H);10.61 (s, 1H) ppm.		
INTE55	 etil éster de ácido ciano-[3-etil-5-[1-{3-[2-(metil-propil-amino)-acetil-amino]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =0.88 (t, 3H);1.24 (t, 3H);1.43-1.52 (m, 2H);2.29 (s, 3H);2.40 (t, 2H);3.13 (s, 2H);4.24 (q, 2H);4.71 (m, 2H);5.24-5.27 (m, 1H); 5.36-5.40 (m,	483,59 / 484	INTT5 / INTE2

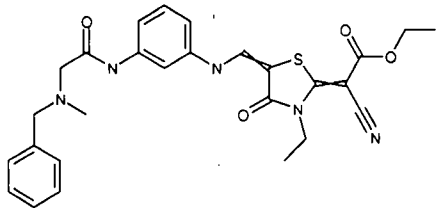
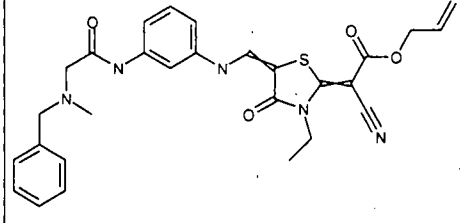
		1H);5.93-6.02 (m, 1H);6.99-7.01 (m, 1H); 7.24-7.31 (m, 2H);7.78 (1H); 8.12-8.15 (1H); 9.72 (s, 1H); 10.63-10.66 (1H) ppm.		
INTE56	 etil éster de ácido ciano-[3-etil-5-[1-{3-[2-(isopropil-metil-amino)-acetil-amino]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.02 (d, 6H);1.22-1.28 (m,6H);2.25 (s, 3H) ;2.84-2.91 (m, 1H);3.10 (s, 2H);4.19-4.26(m, 4H); 4.71 (m, 2H); 5.24-5.27 (m, 1H);5.36-5.40 (m, 1H);5.93-6.02 (m, 1H); 6.98-7.00 (m, 1H);7.24-7.36 (m, 2H);7.77 (1H);8.14 (1H);9.70 (s,	471,58 / 472	INTT3 / INTE1

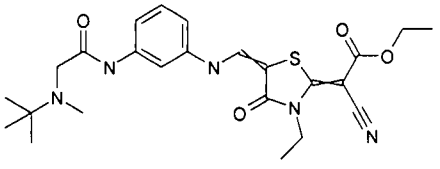
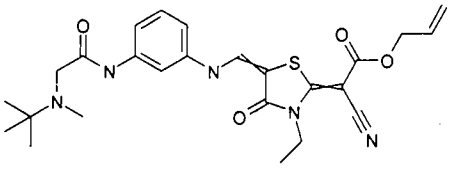
		1H);10.61 (s, 1H) ppm.		
INTE57	 etil éster de ácido ciano-[3-etil-5-[1-{3-[2-(isopropil-metil-amino)-acetil-amino]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.02 (d, 6H);1.24 (t, 3H);2.25 (s, 3H) ;2.84-2.91 (m, 1H);3.10 (s, 2H);4.23 (q, 2H);4.71 (m, 2H);5.24-5.27 (m, 1H); 5.36-5.40 (m, 1H);5.93-6.02 (m, 1H);6.98-7.00 (m, 1H); 7.24-7.36 (m, 2H);7.77 (1H); 8.15 (1H);9.69 (s, 1H);10.63 (s, 1H) ppm.	483,59 / 484	INTT5 / INTE2
INTE58	 etil éster de ácido ciano-[3-etil-5-[1-(3-{2-	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.22-1.28 (m, 6H);1.45-	487,58 / 488	INTT3 / INTE1

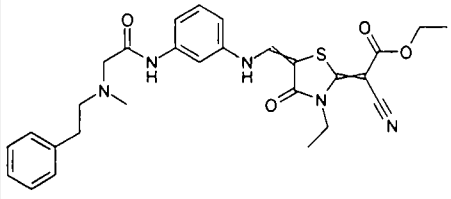
	[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-acetilamino}-fenilamino)-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético	1.50 (m, 2H); 2.36 (s, 3H) ; 2.64 (t, 1H); 3.19 (s, 2H); 3.27 (s, 3H); 3.46 (t, 1H); 4.19-4.26 (m, 4H);6.98-7.00 (m, 1H);7.22-7.29 (m, 2H); 7.76 (1H); 8.12 (1H); 9.79 (s, 1H); 10.63 (s, 1H) ppm.		
INTE59	 etil éster de ácido ciano-[3-etil-5-[1-(3-{2-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-acetilamino}-fenilamino)-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.24 (t, 3H);1.45-1.50 (m, 2H);2.36 (s, 3H) ; 2.64 (t, 1H); 3.18 (s, 2H); 3.27 (s, 3H); 3.46 (t, 1H); 4.24 (q, 2H); 4.71 (m, 2H); 5.24-5.27 (m,	499,59 / 500	INTT5 / INTE2

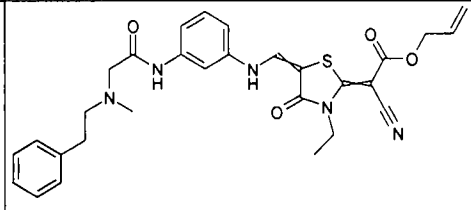
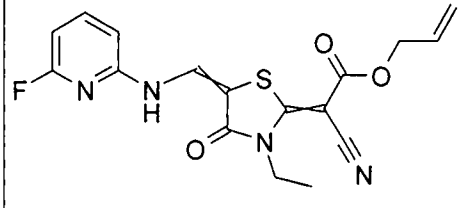
		1H);5.36-5.40 (m, 1H);5.93-6.03 (m, 1H); 6.99-7.01 (m, 1H);7.22-7.30 (m, 2H); 7.77 (1H); 8.13 (1H); 9.79 (s, 1H); 10.65 (s, 1H) ppm.		
INTE60	 etil éster de ácido ciano-[3-etil-5-[1-(3-{2-[etil-(2-metoxi-etil)-amino]-acetil-amino}-fenilamino)-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.01 (t, 3H);1.24 (t, 3H);1.26 (t, 3H);2.36 (s, 3H) ;2.66 (q, 2H);2.72 (t, 2H);3.21 (s, 2H);3.26 (s, 3H);3.44 (t, 1H);4.20-4.26 (m, 4H);7.00-7.02 (m, 1H); 7.21-7.30 (m, 2H);7.74 (1H); 8.12-8.14 (1H);	501,61 / 502	INTT3 / INTE1

		9.79 (s, 1H); 10.62-10.64 (1H) ppm.		
INTE61	 alil éster de ácido cCiano-[3-etil-5-[1-(3-{2-[etil-(2-metoxi-etil)-amino]-acetil-amino}-fenilamino)-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.01 (t, 3H);1.24 (t, 3H);2.36 (s, 3H);2.66 (q, 2H);2.72 (t, 2H);3.21 (s, 2H);3.26 (s, 3H);3.44 (t, 1H);4.24 (q, 4H);4.71 (m, 2H);5.24-5.27 (m, 1H);5.35-5.40 (m, 1H); 5.93-6.02 (m, 1H);7.00-7.02 (m, 1H); 7.21-7.32 (m, 2H); 7.75 (1H); 8.13-8.15 (1H); 9.79 (s, 1H); 10.65-10.66 (1H) ppm.	513,62 / 514	INTT5 / INTE2

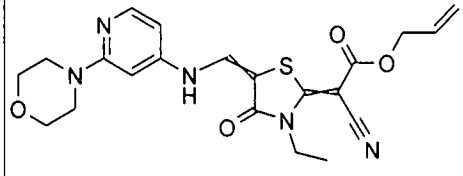
INTE62	 etil éster de ácido [5-[1-{3-[2-(bencil-metil-amino)-acetilamino]-fenil-amino}-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z)-iliden]-ciano-acético	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.22-1.28 (m, 6H);1.26 (t, 3H);2.27 (s, 3H) ;3.19 (s, 2H);3.65 (s, 2H);4.19-4.26 (m, 4H); 6.98-7.00 (m, 1H);7.21-7.40 (m, 7H);7.78 (1H);8.12 (1H); 9.81 (s, 1H); 10.63 (1H) ppm.	519,63 / 520	INTT3 / INTE1
INTE63	 etil éster de ácido [5-[1-{3-[2-(bencil-metil-amino)-acetilamino]-fenil-amino}-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-ciano-acético	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.24 (t, 3H);2.27 (s, 3H) ;3.19 (s, 2H);3.65 (s, 2H);4.22-4.27 (q, 2H);4.71 (m, 2H);5.24-5.27 (m, 1H); 5.35-5.40 (m,	531,64 / 532	INTT5 / INTE2

		1H);5.93-6.03 (m, 1H);6.98-7.00 (m, 1H); 7.21-7.40 (m, 7H);7.78 (1H); 8.14 (1H); 9.81 (s, 1H); 10.66 (1H) ppm.		
INTE64	 etil éster de ácido [5-[1-{3-[2-(ter-butil-metil-amino)-acetilamino]-fenil-amino}-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2 (E o Z)-iliden]-ciano-acético	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.09 (s, 9H);1.22-1.28 (m, 6H);2.25 (s, 3H) ;3.11 (s, 2H);4.19-4.26 (m, 4H); 7.00-7.02 (m, 1H); 7.25-7.37 (m, 2H);7.74 (1H);8.15 (1H); 9.68 (s, 1H); 10.61 (1H) ppm.	485,61 / 486	INTT3 / INTE1
INTE65	 etil éster de ácido [5-[1-{3-[2-(ter-butil-	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.09 (s, 9H);1.25, (t,	497,62 / 498	INTT5 / INTE2

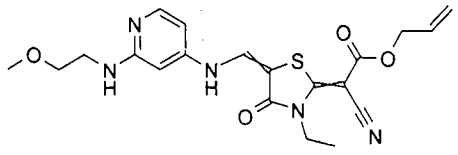
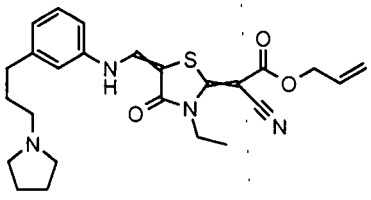
	metil-amino)-acetilamino]-fenil-amino}-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-ciano-acético	3H);2.25 (s, 3H) ;3.11 (s, 2H);4.24 (q, 2H);4.71 (m, 2H);5.24-5.27 (m, 1H);5.36-5.40 (m, 1H); 5.93-6.02 (m, 1H);7.01-7.03 (m, 1H);7.25-7.37 (m, 2H); 7.75 (1H);8.16 (1H);9.69 (s, 1H);10.64 (1H) ppm.		
INTE66	 etil éster de ácido ciano-[3-etil-5-[1-{3-[2-(metil-fenetil-amino)-acetilamino]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.22-1.28 (m, 6H);2.37 (s, 3H) ;2.71-2.81 (m, 4H); 3.20 (s, 2H); 4.19-4.27 (m, 4H);6.97-6.99 (m, 1H);7.12-7.30 (m, 7H); 7.64 (1H);8.11 (1H);9.50 (s,	533,65 / 534	INTT3 / INTE1

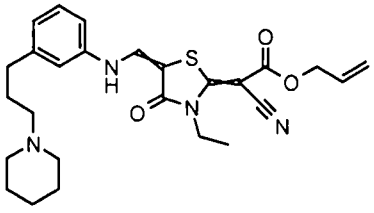
		1H);10.61 (1H) ppm.		
INTE67	 etil éster de ácido ciano-[3-etil-5-[1-{3-[2-(metil-fenetil-amino)-acetilamino]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.24 (t, 3H); 2.37 (s, 3H) ; 2.71-2.81 (m, 4H);3.20 (s, 2H);4.25 (q, 4H);4.70 (m, 2H);5.24-5.27 (m, 1H);5.35-5.40 (m, 1H); 5.93-6.02 (m, 1H);6.97-6.99 (m, 1H);7.12-7.30 (m, 2H); 7.64 (1H); 8.12 (1H); 9.50 (s, 1H); 10.64 (1H) ppm.	545,67 / 546	INTT5 / INTE2
INTE68	 etil éster de ácido ciano-[3-etil-5-[1-(6-	(DMSO-d6, apoyado sobre K_2CO_3, isómero principal): δ = 1,28(t,3H); 4,20(q,2H);	374.397 / 375	INTT5 / INTE5

933

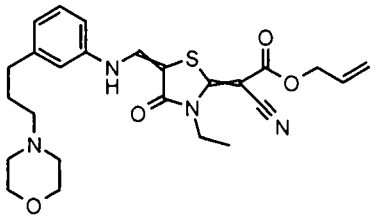
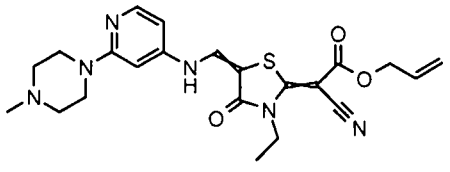
	fluoro-piridin-2-ila-mino)-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético	4,72(d,2H); 5,20-5,46(m,2H); 5,84-6,05(m,1H); 6,77(d,1H); 6,98(d,1H); 7.90(q,1H); 8,49(d,1H); 11,26(s,1H); ppm.		
INTE69	 etil éster de ácido cia-no-[3-etil-5-[1-(2-morfo-lin-4-il-piridin-4-ilami-no)-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético	(DMSO-d6, apoyado sobre K_2CO_3, isómero principal): δ = 1,24(t,3H); 3,40(m,4H); 3,68(m,4H); 4,20(q,2H); 4,64(d,2H); 5,14-5,41(m,2H); 5,86-6,00(m,1H); 6,62(m,2H); 7,96(d,1H); 8,46(s,1H); 10,42(S,1H); PPM.	441.513 / 442	INTT5 + INT122 / INTE5

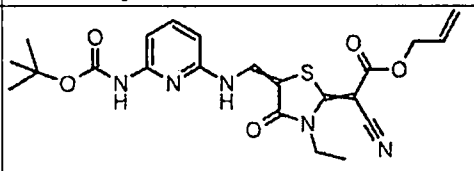
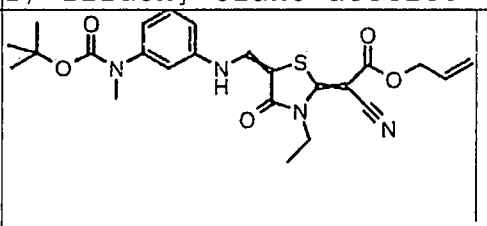
734

INTE70	 etil éster de ácido cia-no-[3-etil-5-[1-[2-(2-me-toxi-etilamino)-piridin-4-ilamino]-met-(E/Z)-ili-den]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético	(DMSO-d6, apoyado sobre K_2CO_3, isómero principal): δ = 1,40(t,3H); 3,38(s,3H); 3,42(m,2H); 3,56(m,2H); 4,40(q,2H); 4,78(d,2H); 5,24-5,48(m,2H); 5,86(m,1H); 6,32(m,1H); 7,60(d,1H); 7,76(d,1H); 8,00(d,1H); 10,42(s,1H); ppm.	429.501 / 430	INTT5 / INTE5
INTE71	 etil éster de ácido cia-no-[3-etil-4-oxo-5-[1-[3-(3-pirrolidin-1-il-pro-pil)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.18 (t, 3H);1.67 (m, 4H);1.72 (m, 2H);2.42-2.50 (m, 6H);2.55 (t, 2H);4.21 (q, 2H);4.67		INTT5 / INTE2

	acético	(d, 2H);5.22 (d, 2H);5.34 (d, 2H);5.87-6.01 (m, 1H); 6.89 (d, 1H); 7.08 (d, 1H); 7.14 (s, 1H); 7.21 (t, 1H); 8.18 (s, 1H); 10.52 (s, 1H) ppm.		
INTE72	 etil éster de ácido ciano-[3-etil-4-oxo-5-[1-[3-(3-piperidin-1-il-propil)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.20 (t, 3H);1.34 (m, 2H);1.46 (m, 4H);1.70 (m, 2H);2.20-2.37 (m, 6H);2.53 (t, 2H);4.20 (q, 2H);4.67 (d, 2H);5.22 (d, 2H);5.34 (d, 2H);5.87-6.01 (m, 1H); 6.88 (d, 1H); 7.08 (d, 1H); 7.12 (s, 1H);		INTT5 / INTE2

936

		7.21 (t, 1H); 8.16 (s, 1H); 10.45 (s, 1H) ppm.		
INTE73	 etil éster de ácido ciano-[3-etil-5-[1-[3-(3-morfolin-4-il-propil)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.21 (t, 3H);1.69 (m, 2H);2.22 (t, 2H);2.30 (m, 4H);2.53 (t, 2H);3.54 (t, 4H);4.21 (q, 2H);4.67 (d, 2H);5.22 (d, 2H);5.34 (d, 2H);5.88-6.01 (m, 1H);6.91 (d, 1H);7.08 (d, 1H);7.15 (s, 1H);7.21 (t, 1H);8.18 (m, 1H);10.46 (m, 1H) ppm.		INTT5 / INTE2
INTE74	 etil éster de ácido		454.555 / 455	INTT5 + INT124

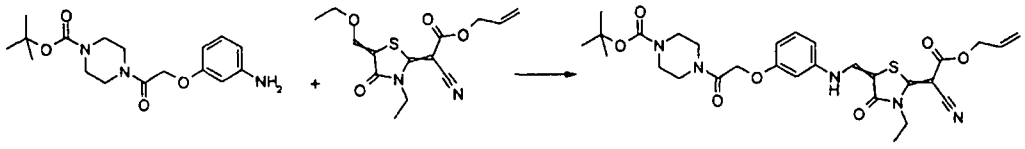
	ciano-[3-etil-5-[1-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-4-ilamino]-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético			/ INTE5
INTE75	 alil éster del ácido [5-[1-(6-tert-butoxicarbonilamino-piridin-2-ilamino)met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z)-iliden]-ciano-acético		471.539 / 472	INTT5 / INTE2
INTE76	 alil éster del ácido [5-[1-(3-tert-butoxicarbonil-metil-amino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o		484 / 485	INTT5 / INTT1

	Z)-iliden]-ciano-acético			

Intermediario INTE77

Éster ter-butílico del ácido 4-[2-(3-{[2-[1-aliloxicarbonil-1-ciano-met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-ilidenmetil]-amino}-fenoxi)-acetil]-piperazin-1-carboxílico

739

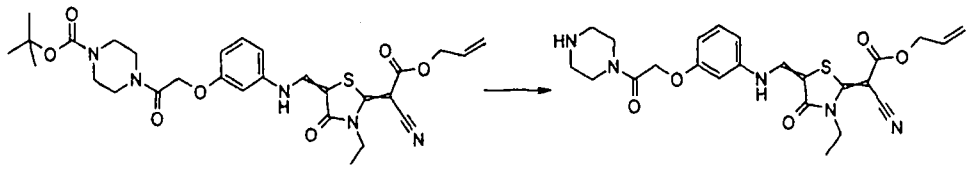


Se disuelven 4.8 g del compuesto descripto en INT77 y 4.4 g del compuesto descripto en INTT5 en etanol (140 ml) y se agita a 95°C temperatura del baño bajo argón durante tres horas. El precipitado que se forma se absorbe y se lava con etanol. Se obtiene el compuesto del título (5,7 g) con 67% de rendimiento. El producto bruto se usa en la etapa siguiente sin otra purificación.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, en presencia de K_2O_3, isómero principal): δ =1.26 (t, 3H); 1.40 (s, 2H); 3.32 (m, 4H); 3.45 (m, 4H); 4.28 (m, 2H); 4.72 (d, 2H); 4.89 (s, 2H); 5.29 (dd, 1H); 5.40 (dd, 1H); 5.99 (m, 1H); 6.68 (dd, 1H); 6.90 (s, 1H); 6.93 (d, 1H); 7.28 (t, 1H); 8.21 (d,1H); 10.47 (d, 1H) ppm.

Intermediario INTE78

Éster alílico del ácido ciano-[3-etil-4-oxo-5-[1-[3-(2-oxo-2-piperazin-1-il-etoxi)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético

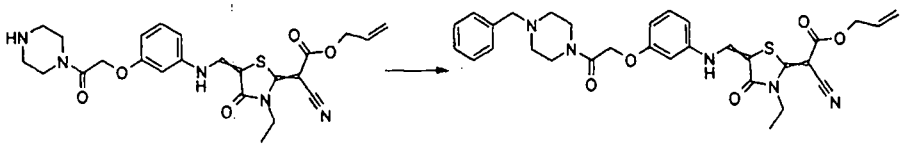


Se disuelven 2.99 g del compuesto descripto en INTE75 en diclorometano (100 ml) y se adiciona lentamente ácido trifluoracético (10 ml) a temperatura ambiente. Se agita 2,5 horas bajo argón a temperatura ambiente y se finaliza la reacción agregando solución acuosa de carbonato de sodio al 10% (aprox. 170 ml). La mezcla de reacción se extrae con diclorometano (3 x 100 ml), las fases orgánicas reunidas se lavan con solución de cloruro de sodio (1 x 100 ml) y luego se seca sobre sulfato de sodio. Después de eliminar el solvente por destilación en el evaporador rotativo se obtiene el compuesto del título (2 g) con 80% de rendimiento. El producto fue usado en la etapa siguiente sin otra purificación.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, en presencia de K_2O_3, isómero principal): δ = 1.23 (m, 3H); 2.68 (m, 2H); 2.71 (m, 2H); 4.25 (m, 2H); 4.73 (m, 2H); 4.82 (s, 2H); 5.29 (dd, 1H); 5.39 (dd, 1H); 5.99 (m, 1H); 6.64 (dd, 1H); 6.88 (s, 1H); 6.91 (d, 1H); 7.27 (t, 1H); 8.22 (s, 1H) ppm.

Intermediario INTE79

Éster alílico del ácido [5-[1-{3-[2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etoxi]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-cianacético



Se suspenden 2.9 g del compuesto descripto en INTE76 y 0.92 mL benzaldehído en metanol (240 ml) y a temperatura ambiente se adiciona ácido acético (24 ml) y cianoborhidruro de sodio (0,7 g). Se agita la preparación 5 horas a temperatura ambiente bajo argón, se neutraliza la mezcla de reacción agregando carbonato de sodio y se absorbe el precipitado formado. Se obtiene el compuesto del título (2,54 g) con 71 % de rendimiento. El producto se usa en la etapa siguiente sin otra purificación.

741

^{1}H-NMR (DMSO-d6, en presencia de K_2O_3, isómero principal): ^{1}H-NMR δ = 1.29 (m, 3FI); 2.32 (m, 2H); 2.41 (m, 2H); 3.43 (m, 4H); 4.26 (m, 2H); 4.72 (d, 2H); 4.86 (s, 2H); 5.29 (d, 1H); 5.40 (d, 1H); 6.00 (m, 1H); 6.68 (dd, 1H); 6.89 (s, 1H); 6.92 (d, 1H); 7.30 (m, 6H); 8.21 (d, 1H); 10.50 (d, 1H) ppm.

4. Síntesis de Intermediarios de ácidos de ésteres

Intermediario INTA1

Variante de preparación 1

Ácido ciano-[3-etil-4-oxo-5-[1-[3-(2-pirrolidin-1-il-etil)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden)-acético



Se coloca 1,1 g ter-butilato de potasio en 50 mL tetrahidrofurano a 0 °C y se mezcla con 45 µL agua. Se agregan 540 mg del compuesto descripto en el intermediario INTE1) y se agita 30 minutos a 0 °C y 20 horas a temperatura ambiente. Se adiciona 0,25 mL trietilamina y 10,5 mL ácido clorhídrico 2 molar en dietiléter a 0 °C y se agita una hora a temperatura ambiente. El solvente se elimina por condensación en alto vacío y el residuo se sigue transformando sin otra purificación.

MW: 412.51; MS (ESI) $[M+1]^+$: 413

Variante de preparación 2



Se disuelven 300 mg del compuesto descripto en el intermediario INTE2), 80 mg $Pd(PPh_3)_4$ y 0,6 ml morfolina en 18 mL tetrahidrofurano y se agita 15 horas. Después de adicionar 40 mL éter dietílico se retira el sólido obtenido por filtrado, se seca al vacío y se disuelve en 10 mL dimetilformamida.. La solución se agrega a una suspensión de 770 mg PL-MIA Resin del laboratorio Polymer Laboratories GmbH en 5 mL dimetilformamida y se agita 15 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtra y el solvente se elimina por condensación en alto vacío. Se obtienen 280 mg del compuesto del título.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, en presencia de K_2O_3): δ = 1,20 (t, 3H);

1,88 (m, 4H); 2,50 (m, 4H); 3,09 (m, 2H); 3,20 (m, 2H); 4,20 (q, 2H); 6,93 (d, 1H); 7,04-7,12 (m, 2H); 7,23 (t, 1H); 7,88 (s, 1H); 9,97 (s, 1H) ppm.

743

Intermediario INTA2

Ácido ciano-[3-etil-5-[1-(2-etilamino-piridin-4-ilamino)-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-



acético

Se disuelve 1,2 g del compuesto descripto en el intermediario INTE4), 350 mg $Pd(PPh_3)_4$ y 2,6 ml morfolina en 60 mL tetrahidrofurano y se agita una hora a temperatura ambiente. Después de adicionar 40 mL hexano se retira el sólido obtenido por filtrado, se seca al vacío y se disuelve en 20 mL dimetilformamida. La solución se vierte en una suspensión de 6,0 g PL-MIA Resin del laboratorio Polymer Laboratories GmbH en 30 mL dimetilformamida y se agita 15 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtra y el solvente se elimina por condensación en alto vacío. Se obtienen 970 mg del compuesto del título.

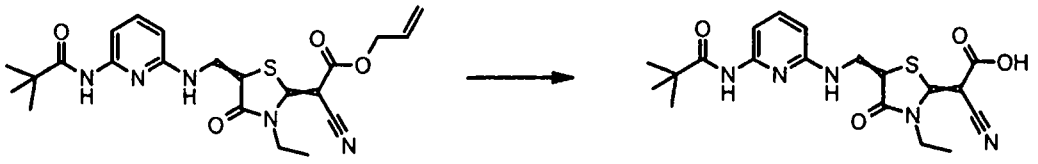
MW: 359.41; MS (ESI) $[M+1]^+$: 360

^{1}H-NMR (DMSO-d6, en presencia de K_2O_3): δ = 1,11 (t, 3H); 1,22 (t, 3H); 3,23 (m, 2H); 4,22 (q, 2H); 6,25 (s, 1H); 6,42 (d, 1H); 6,54 (s,b, 1H); 7,81 (d, 1H); 7,95 (s, 1H); 10,20 (s, 1H) ppm.

Intermediario INTA3

Ácido ciano-[5-[1-[6-(2,2-dimetil-propionilamino)-piridin-2-ilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético

744



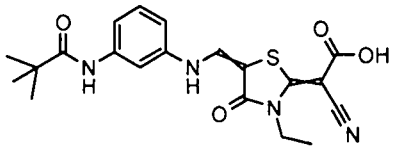
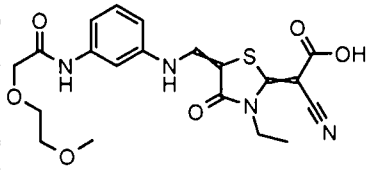
Se disuelven 2,2 g del compuesto descripto en el intermediario INTE5), 560 mg $Pd(PPh_3)_4$ y 4,2 ml morfolina en 110 mL tetrahidrofurano y se agita una hora a temperatura ambiente. Después de adicionar 50 mL hexano se retira el sólido precipitado por filtrado, se seca al vacío y se disuelve en 25 mL dimetilformamida. La solución se agrega a una suspensión de 9,6 g PL-MIA Resin del laboratorio Polymer Laboratories GmbH en 50 mL dimetilformamida y se agita 15 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtra y el solvente se elimina por condensación en alto vacío. Se obtienen 2,1 g del compuesto del título.

MW: 415.47; MS (ESI) $[M+1]^+$: 416

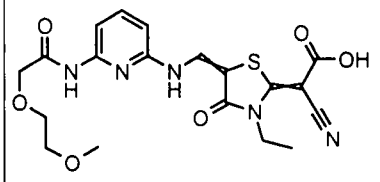
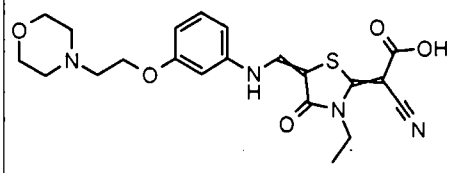
^{1}H-NMR (DMSO-d6, en presencia de K_2O_3): δ = 1,15-1,30 (m, 12H); 4,23 (q, 2H); 6,80 (m, 1H); 7,64-7,74 (m, 2H); 8,73 (d, 1H); 9,68 (s, 1H); 10,68 (d, 1H) ppm.

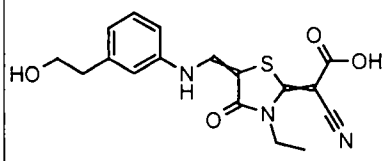
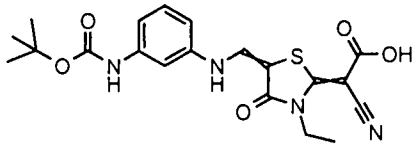
Los siguientes compuestos se preparan con métodos análogos a los descriptos más arriba.

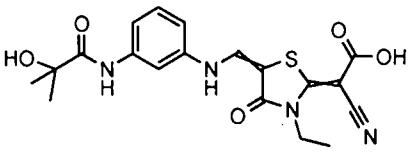
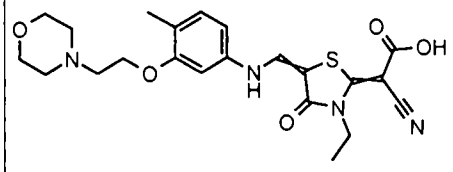
Ejem	Estructura y nombre	^{1}H-NMR	Peso	Educ-

-plo N°			mol. / MS (ESI) $[M+1]^+$	to / Análogo de síntesis
INTA 4	 Ácido ciano-[5-[1-[3-(2,2-dimetil-propionil-amino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético		PM: 414.49 MS (ESI) $[M+1]^+$: 415	INTE6 / INTA3
INTA 5	 ácido ciano-[3-etil-5-[1-{3-[2-(2-metoxi-etoxi)-acetilamino]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3): δ =1,22 (t, 3H); 3,30 (s, 2H); 3,54 (m, 2H); 3,68 (m, 2H); 4,09 (s, 2H); 4,23 (q, 2H); 7,01 (m, 1H); 7,22-7,32 (m, 2H); 7,75 (s, 1H); 8,04 (d, 1H); 9,71 (s,	PM: 446.48 MS (ESI) $[M+1]^+$: 447	INTE7 / INTA3

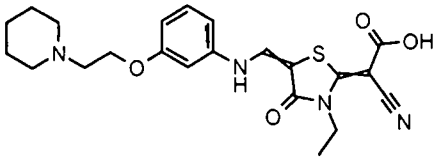
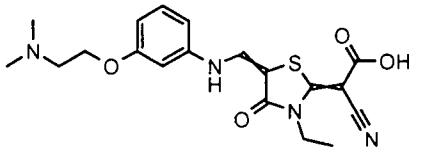
795

		1H);10,50 (d, 1H) ppm.		
INTA 6	 ácido ciano-[3-etil-5-[1-{6-[2-(2-metoxi-etoxi)-acetilamino]-piridin-2-ilamino}-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3): δ =1,23 (t, 3H); 3,34 (s, 3H); 3,51 (m, 2H); 3,69 (m, 2H); 4,15 (s, 2H); 4,22 (q, 2H); 6,81 (dd, 1H); 7,69-7,78 (m, 2H);7,95 (s, 1H); 8,64 (d, 1H);9,98 (s, 1H);10,73 (d, 1H) ppm.	PM: 447.47 MS (ESI) $[M+1]^+$: 448	INTE9 / INTA3
INTA 7	 Ácido ciano-[3-etil-5-[1-[3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético		444.51 / 445	INTE2 1 / INTA3

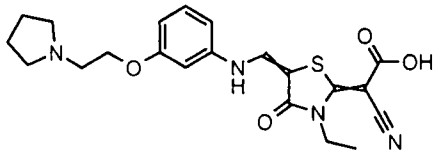
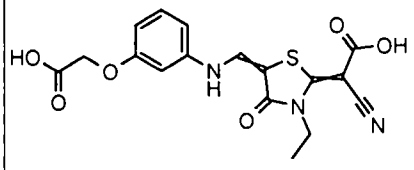
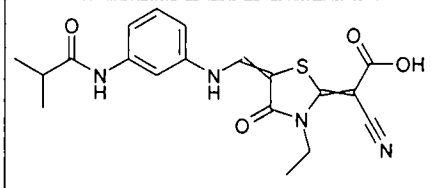
INTA 8	 Ácido ciano-[3-etil-5-[1-[3-(2-hidroxi-etil)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3) (señales seleccionadas): δ =1,23 (t, 3H); 2,71 (t, 2H); 3,61 (t, 2H); 4,23 (q, 2H); 4,68 (b, 1H); 6,91 (d, 1H); 7,10 (d, 1H); 7,16 (s, 1H); 7,23 (t, 1H); 8,05 (d, 1H); 10,23 (d, 1H) ppm.	359.41 / 360	INTE16 / INTA3
INTA 9	 [5-[1-(3-ter-butoxicarbonilamino-fenilamino)-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-ciano-acético	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3) (señales seleccionadas): δ =1,20 (t, 3H); 1,48 (s, 9H); 4,20 (q, 2H); 6,83 (d, 1H); 7,03 (d, 1H); 7,18 (t, 1H); 7,51 (s, 1H); 7,88 (d, 1H); 9,40 (s, 1H); 10,16 (d, 1H)	430.49 / 431	INTE17 / INTA3

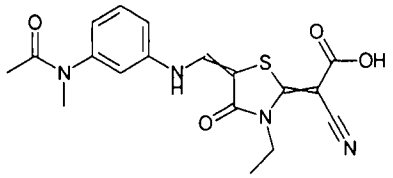
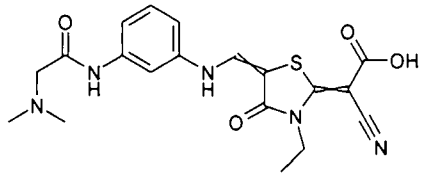
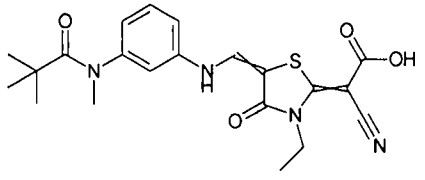
		ppm.		
INTA 10	 Ácido ciano-[3-etil-5-[1-[3-(2-hidroxi-2-metil-propionilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético		416.46 / 417	INTE3 / INTA3
INTA 11	 Ácido ciano-[3-etil-5-[1-[4-metil-3-(2-Morfolin-4-il-etoxi)-fenilamino] -met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético	^{1}H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (picos seleccionados) δ = 1.25 (m, 3H); 2.09 (s, 3H); 2.58 (m, 4H); 2.81 (m, 2H); 3.61 (m, 4H); 4.15 (m, 2H); 4.26 (m, 2H); 6.81 (dd, 1H); 6.92 (s, 1H); 7.10 (d, 1H); 8.20 (d, 1H); 10.35 (d, 1H); 11.08 (s, 1H).	PM: 458.536 MS (ESI) [M+1]$^+$: 459	INTE2 6 / INTA3

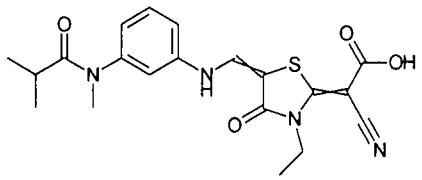
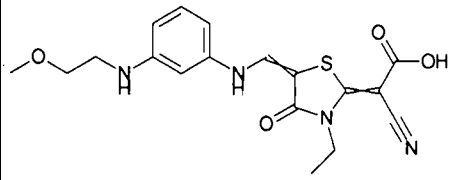
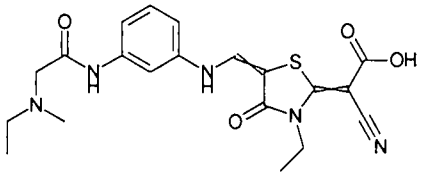
748

INTA 12	 Ácido ciano-[3-etil-4-oxo-5-[1-[3-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético	^{1}H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (picos seleccionados) δ = 1.19 (m, 3H); 1.47 (m, 2H); 1.66 (m, 4H); 2.88 (m, 4H); 3.10 (m, 2H); 4.12 (m, 2H); 4.21 (m, 2H); 6.62 (dd, 1H); 6.82 (m, 2H); 7.21 (m, 1H); 8.00 (d, 1H); 10.00 (d, 1H).	PM: 442.537 MS (ESI) [M+1]$^+$: 443	INTE25 / INTA3
INTA 13	 Ácido ciano-[5-[1-[3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético	^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) (picos seleccionados) .δ =1.23 (m, 3H); 2.88 (s, 6H); 4.23 (m, 2H); 4.37 (m, 2H); 6.73 (dd, 1H); 6.97 (m, 2H); 7.30 (m, 1H); 8.20 (s, 1H).	PM: 402.472 MS (ESI) [M+1]$^+$: 403	INTE20 / INTA3

749

INTA 14	 Ácido ciano-[3-etil-4-oxo-5-[1-[3-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(Z o E))-iliden]-acético		PM: 428.51 MS (ESI) [M+1]$^+$: 429	INTE24 / INTA3
INTA 15	 [5-[1-(3-Carboximetoxi-fenilamino)-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-ciano-acético ácido		PM: 389.39 MS (ESI) [M+1]$^+$: 390	INTE23 / INTA3
INTA 16	 ácido ciano-[3-etil-5-[1-(3-isobutiril-amino-fenilamino)-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-		PM: 400,460/ MS (ESI) [M+1]$^+$: 401	INTE28 / INTA3

	acético			
INTA 17	 ácido [5-[1-[3-(Acetil-metil-amino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-ciano-acético		PM: 386,433 / MS (ESI) $[M+1]^+$: 387	INTE30 / INTA3
INTA 18	 Ácido ciano-[5-[1-[3-(2-dimetilamino-acetilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético		PM: 415,474 / MS (ESI) $[M+1]^+$: 416	INTE32 / INTA3
INTA 19	 Ácido ciano-[5-[1-{3-[(2,2-dimetil-Propionil)-metil-amino]-		PM: 428,514 / MS (ESI)	INTE34 / INTA3

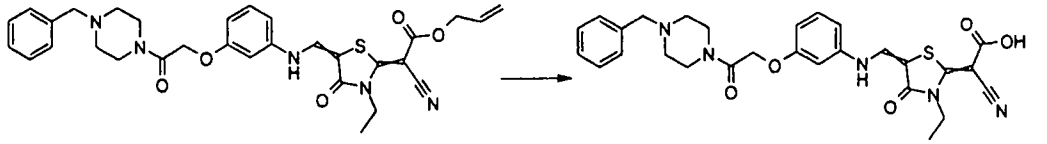
	fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético		[M+1]$^+$: 429	
INTA 20	 Ácido ciano-[3-etil-5-[1-[3-(isobutiril-metil-amino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético		PM: 414,486 / MS (ESI) [M+1]$^+$: 415	INTE36 / INTA3
INTA 21	 Ácido ciano-[3-etil-5-[1-[3-(2-metoxi-etila-mino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético		PM: 388,448 / MS (ESI) [M+1]$^+$: 389	INTE39 / INTA3
INTA 22			PM: 429,501	INTE41 /

752

	Ácido ciano-[3-etil-5-[1-{3-[2-(etil-metil-amino)-acetilamino]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2Z)-iliden]-acético		/ MS (ESI) $[M+1]^+$: 430	INTA3

Intermediario INTA23

Ácido [5-[1 -{3-[2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etoxi]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-ciano-acético

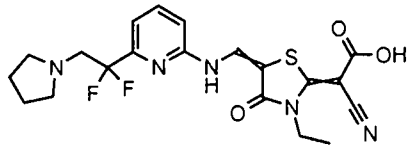
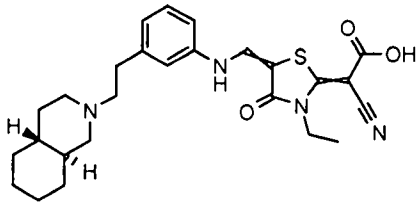


Se suspenden 2.5 g del compuesto descripto en INTE77 en THF (320 ml) y se agrega ácido barbitúrico (0,6 g) y $Pd(PPh_3)_4$ (0,49 g). Se agita la mezcla de reacción durante la noche, se concentra la mezcla de reacción en el evaporador rotativo hasta que precipita y se absorbe el precipitado formado. Se obtiene el compuesto del título (522 mg) con 23 % de rendimiento. El producto se usa en la etapa siguiente sin otra purificación.

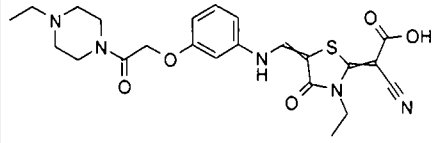
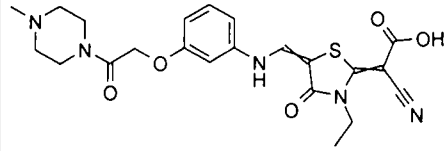
EI-MS = 548.

Los siguientes compuestos se preparan con métodos análogos a los descriptos más arriba.

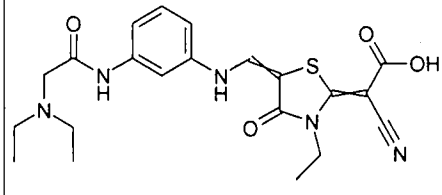
Ejemplo	Estructura y nombre	^{1}H-NMR	Peso mol.	Educto /

N°			/ MS (ESI) $[M+1]^+$	Análogo de síntesis
INT A24	 Ácido ciano-[5-[1-[6-(1,1-difluoro-2-pirrolidin-1-il-etil)-piridin-2-ilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, señales seleccionadas): δ = 1.18 (t, 3H);1.58 (b, 4H);2.50 (b, 4H);3.19-3.37 (m, 2H); 4.15 (q, 2H);7.13 (d, 1H);7.20 (d, 1H);7.80 (t, 1H);8.40 (s,b, 1H);10.50 (s,b, 1H)ppm.		INTE49 / INTA3
INT A25	 Ácido ciano-[3-etil-5-({3-[(4aR,8aS)-2-(octahidro-isoquinolin-2-		480.63 / 481	INTE43 / INTA3

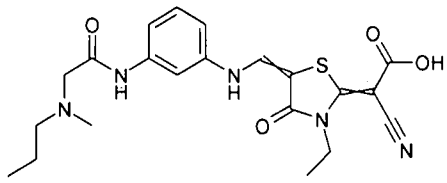
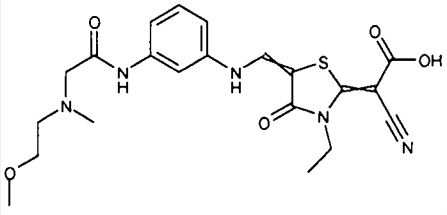
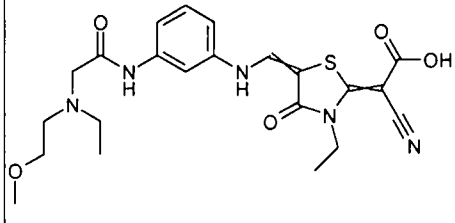
754

	il)-etil]-fenilamino}-met-(E/Z)-ilidene -4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético			
INTA26	 Ácido ciano-[3-etil-5-[1-{3-[2-(4-etil-piperazin-1-il)-2-oxo-etoxi]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ = 1.00 (m, 3H);1.20 (m, 3H);1.72 (m, 2H);2.39 (m, 6H);3.57 (m, 2H);4.20 (m, 2H);4.81 (s, 2H);6.60 (dd, 1H);6.82 (s, 1H);6.88 (d, 1H);7.20 (t, 1H);8.09 (d, 1H);10.29 (d, 1H) ppm.	485,57/486	INTE50/INTA23
INTA27		(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero	471,54/472	INTE51/

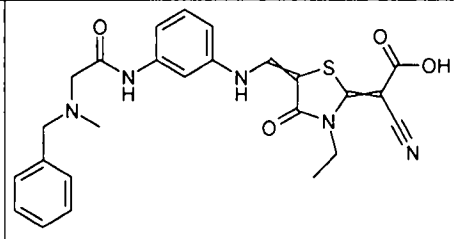
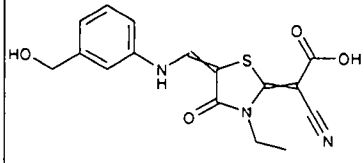
755

	Ácido ciano-[3-etil-5-[1-{3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etoxi]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético	principal): δ = 1.21 (t, 3H);2.22 (m, 2H);2.41 (m, 2H);3.43 (m, 4H);4.19 (m, 2H);4.81 (s, 2H);6.60 (dd, 1H);6.82 (s, 1H);6.88 (d, 1H);7.20 (t, 1H);8.08 (d, 1H);10.29 (d, 1H) ppm.		INTA23
INTA28	 Ácido ciano-[5-[1-[3-(2-dietilamino-acetila-mino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético		PM: 443,53 / MS (ESI) [M+1]+ : 444	INTE53 / INTA3

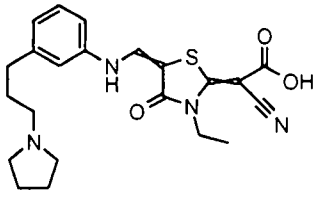
756

INT A29	 Ácido ciano-[3-etil-5-[1-{3-[2-(metil-propil-amino)-acetil-amino]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético		PM: 443,53 / MS (ESI) [M+1]+ : 444	INTE55 / INTA3
INT A30	 Ácido ciano-[3-etil-5-[1-(3-{2-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-acetil-amino}-fenilamino)-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético		PM: 459,53 / MS (ESI) [M+1]+ : 460	INTE59 / INTA3
INT A31	 Ácido ciano-[3-etil-5-		PM: 473,55 / MS (ESI)	INTE61 / INTA3

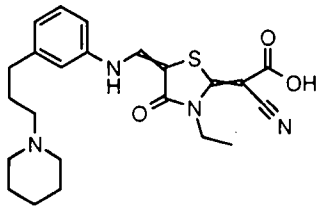
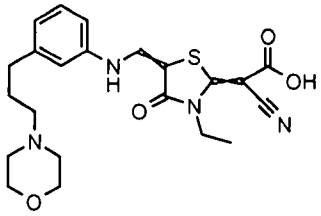
797

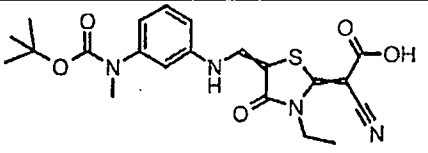
	[1-(3-{2-[etil-(2-meto-xi-etil)-amino]-acetila-mino}-fenilamino)-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético		[M+1]+ : 474	
INT A32	 ácido [5-[1-{3-[2-(ben-cil-metil-amino)-aceti-lamino]-fenil-amino}-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazol-idin-(2-(E o Z))-iliden]-ciano-acético		PM: 491,57 / MS (ESI) [M+1]+ : 492	INTE6 3 / INTA3
INTA 33	 Ácido ciano-[3-etil-5-[1-(3-hidroximetil-fe-nilamino)-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazoli-din-(2-(E o Z))-iliden]-acético	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.26 (t, 3H); 4.25 (q, 2H); 4.51 (s, 2H); 5.27 (s, 1H);		INTE1 2 / INTA2 3

758

		7.04 (d, 1H); 7.18 (d, 2H); 7.27-7.34 (m, 2H);8.17 (d, 1H);10.53 (d, 1H);13.03 (s, 1H) ppm.		
INTA 34	 Ácido ciano-[3-etil-4-oxo-5-[1-[3-(3-pirrolidin-1-il-propil)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.22 (t, 3H); 1.94 (m, 4H); 2.05 (m, 2H); 2.54-2.62 (m, 6H);2.70 (t, 2H); 4.25 (q, 2H);6.98 (d, 1H);7.10-7.18 (m, 2H);7.32 (t, 1H);7.95 (m, 1H);10.08 (m, 1H);11.60 (m, 1H) ppm.		INTE71 / INTA23

759

INTA 35	 Ácido ciano-[3-etil-4-oxo-5-[1-[3-(3-piperidin-1-il-propil)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.15 (t, 3H); 1.46 (m, 2H); 1.62-1.70 (m, 4H);1.94 (m, 2H);2.47-2.61 (m, 4H);2.78 (m, 2H);2.92 (m, 2H);4.15 (q, 2H);6.86 (d, 1H);7.00-7.08 (m, 2H);7.20 (t, 1H);7.86 (m, 1H);9.98 (m, 1H);11.48 (m, 1H) ppm.		INTE72 / INTA23
INTA 36	 Ácido ciano-[3-etil-5-[1-[3-(3-morfolin-4-il-	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.18 (t, 3H); 1.71 (m, 2H);		INTE73 / INTA23

	propil)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético	2.35 (t, 2H); 2.40-2.58 (m, 6H);3.52-3.63 (m, 4H);4.18 (q, 2H);6.87 (d, 1H);7.07 (d, 1H);7.13 (s, 1H);7.20 (t, 1H);8.08 (d, 1H);10.29 (d, 1H);11.47 (s, 1H) ppm.		
INTA 37	 ácido [5-[1-[3-(tert-butoxicarbonil-metil-amino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z)iliden]-ciano-acético.		444 / 445	INTE76 / INTA2

761

5. Síntesis de amidas

Ejemplo 1

2-ciano-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-[3-(2-pirrolidin-1-il-etil)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-

iliden]-N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-acetamida



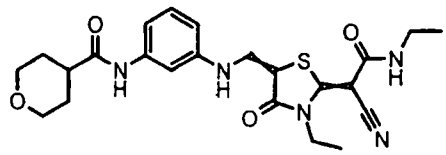
Se disuelven 170 mg del producto bruto descripto en Intermediario INTA1) (aprox. 0.42 mmol) en 10 ml dimetilformamida, se mezcla con 248 mg bicarbonato de sodio, 62 µL 2-amino-2-metil-propan-1-ol, y 200 mg TBTU y se agita 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcla con solución semisaturada de bicarbonato de sodio y se extraen con diclorometano. La solución orgánica se lava con solución saturada de bicarbonato de sodio, se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y después de purificar por cromatografía de gel de sílice se obtienen 61 mg del compuesto del título en forma de mezcla de isómeros-5-(E/Z) dependiente del pH.

762

^{1}H-NMR (DMSO-d6, en presencia de K_2O_3, isómero principal): δ = 1,30 (t, 3H); 1,36 (s, 6H); 1,74 (m, 4H); 2,54 (m, 4H); 2,69 (m, 2H); 2,79 (m, 2H); 3,43 (d, 2H); 4,27 (q, 2H); 5,27 (t, 1H); 6,74 (s, 1H); 7,00 (d, 1H); 7,18 (d, 1H); 7,25-7,35 (m, 2H); 8,19 (s, 1H); 10,31 (s, 1H) ppm.

Ejemplo 2

(3-{[2-[1-ciano-1-etilcarbamoil-met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-ilidenmetil]-amino}-fenil)-amida del ácido tetrahidro-piran-4-carboxílico

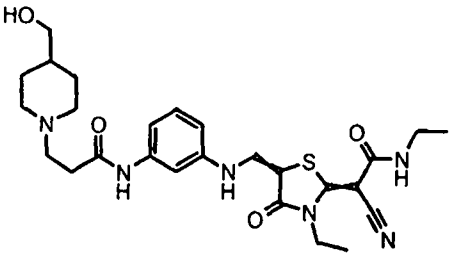


Se disuelven 42 mg ácido tetrahidropiran-4-carboxílico en 10 ml tetrahidrofurano.. A 0°C se agregan 80 µL trietilamina y 42 µL isobutilcloroformato. Se agita 30 minutos a temperatura ambiente. Luego se adicionan 100 mg del compuesto descripto en el ejemplo 6). Se agita 12 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcla con solución semisaturada de bicarbonato de sodio y se extrae con diclorometano. La solución orgánica se lava con solución saturada de bicarbonato de sodio, se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y después de purificar por cromatografía de gel de sílice se obtienen 49 mg del compuesto del título como mezcla de isómeros-5-(E/Z) dependiente del pH.

(DMSO-d6, en presencia de K_2O_3, isómero principal): δ = 1,07 (t, 3H); 1,22 (t, 3H); 1,68 (m, 4H); 2,58 (m, 2H); 3,19 (pentuplete, 2H); 3,39 (m, 1H); 3,90 (m, 1H); 4,21 (q, 2H); 6,90 (s, 1H); 7,12-7,31 (m, 2H); 7,50-7,80 (m, 2H); 8,04 (s, 1H); 9,81-9,99 (s,b, 1H); 10,39 (s, 1H) ppm.

Ejemplo 3

2-ciano-N-etil-2-[3-etil-5-[1-{3-[3-(4-hidroximetil-piperidin-1-il)-propionilamino]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida

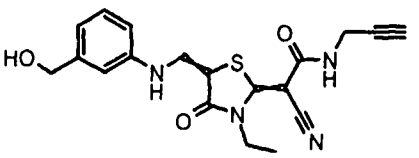


Se disuelven 150 mg del compuesto descripto en el ejemplo 19) en 5 ml tetrahidrofurano.. Se agregan 0,25 mL trietilamina y 62 mg piperidin-4-il-metanol. Se agita 12 horas al reflujo. La mezcla de reacción se mezcla con solución semisaturada de bicarbonato de sodio y se extrae con diclorometano. La solución orgánica se lava con solución saturada de bicarbonato de sodio, se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y después de purificar por cromatografía de gel de sílice se obtienen 37 mg del compuesto del título como mezcla de isómeros-5-(E/Z) dependiente del pH.

(DMSO-d6, en presencia de K_2O_3, isómero principal): δ = 0,97-1,40 (m, 9H); 1,64 (d, 2H); 1,90 (t, 2H); 2,45 (m, 2H); 2,60 (t, 2H); 2,89 (m, 2H); 3,11-3,29 (m, 4H); 4,21 (q, 2H); 4,49 (t, 1H); 6,92 (s, 1H); 7,13 (d, 1H); 7,24 (t, 1H); 7,56-7,80 (m, 2H); 8,02 (s, 1H); 10,18 (s, 1H); 10,40 (s, 1H) ppm.

Ejemplo 4

2-ciano-2-[3-etil-5-[1-(3-hidroximetil-fenilamino)-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-prop-2-inil-acetamida



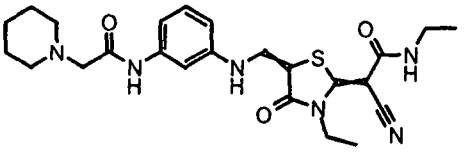
Se disuelven 50 mg del compuesto descripto en el intermediario INT9) en 5 ml etanol. Se agregan 148 mg 3-aminobencilalcohol y 100 µL trietilortoformiato. Se agita 3 horas al reflujo. Después que la mezcla de reacción se ha enfriado se retira el producto precipitado por filtrado. Después de purificar por recristalización con etanol se obtienen 56 mg del compuesto del título.

765

^{1}H-NMR (DMSO-d6, en presencia de K_2O_3, isómero principal): δ =1,24 (t, 3H); 3,07 (s,b, 1H); 3,92 (m, 2H); 4,23 (q, 2H); 4,49 (d, 2H); 5,25 (t, 1H); 7,00 (d, 1H); 7,13 (d, 1H); 7,21-7,35 (m, 2H); 7,95-8,20 (m, 2H); 10,40 (s, 1H) ppm.

Ejemplo 5

2-ciano-N-etil-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-[3-(2-piperidin-1-il-acetilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida



Se disuelven 50 mg del compuesto descripto en el intermediario INTT7) en 10 ml etanol. Se agregan 140 mg del compuesto descripto en el intermediario INT20) y 100 µL trietilortoformiato. Se agita 3 horas al reflujo. La mezcla de reacción se concentra. Después de purificar por

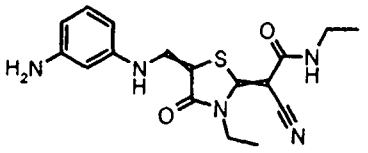
recristalización con etanol se obtienen 26 mg del compuesto del título en forma de mezcla de isómeros-5-(E/Z) dependiente del pH.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, en presencia de K_2O_3, isómero principal): δ = 1,07 (t, 1H); 1,25 (t, 3H); 1,41 (m, 2H); 1,59 (m, 4H); 2,44 (m, 4H); 3,06 (s, 2H); 3,20 (pentuplete, 2H); 4,23 (q, 2H); 6,96 (d, 1H); 7,20-7,33 (m, 2H); 7,60-7,77 (m, 2H); 8,03 (s, 1H); 9,70 (s, 1H); 10,39 (s, 1H) ppm.

766

Ejemplo 6

2-[5-[1-(3-amino-fenilamino)-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-2-ciano-N-etil-acetamida



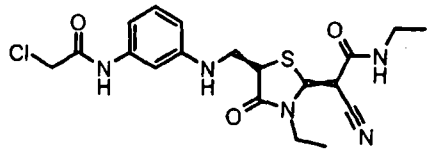
Se suspenden 7,75 g del compuesto preparado en el ejemplo 79) en 120 mL diclorometano. Se agregan 70 mL ácido trifluoracético. Se agita una hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra, se mezcla con diclorometano y hexano y se vuelve a concentrar. Después de secar bien al vacío se obtienen 11,2 g del compuesto del título en forma de sal del ácido trifluoracético. Este producto bruto se usa para las siguientes reacciones sin otra purificación.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, en presencia de K_2O_3, isómero principal): δ = 1,07 (t, 3H); 1,26 (t, 3H); 3,20 (m, 2H); 4,22 (q, 2H); 6,80 (d, 1H); 7,01 (s, 1H); 7,05 (d, 1H); 7,30 (t, 1H); 7,74

(t, 1H); 8,01 (d, 1H); 9,20 (s,b,3H); 10,35 (d, 1H) ppm.

Ejemplo 7

2-[5-[1-[3-(2-cloro-acetilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-2-ciano-N-etil-acetamida



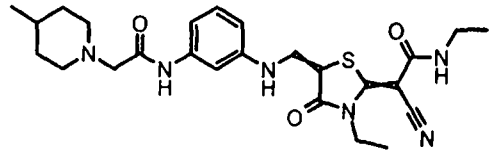
767

Se suspenden aprox. 16,9 mmol del producto bruto del compuesto preparado en el ejemplo 6) (11,2 g) en 500 mL tetrahidrofurano. Se agregan 5,15 mL trietilamina a temperatura ambiente y a continuación se agregan 3,28 g anhídrido cloracético a 15°C por porciones. Se agita 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcla con solución semisaturada de bicarbonato de sodio y se extrae con éster etílico del ácido acético. La solución orgánica se lava con solución saturada de bicarbonato de sodio, se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y después de recristalización con etanol se obtienen 5,26 g del compuesto del título como mezcla de isómeros-5-(E/Z) dependiente del pH.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, en presencia de K_2O_3, isómero principal): δ = 1,09 (t, 3H); 1,26 (t, 3H); 3,21 (pentuplete, 2H); 4,21 (q, 2H); 4,28 (s, 2H); 7,00 (d, 1H); 7,20 (d, 1H); 7,29 (t, 1H); 7,58-7,77 (m, 1H); 8,01 (s, 1H); 10,35 (s, 1H); 10,41 (s, 1H) ppm.

Ejemplo 8

2-ciano-N-etil-2-[3-etil-5-[1-{3-[2-(4-metil-piperidin-1-il)-acetilamino]-fenilamino)-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida



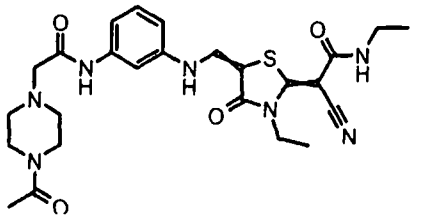
Se disuelven 100 mg del compuesto descripto en el ejemplo 7) en 5 ml dimetilformamida. Se agregan 0,15 mL trietilamina, 6 mg yoduro de potasio y 38 µL 4-metilpiperidina. Se agita 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcla con solución semisaturada de bicarbonato de sodio y se extrae con éster etílico del ácido acético. La solución orgánica se lava con solución saturada de bicarbonato de sodio, se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y después de purificar por cromatografía de gel de sílice se obtienen 62 mg del compuesto del título como mezcla de isómeros-5-(E/Z) dependiente del pH.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, en presencia de K_2O_3, isómero principal): δ = 0,91 (d, 3H); 1,08 (t, 3H); 1,14-1,40 (m, 6H); 1,59 (d, 2H); 2,12 (t, 2H); 2,83 (d, 2H); 3,09 (s, 2H); 3,21 (m, 2H); 4,22 (q, 4H); 6,96 (d, 2H); 7,20-7,33 (m, 2H); 7,58-7,78 (m, 2H); 8,04 (s, 1H); 9,69 (s,1H); 10,40 (s, 1H) ppm.

Ejemplo 9

2-[5-[1-{3-[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-acetilamino]-

fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-2-ciano-N-etil-acetamida



769

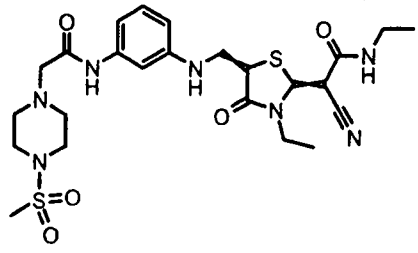
Se suspenden 94 mg del compuesto preparado en el ejemplo 80) en 5 mL diclorometano. Se agregan 2,5 mL ácido trifluoracético. Se agita 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra, se mezcla con diclorometano y hexano y se vuelve a concentrar. Después de secar bien al vacío el residuo así obtenido se suspende en 5 mL dimetilformamida. Se agregan 50 µL ácido acético, 67 mg bicarbonato de sodio y 62 mg TBTU. Se agita 12 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcla con solución semisaturada de bicarbonato de sodio y se extrae con éster etílico del ácido acético. La solución orgánica se lava con solución saturada de bicarbonato de sodio, se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y después de recristalización con etanol se obtienen 48 mg del compuesto del título en forma de mezcla de isómeros 5-(E/Z) dependiente del pH.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, en presencia de K_2O_3, isómero principal): δ = 1,07 (t, 3H); 1,25 (t, 3H); 2,00 (s, 3H); 2,41-2,60 (m, 4H); 3,14-3,28 (m, 4H); 3,50 (m, 4H); 4,22 (q, 2H); 6,98 (m,

1H); 7,21-7,31 (m, 2H); 7,63-7,76 (m, 2H); 8,00 (s, 1H); 9,81 (s, 1H); 10,40 (s, 1H) ppm.

Ejemplo 10

2-ciano-N-etil-2-[3-etil-5-[1-{3-[2-(4-metansulfonil-piperazin-1-il)-acetilamino]-fenilamino)-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida



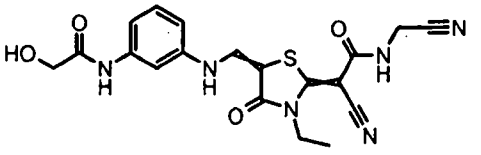
Se suspenden 120 mg del compuesto preparado en el ejemplo 80) en 5 mL diclorometano. Se agregan 2,5 mL ácido trifluoracético. Se agita 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra, se mezcla con diclorometano y hexano y se vuelve a concentrar. Después de secar bien al vacío el residuo así obtenido se suspende en 5 mL tetrahidrofurano. Se agregan 150 µL trietilamina, 20 µL cloruro del ácido metansulfónico. Se agita 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcla con solución semisaturada de bicarbonato de sodio y se extrae con éster etílico del ácido acético. La solución orgánica se lava con solución saturada de bicarbonato de sodio, se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y después de recristalización con etanol se obtienen 46 mg del compuesto del título en forma de mezcla de isómeros-5-(E/Z)

dependiente del pH.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, en presencia de K_2O_3, isómero principal): δ = 1,08 (t, 3H); 1,24 (t, 3H); 2,63 (m, 4H); 2,91 (s, 3H); 3,10-3,28 (m, 8H); 4,22 (q, 2H); 6,95 (s, 1H); 7,20-7,30 (m, 2H); 7,56-7,75 (m, 2H); 8,05 (s, 1H); 9,80 (s, 1H); 10,40 (s, 1H) ppm.

Ejemplo 11

2-ciano-N-cianometil-2-[3-etil-5-[1-[3-(2-hidroxi-acetilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida



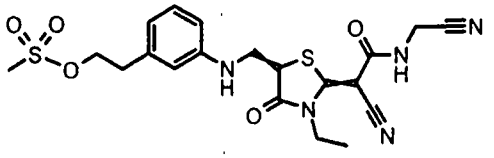
Se disuelven 100 mg del compuesto preparado en el ejemplo 95) en 10 mL metanol. Se mezcla 1 mL agua y 30 mg carbonato de potasio. Se agita 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcla con agua y se extrae con éster etílico del ácido acético. La solución orgánica se lava con solución saturada de bicarbonato de sodio, se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y después de recristalización con etanol se obtienen 72 mg del compuesto del título como mezcla de isómeros-5-(E/Z) dependiente del pH.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, en presencia de K_2O_3, isómero principal): δ = 1,26 (t, 3H); 4,01 (d, 1H); 4,17 (d, 2H); 4,25 (q, 2H);

5,70 (t, 1H); 6,99 (d, 2H); 7,28 (t, 1H); 7,40 (d, 1H); 7,81 (s, 1H); 8,09 (s, 1H); 8,35 (s, 1H); 9,73 (s, 1H); 10,53 (s, 1H) ppm.

Ejemplo 12

Éster etílico del ácido 2-(3-{[2-[1-ciano-1-(cianometil-carbamoil)-met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-ilidenmetil]-amino}-fenil)-metansulfónico



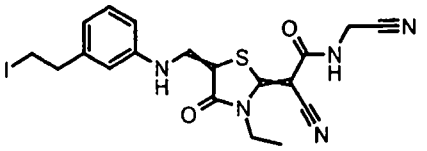
Se disuelve 1,0 g del compuesto preparado en el ejemplo 71) en 10 mL dimetilformamida y 200 mL tetrahidrofurano. Se agrega a -10°C, 0,9 mL trietilamina y 0,31 mL cloruro matansulfónico. Se agita una hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcla con solución semisaturada de bicarbonato de sodio y se extrae con éster etílico del ácido acético. La solución orgánica se lava con solución saturada de bicarbonato de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. El sólido obtenido se mezcla con diclorometano, se agita una hora a temperatura ambiente y se separa por filtrado. Se obtiene 1,0g del compuesto del título como mezcla de isómeros-5-(E/Z) dependiente del pH.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, en presencia de K_2O_3, isómero principal): δ = 1,26 (t, 3H); 3,00 (t, 2H); 3,11 (s, 3H); 4,17 (m, 2H); 4,24 (q, 2H); 4,45 (t, 2H); 7,01 (d, 1H); 7,19 (d, 1H);

7,25-7,36 (m, 2H); 8,19 (s, 1H); 8,34 (t, 1H); 10,41 (s, 1H) ppm.

Ejemplo 13

2-ciano-N-cianometil-2-[3-etil-5-[1-[3-(2-iodo-etil)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida

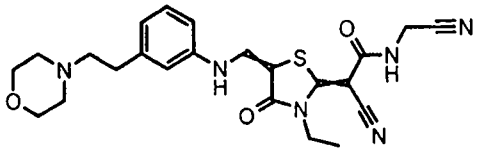


Se disuelven 4,5 g del compuesto preparado en el ejemplo 12) en 400 mL butanona. Se agrega 1,72 g yoduro de sodio. Se agita 8 horas al reflujo. La mezcla de reacción se mezcla con agua y se extrae con éster etílico del ácido acético. De la fase acuosa se recupera por filtración, 1,6 g del material de partida. La solución orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. Se obtienen 3,0 g del compuesto del título como mezcla de isómeros-5-(E/Z) dependiente del pH.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, en presencia de K_2O_3, isómero principal): δ = 1,27 (t, 3H); 3,12 (t, 2H); 3,50 (t, 2H); 4,16 (d, 2H); 4,24 (q, 2H); 6,98 (d, 1H); 7,18 (d, 1H); 7,22-7,34 (m, 2H); 8,20 (d, 1H); 8,35 (t, 1H); 10,41 (d, 1H) ppm.

Ejemplo 14

2-ciano-N-cianometil-2-[3-etil-5-[1-[3-(2-morfolin-4-il-etil)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida

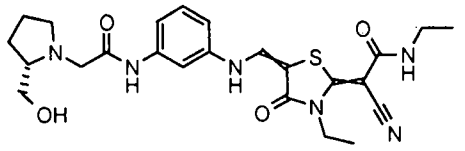
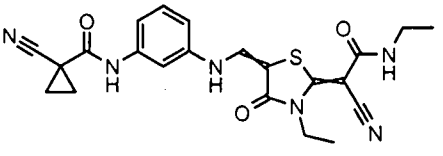


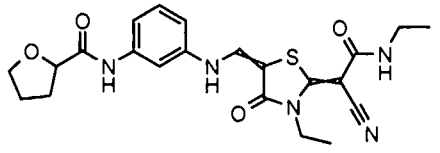
Se disuelven 120 mg del compuesto preparado en el ejemplo 13) en 5 mL dimetilformamida. Se agregan 42 mg morfolina y 65 mg carbonato de potasio. Se agita 12 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcla con agua. y se extrae con éster etílico del ácido acético. La solución orgánica se lava con solución saturada de bicarbonato de sodio, se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y después de purificar por cromatografía de gel de sílice se obtienen 40 mg del compuesto del título como mezcla de isómeros-5-(E/Z) dependiente del pH.

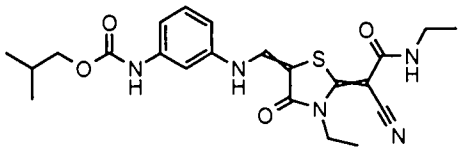
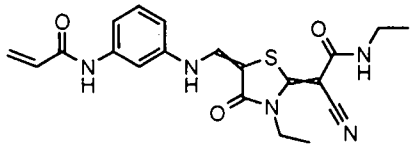
^{1}H-NMR (DMSO-d6, en presencia de K_2O_3, isómero principal): δ =1,27 (t, 3H); 2,43 (m, 4H); 2,52 (m, 2H); 2,74 (m, 2H); 3,59 (m, 4H); 4,17 (m, 2H); 4,23 (q, 2H); 6,95 (d, 1H); 7,11 (d, 1H); 7,19-7,30 (m, 2H); 8,18 (s, 1H); 8,32 (s, 1H); 10,39 (s, 1H) ppm.

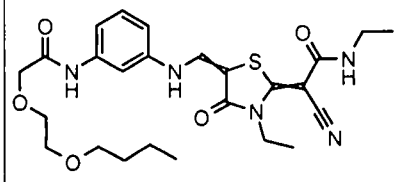
Los siguientes compuestos se preparan con métodos análogos a los descriptos más arriba.

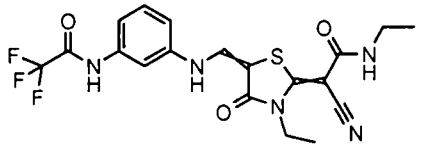
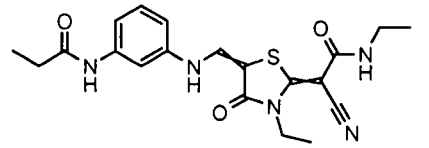
Ejemplo N°	Estructura y nombre	^{1}H-NMR	Peso mol. / MS (ESI) $[M+1]^+$	Educto / Análogo de síntesis

				sis
15	 2-ciano-N-etil-2-[3-etil-5-{1-{3-[2-((S)-2-hidroxi-metil-pirrolidin-1-il)-acetilamino]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1,06 (t, 3H);1,23 (t, 3H);1,51-1,91 (m, 4H);2,44 (m, 1H);2,62-2,75 (m, 1H); 3,01-3,77 (m, 4H);3,38 (m, 2H);3,54 (d, 1H);4,22 (q, 2H);4,68 (t, 1H);6,97 (s, 1H);7,20-7,32 (m, 2H);7,56-7,78 (m, 2H); 8,04 (s, 1H); 9,81 (s, 1H); 10,40 (s, 1H) ppm.	498.61 / 499	7 / 8
16	 1-ciano-ciclopropa-necarboxilic acid (3-{[2-[1-ciano-1-etilcarbamil-	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1,08 (t, 3H);1,23 (t,	450.52 / 451	6 / 2

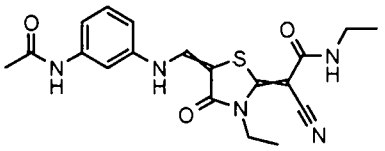
	met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-ilidenemetil]-amino}-fenil)-amida	3H);1,69 (s, 4H); 3,20 (pentuplett, 2H);4,21 (q, 2H);7,00 (s, 1H);7,21-7,33 (m, 2H);7,52-7,77 (m, 2H); 8,02 (s, 1H); 10,03 (s, 1H); 10,38 (s, 1H) ppm.		
17	 Tetrahidro-furan-2-carboxilic acid (3-{[2-[1-ciano-1-etilcarbamil-met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-ilidenemetil]-amino}-fenil)-amida	($CDCl_3$, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1,21 (t, 3H);1,39 (t, 3H);1,85-1,97 (m, 4H);3,30-3,48 (m, 2H); 3,89-4,11 (m, 2H);4,37 (m, 2H);4,48 (m, 1H);6,19 (m, 1H);6,80 (d, 1H);7,05 (d, 1H);7,25-7,42 (m, 1H); 7,58 (d, 1H);7,70	455.54 / 456	6 / 2

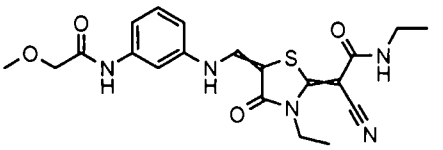
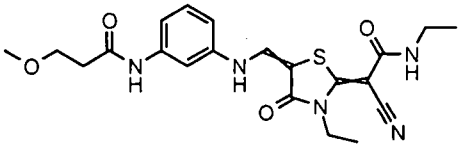
		(s, 1H);8,56 (s, 1H);10,49 (d, 1H) ppm.		
18	 isobutil éster de ácido (3-{[2-[1-ciano-1-etilcarbamil-met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-ilidenemetil]-amino}-fenil)-carbámico	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =0,93 (d, 6H);1,08 (t, 3H);1,24 (t, 3H);1,93 (m, 1H);3,20 (pentuplett, 2H); 3,89 (d, 2H); 4,22 (q, 2H); 7,39 (s, 1H); 7,09 (d, 1H); 7,21 (t, 1H); 7,49 (s, 1H); 7,68 (s, 1H); 8,00 (s, 1H); 9,68 (s, 1H); 10,40 (s, 1H) ppm.	457.55 / 458	6 / 7
19	 N-(3-{[2-[1-ciano-1-etilcarbamil-met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1,08 (t, 3H);1,24 (t,	411.48 / 412	6 / 2

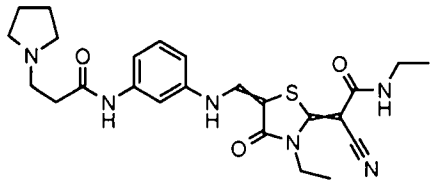
	tiazolidin-(5-(E/Z))-ilidenemetil]-amino}-fenil)-acrilamida	3H);3,20 (pentuplett, 2H); 4,21 (q, 2H); 5,28 (m, 1H); 6,27 (m, 1H); 6,44 (m, 1H); 6,91-7,04 (m, 1H);7,21-7,32 (m, 2H);7,69 (m, 1H);7,77 (s, 1H);8,00 (s, 1H);10,22 (s, 1H) ppm.		
20	 2-[5-[1-{3-[2-(2-butoxi-etoxi)-acetilamino]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-2-ciano-N-etil-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =0,88 (t, 3H);1,08 (t, 3H);1,18-1,38 (m, 5H);1,49 (pentuplett, 2H);3,21 (pentuplett, 2H); 3,42 (t, 2H); 3,57 (t, 2H); 3,68 (t, 2H); 4,10 (s, 2H); 4,23 (q, 2H); 6,99 (m, 1H);	515.63 / 516	6 / 2

		7,21-7,32 (m, 2H);7,64-7,78 (m, 2H);8,01 (d, 1H);9,69 (s, 1H);10,40 (d, 1H) ppm.		
21	 2-ciano-N-etil-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-[3-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1,08 (t, 3H);1,25 (t, 3H);3,21 (pentuplett, 2H); 4,22 (q, 2H); 7,04 (s, 1H); 7,23-7,35 (m, 2H);7,53-7,67 (m, 2H);8,05 (s, 1H);10,30-11,20 (b, 2H) ppm.	453.44 / 454	6 / 2
22	 2-ciano-N-etil-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-(3-propionilamino-fenilamino)-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1,00-1,14 (m, 6H);1,26 (t, 3H);3,32 (q, 2H);3,21	413.50 / 414	6 / 2

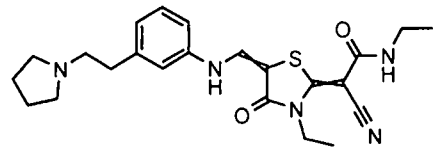
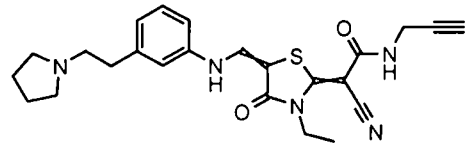
779

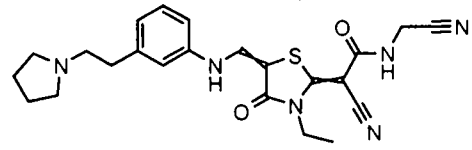
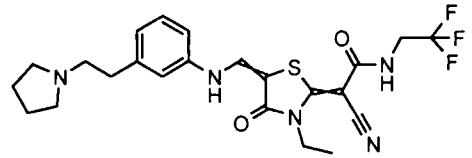
	Z))-iliden]-acetamida	(pentuplett, 2H);4,22 (q, 2H);6,92 (d, 1H);7,14-7,29 (m, 2H);7,61-7,74 (m, 2H); 7,99 (s, 1H); 9,92 (s, 1H); 10,40 (s, 1H) ppm.		
23	 2-[5-[1-(3-acetilamino-fenilamino)-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-2-ciano-N-etil-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1,09 (t, 3H); 1,24 (t, 3H);2,05 (s, 3H);3,21 (pentuplett, 2H); 4,22 (q, 2H); 6,94 (d, 1H); 7,16 (d, 1H); 7,24 (t, 1H); 7,60-7,76 (m, 2H);7,99 (s, 1H);10,00 (s, 1H);10,40 (s, 1H) ppm.	399.47 / 400	6 / 2

24	 2-ciano-N-etil-2-[3-etil-5-[1-[3-(2-metoxi-acetilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1,09 (t, 3H);1,26 (t, 3H);3,21 (pentuplett, 2H); 3,39 (s, 3H); 4,02 (s, 2H); 4,22 (q, 2H); 6,98 (d, 1H); 7,26 (t, 1H); 7,34 (d, 1H); 7,71 (t, 1H); 7,76 (s, 1H); 8,00 (d, 1H); 9,82 (s, 1H); 10,40 (d, 1H) ppm.	429.50 / 430	6 / 2
25	 2-ciano-N-etil-2-[3-etil-5-[1-[3-(3-metoxi-propionilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1,08 (t, 3H);1,25 (t, 3H);2,55 (t, 2H);3,20 (pentuplett, 2H); 3,25 (s, 3H);	443.53 / 444	6 / 2

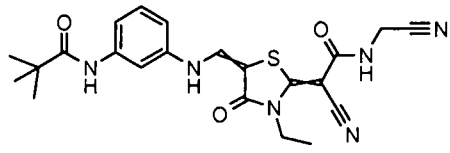
	acetamida	3,62 (t, 2H); 4,22 (q, 2H); 6,93 (d, 1H); 7,19 (d, 1H); 7,24 (t, 1H); 7,58-7,79 (m, 2H);8,00 (s, 1H);10,00 (s, 1H);10,38 (s, 1H) ppm.		
26	 2-ciano-N-etil-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-[3-(3-pirrolidin-1-il-propionilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, 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, 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.	482.60 / 483	19 / 3

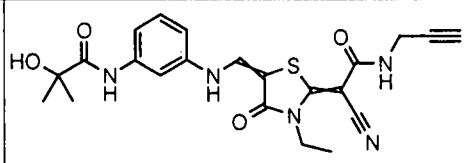
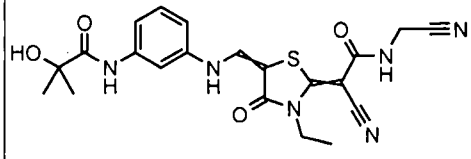
782

27	 2-ciano-N-etil-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-[3-(2-pirrolidin-1-il-etil)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1,08 (t, 3H);1,27 (t, 3H);1,68 (m, 4H);2,47 (m, 4H);2,64 (m, 2H);2,72 (m, 2H); 3,20 (pentuplett, 2H); 4,22 (q, 2H); 6,92 (d, 1H); 7,10 (d, 1H); 7,16-7,28 (m, 2H);7,70 (t, 1H);8,09 (s, 1H); 10,24 (s, 1H) ppm.	439.58 / 440	INTA1 / 1
28	 2-ciano-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-[3-(2-pirrolidin-1-il-etil)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-prop-2-inil-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1,25 (t, 3H);1,68 (m, 4H);2,48 (m, 4H);2,62 (m, 2H);2,73 (m, 2H);3,06 (s,b,	449.58 / 450	INTA1 / 1

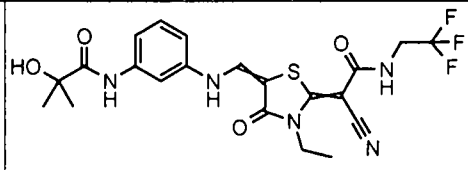
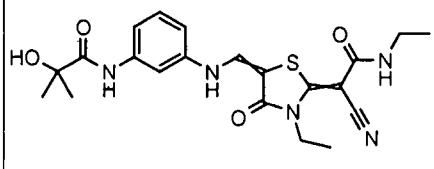
		1H);3,93 (m, 2H); 4,23 (q, 2H); 6,93 (d, 1H);7,10 (d, 1H);7,16-7,30 (m, 2H);8,08 (t, 1H);8,12 (s, 1H);10,30 (s, 1H) ppm.		
29	 2-ciano-N-cianometil-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-[3-(2-pirrolidin-1-il-etil)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1,25 (t, 3H);1,68 (m, 4H);2,50 (m, 4H);2,64 (m, 2H);2,73 (m, 2H);4,17 (d, 2H);4,23 (q, 2H);6,94 (d, 1H);7,10 (d, 1H);7,17-7,31 (m, 2H);8,16 (s, 1H);8,35 (s, 1H);10,38 (s, 1H) ppm.	450.56 / 451	INTA1 / 1
30		(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero	493.55 / 494	INTA1 / 1

284

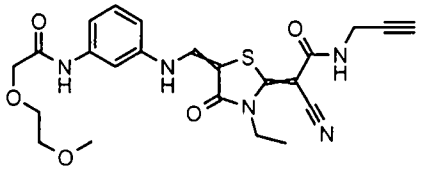
	2-ciano-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-[3-(2-pirrolidin-1-il-etil)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-acetamida	principal): δ =1,26 (t, 3H); 1,70 (m, 4H);2,47 (m, 4H);2,63 (m, 2H);2,74 (m, 2H);3,97 (m, 2H);4,25 (q, 2H);6,95 (d, 1H);7,12 (d, 1H);7,19-7,30 (m, 2H);8,15 (s, 1H);8,21 (t, 1H);10,38 (s, 1H) ppm.		
31	 2-ciano-N-cianometil-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, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1,19-1,30 (m, 12H);4,16 (d, 2H);4,24 (q, 2H);6,95 (d, 1H);7,24 (t, 1H);7,37 (d, 1H);7,72 (s, 1H);8,09 (s, 1H);8,32 (s, 1H);9,25 (s, 1H);10,53	452.54 / 453	INTA4 / 1

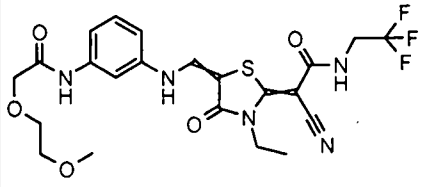
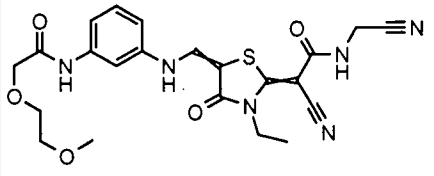
		(s, 1H) ppm.		
32	 2-ciano-2-[3-etil-5-[1-[3-(2-hidroxi-2-metil-propionilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-prop-2-inil-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1,26 (t, 3H);1,38 (s, 6H); 3,08 (s,b, 1H); 3,93 (m, 2H);4,24 (q, 2H); 5,76 (s, 1H);6,97 (d, 1H);7,25 (t, 1H);7,43 (d, 1H); 7,87 (s, 1H); 8,00-8,16 (m, 2H);9,65 (s, 1H);10,42 (d, 1H) ppm.	453.52 / 454	INTA10/1
33	 2-ciano-N-cianometil-2-[3-etil-5-[1-[3-(2-hidroxi-2-metil-propionilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1,27 (t, 3H);1,37 (s, 6H);4,17 (d, 2H);4,25 (q, 2H);5,76 (s, 1H);6,98 (d,	454.51 / 455	INTA10/1

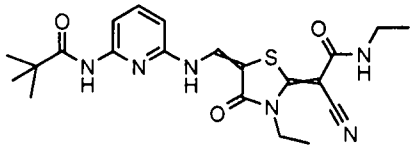
786

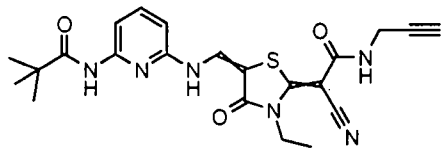
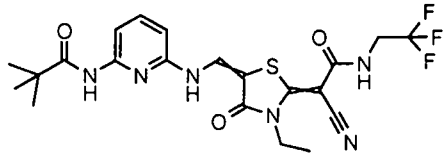
	acetamida	1H);7,26 (t, 1H);7,45 (d, 1H);7,38 (s, 1H);8,09 (d, 1H); 8,34 (t, 1H);9,66 (s, 1H);10,50 (d, 1H) ppm.		
34	 2-ciano-2-[3-etil-5-[1-[3-(2-hidroxi-2-metil-propionilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1,27 (t, 3H);1,35 (s, 6H);3,95 (m, 2H);4,25 (q, 2H);5,75 (s, 1H); 6,08 (d, 1H);7,25 (t, 1H);7,43 (d, 1H);7,88 (s, 1H);8,09 (d, 1H); 8,21 (t, 1H);9,65 (s, 1H);10,48 (d, 1H) ppm.	497.50 / 498	INTA1 0 / 1
35	 2-ciano-N-etil-2-[3-etil-5-	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal):	443.53 / 444	INTA1 0 /

187

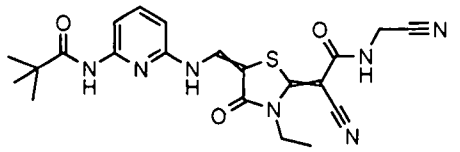
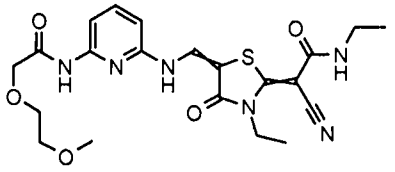
	[1-[3-(2-hidroxi-2-metil-propionilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida	δ =1,18 (t, 3H);1,25 (t, 3H);1,35 (s, 6H);3,21 (pentuplett, 2H); 4,24 (q, 2H); 5,75 (s, 1H); 6,96 (d, 1H); 7,24 (t, 1H); 7,42 (d, 1H); 7,70 (t, 1H); 7,85 (s, 1H); 8,03 (d, 1H); 9,64 (s, 1H); 10,36 (d, 1H) ppm.		1
36	 2-ciano-2-[3-etil-5-[1-{3-[2-(2-metoxi-etoxi)-acetilamino]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-prop-2-inil-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1,24 (t, 3H);3,06 (m, 1H);3,31 (s, 3H);3,54 (m, 2H);3,68 (m, 2H);3,93 (m, 2H); 4,10 (s, 2H); 4,23 (q, 2H);7,01 (m, 1H);7,23-7,34	483.55 / 484	INTA5 / 1

		(m, 2H);7,75 (s, 1H);8,03 (d, 1H);8,10 (t, 1H);9,70 (s, 1H);10,45 (d, 1H) ppm.		
37	 2-ciano-2-[3-etil-5-[1-{3-[2-(2-metoxi-etoxi)-acetilamino]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1,26 (t, 3H); 3,31 (s, 3H);3,54 (m, 2H);3,69 (m, 2H); 3,97 (m, 2H);4,10 (s, 2H);4,25 (q, 2H);7,01 (m, 1H);7,22-7,34 (m, 2H); 7,76 (s, 1H);8,07 (d, 1H);8,23 (t, 1H);9,71 (s, 1H);10,51 (d, 1H) ppm.	527.52 / 528	INTA5 / 1
38	 2-ciano-N-cianometil-2-[3-	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1,26 (t,	484.54 / 485	INTA5 / 1

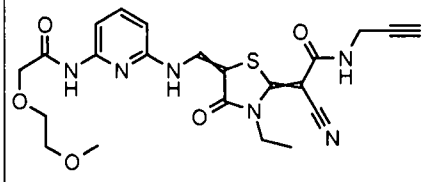
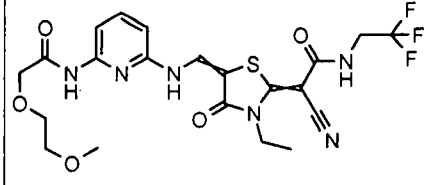
	etil-5-[1-{3-[2-(2-metoxi-etoxi)-acetilamino]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida	3H);3,31 (s, 3H);3,54 (m, 2H);3,68 (m, 2H);4,10 (s, 2H);4,18 (d, 2H);4,25 (q, 2H);7,02 (m, 1H);7,23-7,35 (m, 2H);7,75 (s, 1H);8,08 (d, 1H);8,35 (t, 1H);9,71 (s, 1H);10,55 (d, 1H) ppm.		
39	 2-ciano-2-[5-[1-[6-(2,2-dimetil-propionilamino)-piridin-2-ilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-etil-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1,09 (t, 3H);1,18-1,30 (m, 12H);3,21 (m, 2H);4,23 (q, 2H);6,78 (dd, 1H);7,63-7,79 (m, 3H); 8,74 (s, 1H); 9,68 (s, 1H); 10,67 (s, 1H) ppm.	442.54 / 443	INTA3 / 1

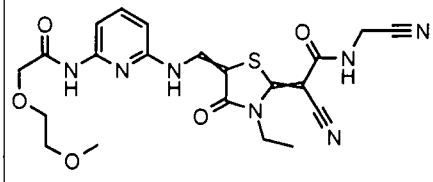
40	 2-ciano-2-[5-[1-[6-(2,2-dimetil-propionilamino)-piridin-2-ilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-prop-2-inil-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1,19-1,31 (m, 12H);3,08 (m, 1H);3,92 (m, 2H);4,22 (q, 2H);6,78 (dd, 1H);7,65-7,76 (m, 2H); 8,14 (s, 1H); 8,78 (s, 1H); 9,68 (s, 1H); 10,75 (s, 1H) ppm.	452.54 / 453	INTA3 / 1
41	 2-ciano-2-[5-[1-[6-(2,2-dimetil-propionilamino)-piridin-2-ilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1,15-1,31 (m, 12H);3,95 (m, 2H);4,22 (q, 2H);6,71 (d, 1H);7,58-7,72 (m, 2H);8,02 (s, 1H);8,88 (s, 1H);9,55 (s, 1H);10,80 (s,	496.51 / 497	INTA3 / 1

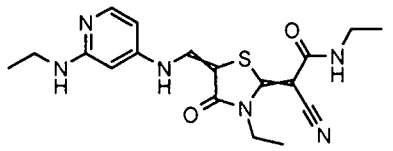
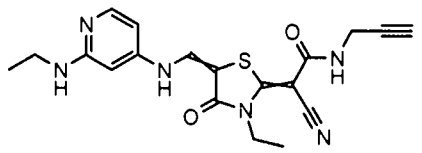
791

		1H) ppm.		
42	 2-ciano-N-cianometil-2-[5-[1-[6-(2,2-dimetil-propionilamino)-piridin-2-ilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1,19-1,32 (m, 12H);4,18 (d, 2H);4,25 (q, 2H);6,80 (d, 1H);7,65-7,78 (m, 2H);8,40 (t, 1H);8,80 (s, 1H);9,70 (s, 1H);10,81 (s, 1H) ppm.	453.52 / 454	INTA3 / 1
43	 2-ciano-N-etil-2-[3-etil-5-[1-{6-[2-(2-metoxi-etoxi)-acetilamino]-piridin-2-ilamino}-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1,08 (t, 3H);1,25 (t, 3H);3,21 (m, 2H);3,33 (s, 3H);3,52 (m, 2H);3,69 (m, 2H);4,15 (s, 2H);4,22 (q, 2H);6,79 (dd, 1H);7,64-7,81	474.54 / 475	INTA6 / 1

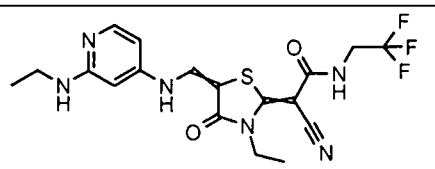
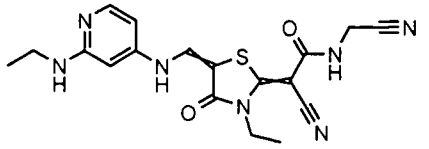
792

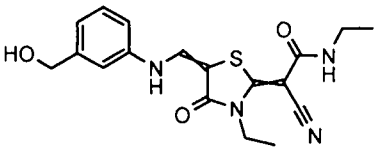
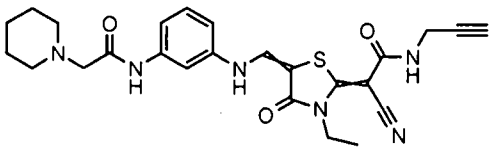
		(m, 3H);8,67 (s, 1H);9,94 (s, 1H);10,75 (s, 1H) ppm.		
44	 2-ciano-2-[3-etil-5-[1-{6-[2-(2-metoxi-etoxi)-acetilamino]-piridin-2-ilamino}-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-prop-2-inil-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1,24 (t, 3H);3,09 (m, 1H);3,35 (s, 3H);3,51 (m, 2H);3,69 (m, 2H);3,92 (m, 2H);4,15 (s, 2H);4,22 (q, 2H);6,82 (dd, 1H);7,69-7,81 (m, 2H);8,17 (t, 1H); 8,68 (s, 1H);9,99 (s, 1H);10,85 (s, 1H) ppm.	484.53 / 485	INTA6 / 1
45	 2-ciano-2-[3-etil-5-[1-{6-[2-(2-metoxi-etoxi)-acetilamino]-piridin-2-	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1,25 (t, 3H);3,33 (s, 3H);3,51 (m,	528.51 / 529	INTA6 / 1

	ilamino}-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-acetamida	2H);3,69 (m, 2H);3,97 (m, 2H);4,15 (s, 2H);4,24 (q, 2H);6,80 (dd, 1H);7,68-7,82 (m, 2H);8,28 (t, 1H);8,70 (s, 1H);9,99 (s, 1H);10,87 (s, 1H) ppm.		
46	 2-ciano-N-cianometil-2-[3-etil-5-[1-{6-[2-(2-metoxi-etoxi)-acetilamino]-piridin-2-ilamino}-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1,25 (t, 3H);3,34 (s, 3H);3,52 (m, 2H);3,69 (m, 2H);4,08-4,32 (m, 6H);6,79 (d, 1H);7,65-7,81 (m, 2H); 8,35 (s, 1H); 8,73 (s, 1H); 9,95 (s, 1H); 10,88 (s, 1H) ppm.	485.52 / 486	INTA6 / 1

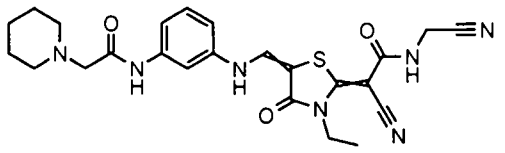
47	 2-ciano-N-etil-2-[3-etil-5-[1-(2-etilamino-piridin-4-ilamino)-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =0,99-1,17 (m, 6H);1,25 (t, 3H);3,12-3,29 (m, 4H); 4,21 (q, 1H); 6,22 (s, 1H); 6,38-6,50 (m, 2H);7,75 (t, 1H);7,83 (d, 1H);7,99 (d, 1H);10,20 (d, 1H) ppm.	386.48 / 387	INTA2 / 1
48	 2-ciano-2-[3-etil-5-[1-(2-etilamino-piridin-4-ilamino)-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-prop-2-inil-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1,11 (t, 3H);1,26 (t, 3H);3,07 (m, 1H);3,23 (m, 2H);3,92 (m, 2H);4,22 (q, 2H);6,28 (d, 1H);6,44 (dd, 1H);6,53 (t, 1H);7,84 (d,	396.47 / 397	INTA2 / 1

794

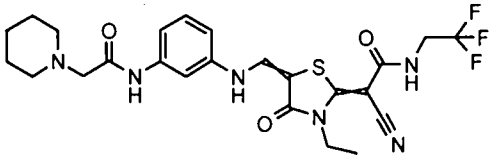
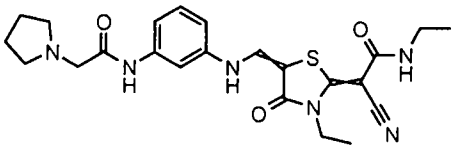
		1H);8,01 (d, 1H);8,17 (t, 1H);10,30 (d, 1H) ppm.		
49	 2-ciano-2-[3-etil-5-[1-(2-etilamino-piridin-4-ilamino)-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1,11 (t, 3H);1,26 (t, 3H);3,22 (m, 2H);3,97 (m, 2H);4,24 (q, 2H);6,24 (d, 1H);6,40-6,50 (m, 2H);7,84 (d, 1H);8,03 (s, 1H);8,27 (t, 1H);10,31 (s, 1H) ppm.	440.45 / 441	INTA2 / 1
50	 2-ciano-N-cianometil-2-[3-etil-5-[1-(2-etilamino-piridin-4-ilamino)-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1,11 (t, 3H);1,26 (t, 3H);3,22 (m, 2H);4,18 (d, 2H);4,23 (q, 2H);6,26 (d,	397.46 / 398	INTA2 / 1

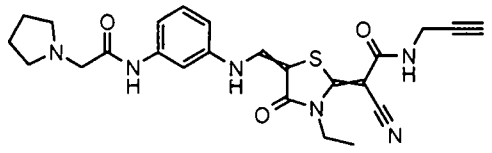
		1H);6,38-6,51 (m, 2H);7,35 (d, 1H);8,06 (d, 1H);8,40 (t, 1H);10,34 (d, 1H) ppm.		
51	 2-ciano-N-etil-2-[3-etil-5-[1-(3-hidroximetil-fenilamino)-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1,08 (t, 3H);1,25 (t, 3H);3,21 (pentuplett, 2H); 4,23 (q, 2H); 4,50 (d, 2H); 5,24 (t, 1H); 7,00 (d, 1H); 7,14 (d, 1H); 7,23-7,33 (m, 2H);7,69 (t, 1H);8,08 (s, 1H);10,33 (s, 1H) ppm.	372.45 / 373	INTT7 / 4
52	 2-ciano-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-[3-(2-piperidin-1-il-acetilamino)-fenilamino]-	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1,26 (t, 3H);1,41 (m,	492.60 / 493	INTT9 + INT20 / 5

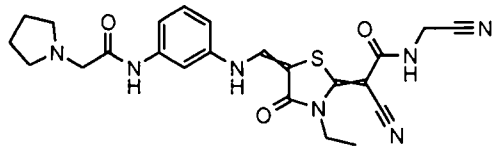
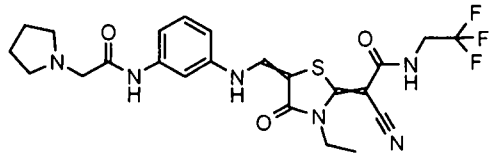
746

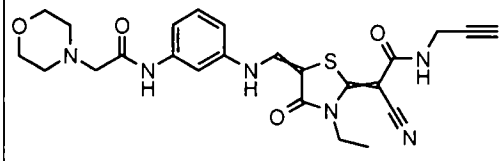
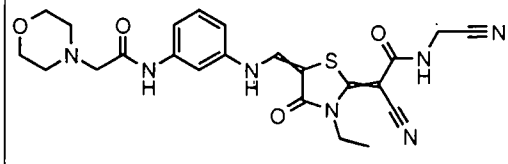
	met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-prop-2-inil-acetamida	2H);1,59 (m, 4H);2,45 (m, 4H);3,01-3,11 (m, 3H);3,92 (m, 2H);4,24 (q, 2H);7,00 (d, 1H);7,21-7,35 (m, 2H); 7,72 (s, 1H); 8,00-8,15 (m, 2H);9,71 (s, 1H);10,43 (d, 1H) ppm.		
53	 2-ciano-N-cianometil-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-[3-(2-piperidin-1-il-acetilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1,27 (t, 3H); 1,42 (m, 2H);1,58 (m, 4H);2,47 (m, 4H);3,08 (s, 2H);4,17 (d, 2H);4,24 (q, 2H); 6,94-7,05 (m, 1H);7,21-7,34 (m, 2H); 7,75 (s, 1H); 8,09 (d, 1H); 8,36 (t, 1H);	493.59 / 494	INTT10 + INT20 / 5

797

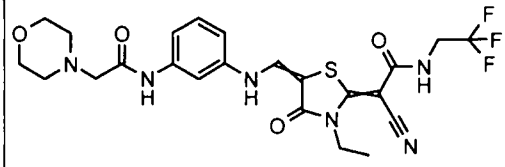
		9,74 (s, 1H); 10,52 (d, 1H) ppm.		
54	 2-ciano-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-[3-(2-piperidin-1-il-acetilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1,27 (t, 3H);1,41 (m, 2H);1,59 (m, 4H);2,45 (m, 4H);3,08 (s, 2H);3,97 (m, 2H); 4,24 (q, 2H);7,00 (d, 1H);7,21-7,34 (m, 2H);7,74 (s, 1H);8,08 (s, 1H);8,21 (t, 1H);9,72 (s, 1H);10,50 (s, 1H) ppm.	536.58 / 537	INTT8 + INT20 / 5
55	 2-ciano-N-etil-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-[3-(2-pirrolidin-1-il-acetilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1,08 (t, 3H);1,25 (t, 3H);1,77 (m, 4H);2,60 (m,	468.58 / 469	INTT7 + INT22 / 5

	iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida	4H);3,21 (pentuplett, 2H); 3,26 (s, 2H); 4,23 (q, 2H); 6,97 (d, 2H); 7,20-7,37 (m, 2H);7,62-7,78 (m, 2H);8,02 (s, 1H);9,76 (s, 1H);10,39 (s, 1H) ppm.		
56	 2-ciano-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-[3-(2-pirrolidin-1-il-acetilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-prop-2-inil-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1,24 (t, 3H);1,76 (m, 4H);2,60 (m, 4H);3,05 (m, 1H);3,25 (s, 2H);3,91 (m, 2H);4,23 (q, 2H);6,88 (s, 1H);7,20 (t, 1H);7,29 (d, 1H);7,61 (s, 1H);7,73-8,01 (b, 1H);8,12 (s, 1H);9,70 (s, 1H);10,45	478.57 / 479	INTT9 + INT22 / 5

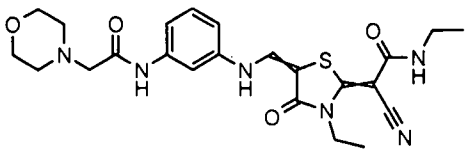
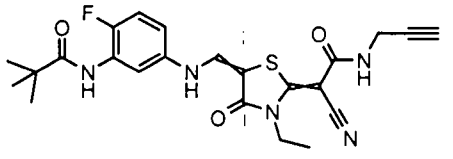
		(s, 1H) ppm.		
57	 2-ciano-N-cianometil-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-[3-(2-pirrolidin-1-il-acetilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1,26 (t, 3H);1,87 (m, 4H);3,02 (m, 4H);3,80 (s, 2H);4,17 (d, 2H);4,24 (q, 2H);6,99-7,09 (m, 1H);7,24-7,38 (m, 2H); 7,74 (s, 1H); 8,07 (d, 1H); 8,36 (t, 1H); 10,35 (s, 1H); 10,58 (d, 1H) ppm.	479.56 / 480	INTT10 + INTT22 / 5
58	 2-ciano-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-[3-(2-pirrolidin-1-il-acetilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-(2,2,2-trifluoro-	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1,26 (t, 3H);1,75 (m, 4H);2,60 (m, 4H);3,25 (s, 2H);3,96 (m, 2H);4,24 (q,	522.55 / 523	INTT8 + INTT22 / 5

	etil)-acetamida	2H);6,98 (d, 1H);7,21-7,38 (m, 2H);7,75 (s, 1H);8,08 (s, 1H);8,21 (t, 1H);9,78 (s, 1H);10,50 (s, 1H) ppm.		
59	 2-ciano-2-[3-etil-5-[1-[3-(2-morfolin-4-il-acetilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-prop-2-inil-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1,25 (t, 3H);2,51 (m, 4H);3,06 (m, 1H);3,13 (s, 2H);3,65 (m, 4H);3,92 (m, 2H);4,24 (q, 2H);6,95 (s, 1H);7,20-7,33 (m, 2H);7,67 (s, 1H);7,92-8,15 (m, 2H); 9,78 (s, 1H); 10,45 (s, 1H) ppm.	494.57 / 495	INTT9 + INT24 / 5
60		(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero	495.56 / 496	INTT1 0 +

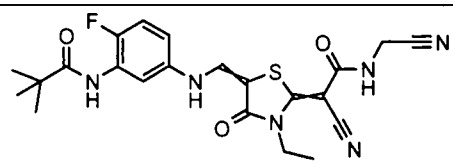
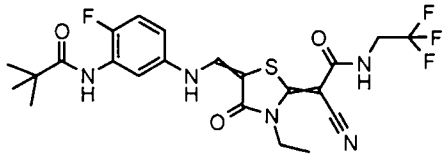
801

	2-ciano-N-cianometil-2-[3-etil-5-[1-[3-(2-morfolin-4-il-acetilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida	principal): δ =1,27 (t, 3H);2,51 (m, 4H);3,15 (s, 2H);3,64 (m, 4H);4,15 (d, 2H);4,24 (q, 2H);6,96-7,06 (m, 1H);7,23-7,36 (m, 2H); 7,74 (s, 1H); 8,08 (d, 1H); 8,35 (t, 1H); 9,81 (s, 1H); 10,53 (d, 1H) ppm.		INT24 / 5
61	 2-ciano-2-[3-etil-5-[1-[3-(2-morfolin-4-il-acetilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1,27 (t, 3H);2,51 (m, 4H);3,14 (s, 2H);3,64 (m, 4H);3,97 (m, 2H);4,25 (q, 2H);6,95-7,04 (m, 1H);7,22-7,33 (m, 2H); 7,73 (s, 1H);	538.55 / 539	INTT8 + INT24 / 5

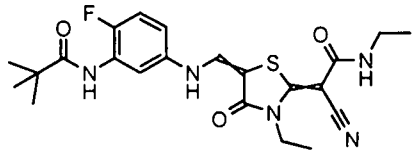
802

		8,07 (d, 1H); 8,21 (t, 1H); 9,80 (s, 1H); 10,50 (d, 1H) ppm.		
62	 2-ciano-N-etil-2-[3-etil-5-[1-[3-(2-morfolin-4-il-acetilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1,08 (t, 3H);1,25 (t, 3H);2,50 (m, 4H);3,13 (s, 2H);3,20 (m, 2H);3,65 (m, 4H);4,23 (q, 2H);6,91-7,02 (m, 1H);7,20-7,33 (m, 2H); 7,63-7,75 (m, 2H);8,01 (s, 1H);9,79 (s, 1H);10,39 (s, 1H) ppm.	484.58 / 485	INTT7 + INT24 / 5
63	 2-ciano-2-[5-[1-[3-(2,2-dimetil-propionilamino)-4-fluoro-fenilamino]-met-	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1,19-1,30 (m, 12H);3,07	469.54 / 470	INTT9 + INT19 / 5

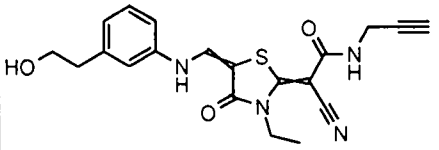
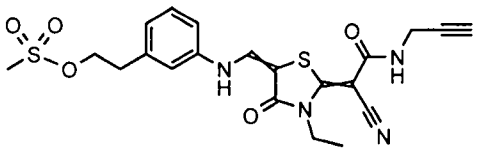
803

	(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-prop-2-inil-acetamida	(m, 1H);3,92 (m, 2H);4,23 (q, 2H);7,09-7,18 (m, 1H); 7,22 (t, 1H); 7,51 (m, 1H); 8,02 (d, 1H); 8,10 (t, 1H); 9,08 (s, 1H); 10,39 (d, 1H) ppm.		
64	 2-ciano-N-cianometil-2-[5-[1-[3-(2,2-dimetil-propionilamino)-4-fluoro-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1,16-1,31 (m, 12H);4,17 (d, 2H);4,23 (q, 2H);7,11-7,19 (m, 1H); 7,24 (t, 1H); 7,03 (m, 1H); 8,07 (d, 1H); 8,36 (t, 1H); 9,09 (s, 1H); 10,45 (d, 1H) ppm.	470.53 / 471	INTT10 + INT19 / 5
65		(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero	513.51 / 514	INTT8 + INT19

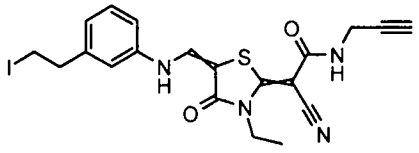
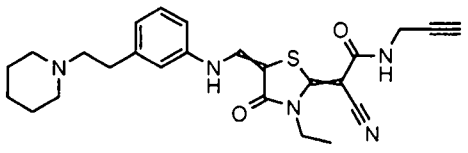
804

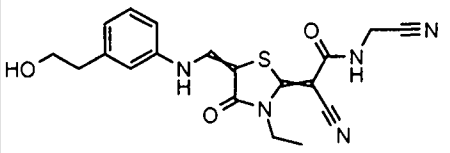
	2-ciano-2-[5-[1-[3-(2,2-dimetil-propionilamino)-4-fluoro-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-acetamida	principal): δ =1,17-1,33 (m, 12H);3,97 (m, 2H);4,23 (q, 2H);7,11 (s, 1H);7,21 (t, 1H);7,49 (s, 1H);8,08 (s, 1H);8,13 (s, 1H);9,06 (s, 1H);10,44 (s, 1H) ppm.		/ 5
66	 2-ciano-2-[5-[1-[3-(2,2-dimetil-propionilamino)-4-fluoro-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-etil-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1,08 (t, 3H);1,15-1,30 (m, 12H);3,20 (pentuplett, 2H);4,21 (q, 2H);7,08-7,16 (m, 1H);7,21 (t, 1H);7,51 (m, 1H);7,70 (t, 1H);8,00 (s, 1H);9,08 (s, 1H);10,31 (s, 1H) ppm.	459.54 / 460	INTT7 + INT19 / 5

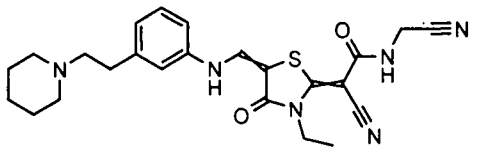
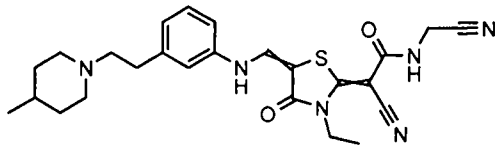
805

67	 2-ciano-2-[3-etil-5-[1-[3-(2-hidroxi-etil)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-prop-2-inil-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1,25 (t, 3H);2,72 (t, 2H);3,07 (m, 1H);3,62 (q, 2H);3,92 (m, 2H);4,23 (q, 2H);4,65 (t, 1H);6,92 (d, 1H);7,11 (d, 1H);7,17 (s, 1H);7,23 (t, 1H);8,06 (s, 1H);8,12 (s, 1H);10,33 (s, 1H) ppm.	396.47 / 397	INTA8 / 1
68	 2-(3-{[2-[1-ciano-1-prop-2-inilcarbamil-met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-ilidenemetil]-amino}-fenil)-etil éster de ácido metansulfónico	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1,26 (t, 3H);3,01 (t, 2H);3,07 (m, 1H);3,12 (s, 3H);3,93 (m, 2H);4,24 (q, 2H);4,43 (t,	474.56 / 475	67 / 12

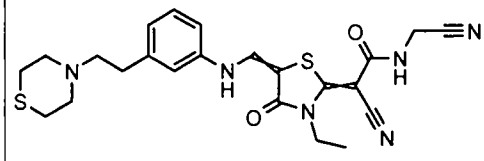
306

		2H);7,00 (d, 1H);7,18 (d, 1H);7,23-7,34 (m, 2H);8,09 (t, 1H);8,16 (s, 1H);10,32 (s, 1H) ppm.		
69	 2-ciano-2-[3-etil-5-[1-[3-(2-iodo-etil)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-prop-2-inil-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1,25 (t, 3H);3,06 (m, 1H);3,13 (t, 2H);3,50 (t, 2H);3,92 (m, 2H);4,21 (q, 2H);6,96 (d, 1H);7,16 (d, 1H);7,20-7,32 (m, 2H);8,08 (s,b, 1H);8,15 (s, 1H);10,31 (s, 1H) ppm.	506.37 / 507	68 / 13
70	 2-ciano-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-[3-(2-piperidin-1-il-etil)-fenilamino]-met-	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1,25 (t, 3H);1,39 (m,	463.60 / 464	69 / 14

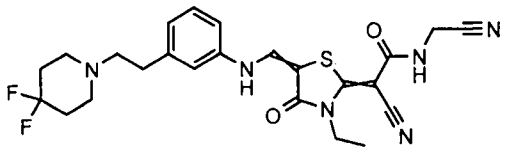
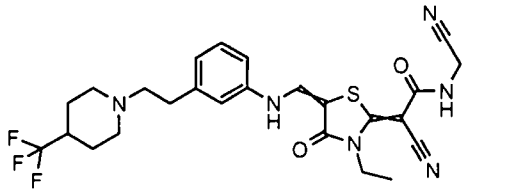
	(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-prop-2-inil-acetamida	1H);1,50 (m, 4H);2,30-2,52 (m, 6H);2,72 (m, 2H);3,07 (m, 1H);3,92 (m, 2H);4,24 (q, 2H);6,93 (d, 1H);7,11 (d, 1H);7,17-7,29 (m, 2H); 8,04-8,18 (m, 2H);10,30 (s,b, 1H) ppm.		
71	 2-ciano-N-cianometil-2-[3-etil-5-[1-[3-(2-hidroxi-etil)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1,26 (t, 3H);2,72 (t, 2H);3,61 (q, 2H);4,17 (d, 2H);4,23 (q, 2H);4,65 (t, 1H);6,93 (d, 1H);7,13 (d, 1H);7,19 (s, 1H);7,24 (t, 1H);8,15 (s, 1H);8,32 (t, 1H);10,41 (s,	397.46 / 398	INTA8 / 1

		1H) ppm.		
72	 2-ciano-N-cianometil-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-[3-(2-piperidin-1-il-etil)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1,25 (t, 3H);1,39 (m, 2H);1,50 (m, 4H);2,40 (m, 4H); 2,49 (t, 2H);2,53 (t, 2H);4,16 (d, 2H);4,25 (q, 2H);6,94 (d, 1H);7,11 (d, 1H);7,16-7,30 (m, 2H);8,16 (s, 1H);8,32 (s, 1H);10,48 (s,b, 1H) ppm.	464.59 / 465	13 / 14
73	 2-ciano-N-cianometil-2-[3-etil-5-[1-{3-[2-(4-metil-piperidin-1-il)-etil]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =0,88 (d, 3H);1,02-1,20 (m, 2H);1,20-1,39 (m, 4H); 1,57 (d, 2H); 1,91 (t, 2H);	478.62 / 479	13 / 14

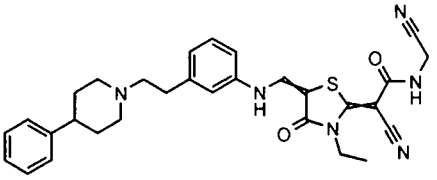
809

	acetamida	2,40-2,55 (m, 2H);2,71 (t, 2H);2,88 (d, 2H);4,17 (m, 2H);4,23 (q, 2H);6,93 (d, 1H);7,10 (d, 1H);7,26-7,30 (m, 2H);8,18 (s, 1H);8,31 (s, 1H);10,39 (s, 1H) ppm.		
74	 2-ciano-N-cianometil-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-[3-(2-tiomorfolin-4-il-etil)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1,25 (t, 3H);2,51-2,67 (m, 6H);2,67-2,81 (m, 6H); 4,17 (m, 2H); 4,24 (q, 2H); 6,93 (d, 1H); 7,11 (d, 1H); 7,20 (s, 1H); 7,24 (t, 1H); 8,17 (s, 1H); 8,32 (s, 1H); 10,39 (s, 1H) ppm.	482.63 / 483	13 / 14

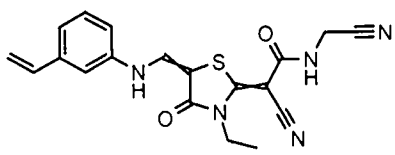
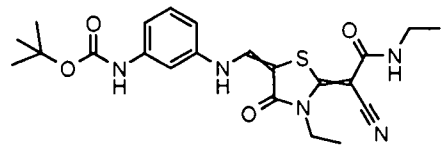
810

75	 2-ciano-N-cianometil-2-[5-[1-{3-[2-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-etil]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1,26 (t, 3H);1,85-2,07 (m, 4H);2,50-2,67 (m, 6H); 2,75 (m, 2H); 4,17 (d, 2H); 4,26 (q, 2H); 6,93 (d, 1H); 7,10 (m, 1H); 7,15-7,31 (m, 2H);8,18 (s, 1H);8,28 (s,b, 1H);10,39 (s, 1H) ppm.	500.57 / 501	13 / 14
76	 2-ciano-N-cianometil-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-{3-[2-(4-trifluorometil-piperidin-1-il)-etil]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1,24 (t, 3H);1,36-1,52 (m, 2H);1,78 (d, 2H);1,99 (t, 2H);2,13-2,36 (m, 1H); 2,54 (m, 2H); 2,73 (m, 2H);	532.59 / 533	13 / 14

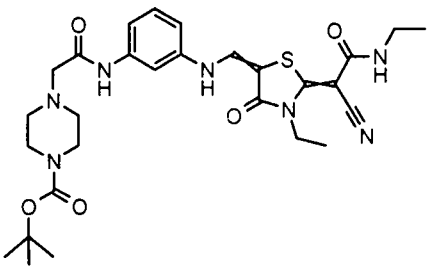
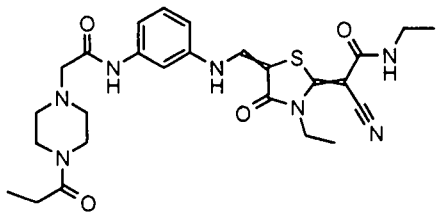
911

		3,01 (d, 2H); 4,16 (m, 2H); 4,23 (q, 2H); 6,92 (d, 1H); 7,01-7,30 (m, 3H);8,19 (s, 1H);8,27 (s, 1H);10,40 (s, 1H) ppm.		
77	 2-ciano-N-cianometil-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-{3-[2-(4-fenil-piperidin-1-il)-etil]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal; señales seleccionadas): δ =1,24 (t, 3H);1,56-1,99 (m, 4H);2,09 (t, 2H);2,56 (m, 2H);2,76 (m, 2H);3,04 (d, 2H);4,13 (d, 2H);4,24 (q, 2H);6,94 (d, 1H);7,01-7,40 (m, 8H); 8,10-8,35 (m, 2H);10,40 (s, 1H) ppm.	540.69 / 541	13 / 14

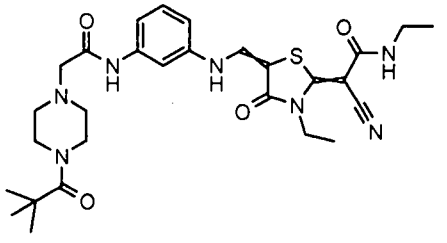
812

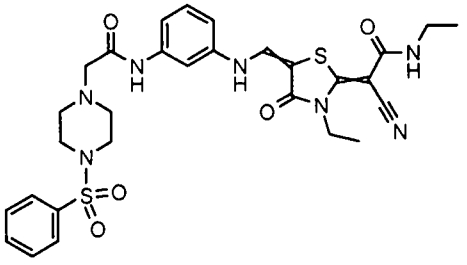
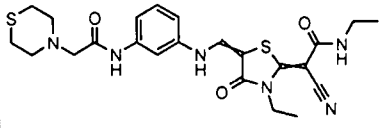
78	 2-ciano-N-cianometil-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-(3-vinil-fenilamino)-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1,25 (t, 3H);4,17 (d, 2H);4,23 (q, 2H);5,31 (d, 1H);5,90 (d, 1H);6,74 (dd, 1H);7,13-7,26 (m, 2H);7,32 (t, 1H);7,44 (s, 1H);8,20 (s, 1H);8,34 (t, 1H);10,41 (s, 1H) ppm.	379.44 / 380	13 / 14
79	 ter-butil éster de ácido (3-{[2-[1-ciano-1-etilcarbamil-met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-ilidenemetil]-amino}-fenil)-carbámico	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1,06 (t, 3H);1,23 (t, 3H);1,49 (s, 9H); 3,20 (m, 2H);4,22 (q, 2H);6,88 (d, 1H);7,14 (d, 1H);7,20 (t, 1H);7,55 (s,	457.56 / 458	INTA9 / 1

813

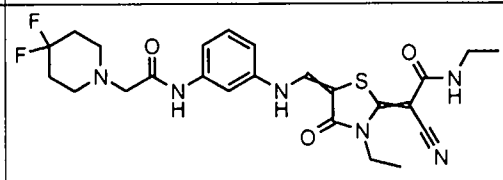
		1H); 7,70 (t, 1H);7,99 (d, 1H);9,43 (s, 1H);10,39 (d, 1H) ppm.		
80	 ter-butil éster de ácido 4-[(3-{[2-[1-ciano-1-etilcarbamil-met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-ilidenemetil]-amino}-fenilcarbamil)-metil]-piperazine-1-carboxílico	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1,08 (t, 3H);1,25 (t, 3H);1,40 (s, 9H);2,48 (m, 4H);3,17 (s, 3H);3,21 (m, 2H);3,40 (m, 4H);4,23 (q, 2H);6,98 (m, 1H);7,21-7,34 (m, 2H);7,64-7,77 (m, 2H); 8,02 (s, 1H); 9,80 (s, 1H); 10,39 (s, 1H) ppm.	583.71 / 584	7 / 8
81	 2-ciano-N-etil-2-[3-etil-4-	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1,00 (t,	539.66 / 540	80 / 9

814

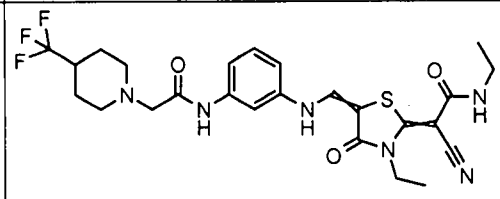
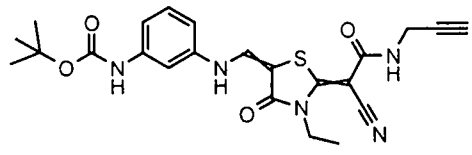
	oxo-5-[1-{3-[2-(4-propionil-piperazin-1-il)-acetilamino]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida	3H);1,08 (t, 3H); 1,24 (t, 3H);2,31 (q, 2H);2,40-2,60 (m, 4H);3,12-3,28 (m, 4H); 3,50 (m, 4H); 4,22 (q, 2H); 6,98 (m, 1H); 7,21-7,33 (m, 2H);7,61-7,76 (m, 2H);8,01 (s, 1H);9,80 (s, 1H);10,39 (s, 1H) ppm.		
82	 2-ciano-2-[5-[1-(3-{2-[4-(2,2-dimetil-propionil)-piperazin-1-il]-acetilamino}-fenilamino)-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-etil-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1,08 (t, 3H);1,20 (s, 9H); 1,26 (t, 3H); 2,42-2,58 (m, 4H);3,17 (s, 2H);3,21 (m, 2H);3,61 (m, 4H);4,22 (q, 2H);6,99 (d, 1H);7,21-7,32 (m, 2H);	567.72 / 568	80 / 10

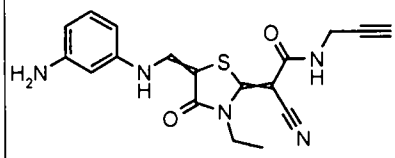
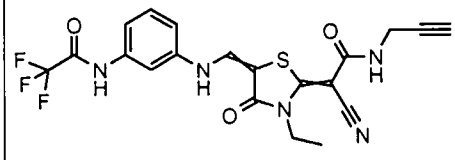
		7,62-7,76 (m, 2H);8,01 (s, 1H);9,80 (s, 1H);10,40 (s, 1H) ppm.		
83	 2-[5-[1-{3-[2-(4-Bencenosulfonil-piperazin-1-il)-acetilamino]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-2-ciano-N-etil-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1,08 (t, 3H);1,25 (t, 3H);2,60 (m, 4H);2,99 (m, 4H);3,15 (s, 2H); 3,20 (m, 2H);4,22 (q, 2H);6,92 (s, 1H);7,16-7,28 (m, 2H);7,52-7,82 (m, 7H); 8,00 (s, 1H); 9,67 (s, 1H); 10,36 (s, 1H) ppm.	623.76 / 624	80 / 10
84	 2-ciano-N-etil-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-[3-(2-tiomorfolin-4-il-acetilamino)-	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1,07 (t, 3H);1,24 (t,	500.65 / 501	7 / 8

816

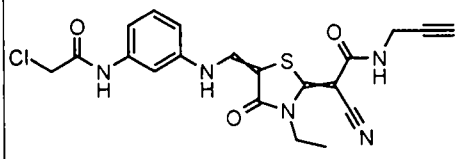
	fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida	3H);2,70 (m, 4H);2,79 (m, 4H);3,17 (s, 2H);3,20 (m, 2H);4,22 (q, 2H);6,97 (d, 1H);7,20-7,34 (m, 2H);7,55-7,77 (m, 2H); 8,05 (s, 1H); 9,71 (s, 1H); 10,39 (s, 1H) ppm.		
85	 2-ciano-2-[5-[1-{3-[2-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-acetilamino]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-etil-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1,08 (t, 3H);1,25 (t, 3H);1,94-2,14 (m, 4H);2,67 (m, 4H);3,12-3,28 (m, 4H); 4,22 (q, 2H); 6,98 (d, 1H); 7,21-7,35 (m, 2H);7,60-7,77 (m, 2H);8,01 (s, 1H);9,79 (s, 1H);10,39	518.59 / 519	7 / 8

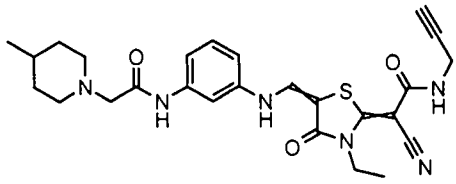
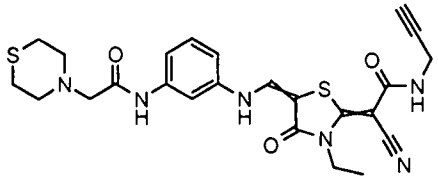
817

		(s, 1H) ppm.		
86	 2-ciano-N-etil-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-{3-[2-(4-trifluorometil-piperidin-1-il)-acetilamino]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1,08 (t, 3H);1,25 (t, 3H);1,50-1,70 (m, 2H);1,80 (d, 2H);2,12-2,37 (m, 3H); 2,95 (d, 2H); 3,15 (s, 2H); 3,21 (m, 2H); 4,22 (q, 2H); 6,99 (d, 1H); 7,20-7,35 (m, 2H);7,64-7,76 (m, 2H);8,01 (d, 1H);9,73 (s, 1H);10,39 (d, 1H) ppm.	550.61 / 551	7 / 8
87	 ter-butil éster de ácido (3-{[2-[1-ciano-1-prop-2-inilcarbamil-met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1,25 (t, 3H);1,49 (s, 9H);3,06 (m, 1H);3,92 (m,	467.55 / 468	INTA9 / 1

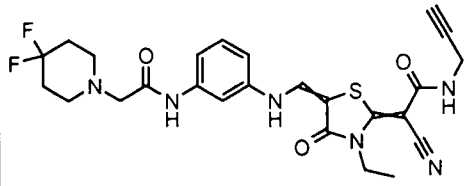
	tiazolidin-(5-(E/Z))-ilidenemetil]-amino}-fenil)-carbámico	2H);4,22 (q, 2H);6,89 (d, 1H); 7,06 (d, 1H); 7,20 (t, 1H);7,55 (s, 1H); 7,94-8,13 (m, 2H);9,43 (s, 1H);10,44 (s, 1H) ppm.		
88	 2-[5-[1-(3-amino-fenilamino)-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-2-ciano-N-prop-2-inil-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1,25 (t, 3H);3,06 (m, 1H);3,92 (m, 2H);4,23 (q, 2H);6,27 (d, 1H);6,99-7,09 (m, 2H);7,29 (t, 1H);8,04 (d, 1H);8,13 (t, 1H);8,65 (b, 3H);10,40 (d, 1H) ppm.	367.43 / 368	87 / 6
89	 2-ciano-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-[3-(2,2,2-trifluoro-	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1,25(t, 3H);	463.44 / 464	87 / 9

819

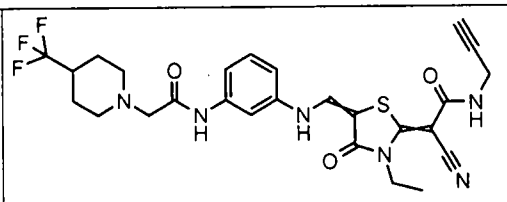
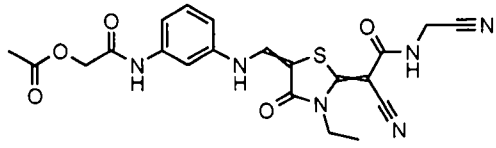
	acetilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-prop-2-inil-acetamida	3,08 (m, 1H); 3,93 (m, 2H); 4,24 (q, 2H); 7,17 (m, 1H); 7,32-7,40 (m, 2H); 7,70 (s, 1H); 8,05 (s, 1H); 8,11 (t, 1H); 10,50 (s, 1H); 11,29 (s, 1H) ppm.		
90	 2-[5-[1-[3-(2-cloro-acetilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-2-ciano-N-prop-2-inil-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1,26 (t, 3H); 3,06 (m, 1H); 3,92 (m, 2H); 4,15-4,30 (m, 4H); 7,02 (d, 1H); 7,20 (d, 1H); 7,30 (t, 1H); 7,68 (s, 1H); 7,99-8,15 (m, 2H); 10,36 (s, 1H); 10,48 (s, 1H) ppm.	443.92 / 444	87 / 9

91	 2-ciano-2-[3-etil-5-[1-{3-[2-(4-metil-piperidin-1-il)-acetilamino]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-prop-2-inil-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =0,91 (d, 3H);1,20-1,37 (m, 6H);1,60 (d, 2H);2,13 (t, 2H);2,83 (d, 2H);3,06 (m, 1H);3,09 (s, 2H);3,92 (m, 2H);4,24 (q, 2H);6,99 (d, 1H);7,21-7,35 (m, 2H); 7,71 (s, 1H); 7,98-8,15 (m, 2H);9,70 (s, 1H);10,45 (s, 1H) ppm.	506.63 / 507	90 / 8
92	 2-ciano-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-[3-(2-tiomorfolin-4-il-acetilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1,25 (t, 3H);2,70 (m, 4H);2,79 (m, 4H);3,08 (m, 1H);3,18 (s,	510,64 / 511	90 / 8

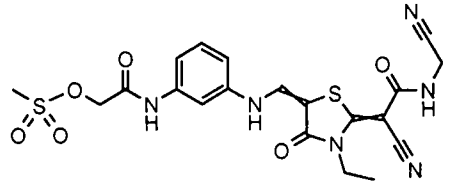
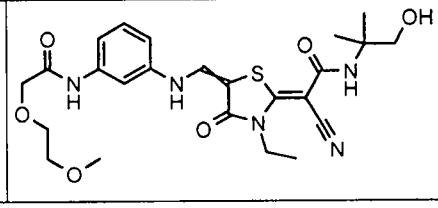
821

	iliden]-N-prop-2-inil-acetamida	2H);3,93 (m, 2H);4,24 (q, 2H);6,99 (d, 1H);7,21-7,36 (m, 2H);7,73 (s, 1H);8,00-8,15 (m, 2H); 9,74 (s, 1H); 10,45 (s, 1H) ppm.		
93	 2-ciano-2-[5-[1-{3-[2-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-acetilamino]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-prop-2-inil-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1,26 (t, 3H);1,97-2,13 (m, 4H);2,68 (m, 4H);3,07 (m, 1H);3,24 (s, 2H);3,92 (m, 2H);4,22 (q, 2H);6,99 (d, 1H);7,22-7,36 (m, 2H); 7,73 (s, 1H); 8,00-8,15 (m, 2H);9,80 (s, 1H);10,47 (s, 1H) ppm.	528.59 / 529	90 / 8

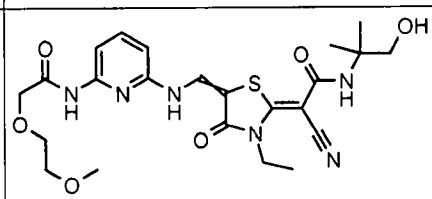
822

94	 2-ciano-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-{3-[2-(4-trifluorometil-piperidin-1-il)-acetilamino]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-prop-2-inil-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1,24 (t, 3H);1,50-1,70 (m, 2H);1,79 (d, 2H);2,13-2,36 (m, 3H); 2,95 (d, 2H); 3,08 (m, 1H); 3,15 (s, 2H); 3,92 (m, 2H); 4,23 (q, 2H); 6,99 (d, 1H); 7,20-7,37 (m, 2H);7,71 (s, 1H);7,97-8,19 (m, 2H);9,75 (s, 1H);10,46 (s, 1H) ppm.	560.60 / 561	90 / 8
95	 (3-{[2-[1-ciano-1-(cianometil-carbamil)-met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-ilidenemetil]-amino}-	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1,26 (t, 3H);2,13 (s, 3H);4,17 (d, 2H);4,24 (q, 2H);4,66 (s,	468.49 / 469	INTT10 + INT27 / 5

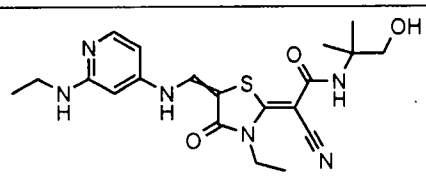
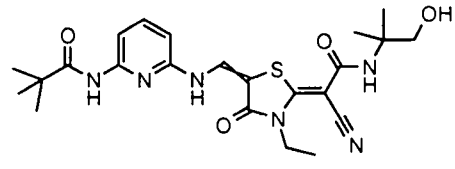
223

	fenilcarbamil)-metil éster de ácido acético	2H);7,02 (d, 1H);7,20 (d, 1H);7,30 (t, 1H);7,69 (s, 1H);8,06 (d, 1H);8,35 (t, 1H);10,17 (s, 1H);10,54 (d, 1H) ppm.		
96	 (3-{[2-[1-ciano-1-(cianometil-carbamil)-met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-ilidenemetil]-amino}-fenilcarbamil)-metil éster de ácido metansulfónico	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1,24 (t, 3H);3,31 (s, 3H);4,17 (d, 2H);4,25 (q, 2H);4,88 (s, 2H);7,07 (d, 1H);7,24 (d, 1H);7,31 (t, 1H);7,70 (s, 1H);8,07 (s,b, 1H);8,37 (s, 1H);10,26 (s, 1H);10,57 (s, 1H) ppm.	504.55 / 505	11 / 12
97		(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero	517.60 / 518	INTA5 / 1

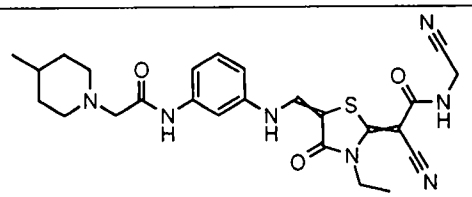
824

	2-ciano-2-[3-etil-5-[1-{3-[2-(2-metoxi-etoxi)-acetilamino]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-acetamida	principal): δ =1,24 (t, 3H);1,30 (s, 6H);3,31 (s, 3H);3,38 (d, 2H);3,55 (m, 2H);3,69 (m, 2H);4,09 (s, 2H);4,21 (q, 2H);5,20 (t, 1H);6,70 (s, 1H);7,01 (m, 1H);7,23-7,32 (m, 2H);7,74 (s, 1H);8,02 (d, 1H);9,70 (s, 1H);10,40 (d, 1H) ppm.		
98	 2-ciano-2-[3-etil-5-[1-{6-[2-(2-metoxi-etoxi)-acetilamino]-piridin-2-ilamino}-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1,23 (t, 3H);1,30 (s, 6H);3,32 (s, 3H);3,38 (d, 2H);3,51 (m, 2H);3,68 (m, 2H);4,15 (s, 2H);4,20 (q,	518.59 / 519	INTA6 / 1

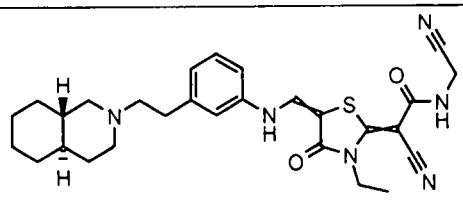
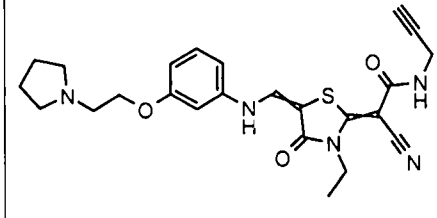
825

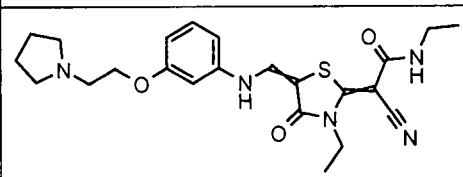
		2H);5,71 (t, 1H);6,71 (s, 1H);6,80 (d, 1H);7,69-7,80 (m, 2H);8,69 (s, 1H);9,95 (s, 1H);10,75 (s, 1H) ppm.		
99	 2-ciano-2-[3-etil-5-[1-(2-etilamino-piridin-4-ilamino)-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1,11 (t, 3H);1,24 (t, 3H);1,30 (s, 6H);3,22 (m, 2H);3,28 (d, 2H);4,20 (q, 2H);5,20 (t, 1H);6,23 (s, 1H);6,37-6,49 (m, 2H);6,71 (s, 1H);7,83 (d, 1H);8,00 (s, 1H);10,20 (s, 1H) ppm.	430.53 / 431	INTA2 / 1
100	 2-ciano-2-[5-[1-[6-(2,2-	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal):	486.59 / 487	INTA3 / 1

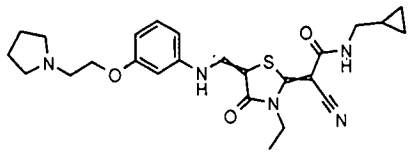
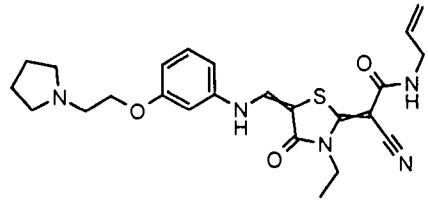
826

	dimetil-propionilamino)-piridin-2-ilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-acetamida	δ =1,06 (t, 3H);1,25 (s, 9H);1,30 (s, 6H);3,39 (d, 2H);4,21 (q, 2H);5,20 (t, 1H);6,72 (s, 1H);6,79 (dd, 1H);7,65-7,77 (m, 2H);8,55 (s, 1H);9,68 (s, 1H);10,68 (s, 1H) ppm.		
101	 2-ciano-N-cianometil-2-[3-etil-5-[1-{3-[2-(4-metil-piperidin-1-il)-acetilamino]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =0,91(d, 3H); 1,15-1,40 (m, 6H); 1,60 (d, 2H);2,11 (t, 2H);2,81 (d, 2H);3,09 (s, 2H);4,17 (d, 2H);4,23 (q, 2H);7,00 (d, 1H);7,21-7,35 (m, 2H);7,73 (s, 1H);8,10 (s, 1H);8,34	507.62 / 508	96 / 8

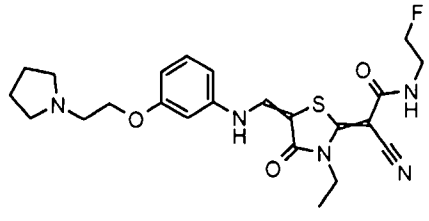
827

		(s, 1H);9,71 (s, 1H);10,51 (s, 1H) ppm.		
102	 2-ciano-N-cianometil-2-[3-etil-5-[1-{3-[(4a-(R o S),8a-(R o S))-2-(octahidro-isoquinolin-2-il)-etil]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =0,74-1,02 (m, 3H);1,02-1,35 (m, 7H); 1,43-1,88 (m, 6H);1,98 (m, 1H);2,35-2,53 (m, 2H);2,63-3,06 (m, 4H); 4,16 (d, 2H); 4,24 (q, 2H); 6,93 (d, 1H); 7,11 (d, 1H); 7,18-7,31 (m, 2H);8,17 (s, 1H);8,36 (t, 1H);10,39 (s, 1H) ppm.	518.69 / 519	13 / 14
103	 2-ciano-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-[3-(2-pirrolidin-1-il-	^{1}H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (picos seleccionados) δ =1.26 (m, 3H); 1.71 (m,	465.58 / 466	INTA14 / 1

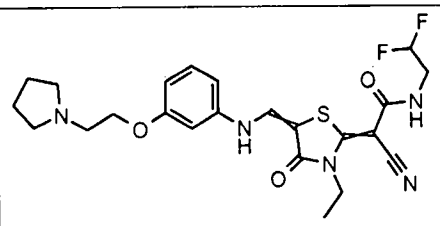
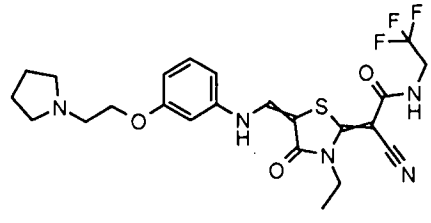
	etoxi)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-prop-2-inil-acetamida	4H); 2.79 (m, 2H); 3.06 (m, 1H); 3.94 (m, 2H); 4.10 (m, 2H); 4.28 (m, 2H); 6.63 (dd, 1H); 6.89 (m, 2H); 7.22 (m, 1H); 8.13 (m, 2H); 10.28 (s, 1H).		
104	 2-ciano-N-etil-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-[3-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida	^{1}H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (picos seleccionados) δ =1.02 (m, 3H); 1.25 (m, 3H); 1.68 (m, 4H); 2.79 (m, 2H); 3.21 (m, 2H); 4.09 (m, 2H); 4.22 (m, 2H); 6.62 (dd, 1H); 6.88 (m, 2H); 7.22 (m, 1H); 7.70 (m, 1H); 8.10 (s, 1H); 10.18 (s, 1H).	455.58 / 456	INTA1 4 / 1

105	 2-ciano-N-ciclopropilmetil-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-[3-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida	^{1}H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (picos seleccionados) δ =0.22 (m, 2H); 0.40 (m, 2H); 1.02 (m, 1H); 1.26 (m, 3H); 1.69 (m, 4H); 2.79 (m, 2H); 3.03 (m, 2H); 4.09 (m, 2H); 4.22 (m, 2H); 6.62 (dd, 1H); 6.88 (m, 2H); 7.24 (m, 1H); 7.73 (m, 1H); 8.10 (s, 1H); 10.19 (s, 1H).	481.62 / 482	INTA1 4 / 1
106	 N-alil-2-ciano-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-[3-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-	^{1}H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (picos seleccionados) δ =1.23 (m, 3H); 1.68 (m, 4H); 2.80 (m, 2H); 3.79 (m, 2H); 4.09 (m, 2H); 4.21 (m,	467.59 / 468	INTA1 4 / 1

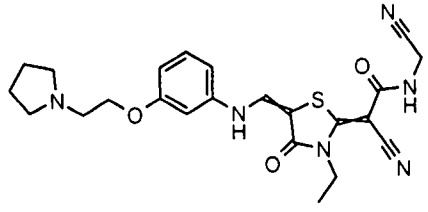
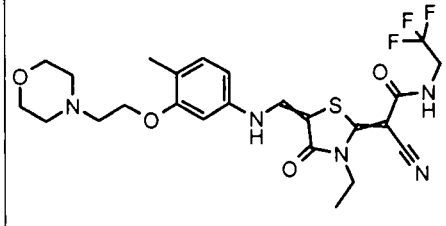
830

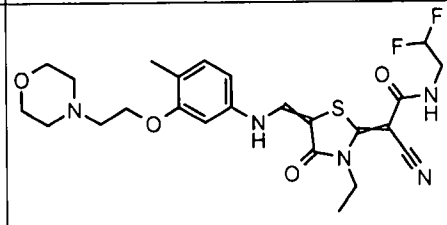
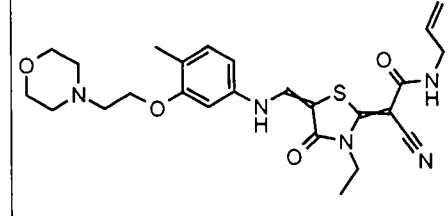
	iliden]-acetamida	2H); 5.08 (dd, 1H); 5.11 (dd, 1H); 5.83 (m, 1H); 6.62 (dd, 1H); 6.88 (m, 1H); 7.22 (m, 1H); 7.98 (m, 1H); 8.12 (s, 1H); 10.20 (s, 1H).		
107	 2-ciano-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-[3-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-(2-fluoro-etil)-acetamida	^{1}H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (picos seleccionados) δ =1.27 (m, 3H); 1.70 (m, 4H); 2.81 (m, 2H); 3.42 (m, 1H); 3.50 (m, 1H); 4.10 (m, 2H); 4.20 (m, 2H); 4.42 (m, 1H); 4.54 (m, 1H); 6.63 (dd, 1H); 6.88 (m, 2H); 7.21 (m, 1H); 7.80 (m, 1H); 8.12 (s, 1H); 10.22 (s, 1H).	473.57 / 474	INTA1 4 / 1

831

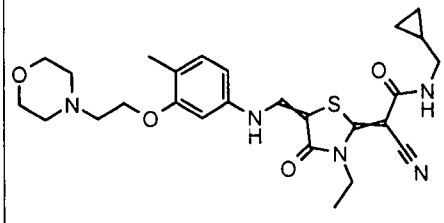
108	 2-ciano-N-(2,2-difluoro-etil)-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-[3-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-hiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida	^{1}H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (picos seleccionados) δ =1.27 (m, 3H); 1.69 (m, 4H); 2.79 (m, 2H); 3.58 (m, 2H); 4.10 (m, 2H); 4.25 (m, 2H); 6.09 (tt, 1H); 6.65 (dd, 1H); 6.89 (m, 2H); 7.24 (m, 1H); 7.97 (m, 1H); 8.14 (s, 1H); 10.28 (s, 1H).	491.56 / 492	INTA14 / 1
109	 2-ciano-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-[3-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-acetamida	^{1}H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (picos seleccionados) δ =1.22 (m, 3H); 1.70 (m, 4H); 2.81 (m, 2H); 3.96 (m, 2H); 4.09 (m, 2H); 4.22 (m, 2H); 6.66 (dd, 1H); 6.88 (m,	509.55 / 510	INTA14 / 1

832

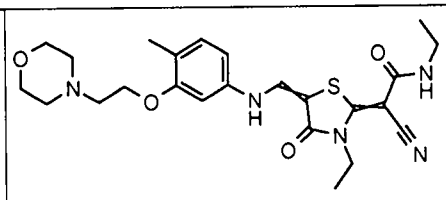
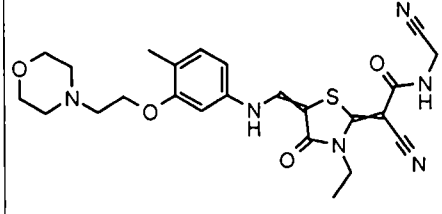
		2H); 7.22 (m, 1H); 8.18 (m, 2H); 10.29 (s, 1H).		
110	 2-ciano-N-cianometil-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-[3-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida	^{1}H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (picos seleccionados) δ =1.26 (m, 3H); 1.70 (m, 4H); 2.81 (m, 2H); 4.09 (m, 2H); 4.19 (d, 2H); 4.23 (m, 2H); 6.64 (dd, 1H); 6.89 (m, 2H); 7.25 (m, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.35 (m, 1H); 10.32 (s, 1H).	466.56 / 467	INTA1 4 / 1
111	 2-ciano-2-[3-etil-5-[1-[4-metil-3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-	^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 1.40 (m, 3H); 2.17 (s, 3H); 2.61 (m, 4H); 2.87 (m, 2H); 3.71 (m, 4H); 3.97 (m, 2H); 4.07 (m, 2H);	PM: 539.58 MS (ESI) [M+1]$^+$: 540	INTA1 1 / 1

	tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-acetamida	4.35 (m, 2H); 6.60 (m, 3H); 7.09 (d, 1H); 7.57 (m, 1H); 10.50 (d, 1H).		
112	 2-ciano-N-(2,2-difluoro-etil)-2-[3-etil-5-[1-[4-metil-3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamino]-met-(E o Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2Z/E)-iliden]-acetamida	^{1}H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (picos seleccionados) δ = 1.22 (m, 3H); 2.10 (s, 3H); 2.72 (m, 2H); 3.58 (m, 4H); 4.11 (m, 2H); 4 .21 (m, 2H); 6.05 (tt, 1H); 6.79 (dd, 1H); 6.91 (s, 1H); 7.08 (d, 1H); 7.95 (m, 1H); 8.16 (s, 1H); 10.27 (s, 1H).	PM: 521.59 MS (ESI) [M+1]$^+$: 522	INTA1 1 / 1
113	 N-alil-2-ciano-2-[3-etil-5-[1-[4-metil-3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamino]-	^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 1.39 (m, 3H); 2.17 (s, 3H); 2.58 (m, 4H); 2.86 (m, 2H); 3.72 (m, 4H);	PM: 497.62 MS (ESI) [M+1]$^+$:	INTA1 1 / 1

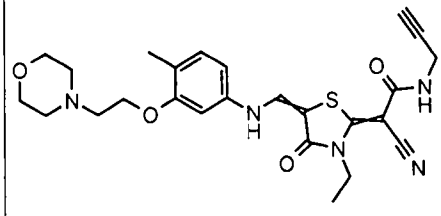
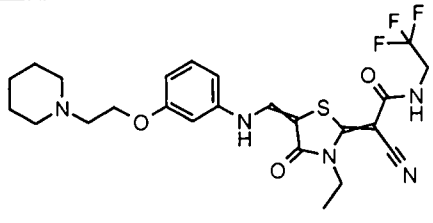
834

	met-(E o Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2Z/E)-iliden]-acetamida	3.95 (m, 2H); 4.07 (m, 2H); 4.36 (m, 2H); 5.20 (m, 2H); 5.86 (m, 1H); 6.27(m, 1H); 6.50 (d, 1H); 6.58 (m, 1H); 7.08 (d, 1H); 7.56 (d, 1H); 10.45 (d, 1H).	498	
114	 2-ciano-N-ciclopropilmetil-2-[3-ethil-5-[1-[4-metil-3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida	^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) (picos seleccionados) δ = 0.19 (m, 2H); 0.50 (m, 2H); 0.99 (m, 1H); 1.38 (m, 3H); 2.12 (s, 3H); 2.60 (m, 4H); 3.17 (m, 2H); 3.70 (m, 4H); 4.09 (m, 2H); 4.32 (m, 2H); 6.30 (m, 1H); 6.60 (m, 2H); 7.05 (m, 1H); 7.55 (d, 1H); 10.42 (d, 1H).	PM: 511.64 MS (ESI) [M+1]$^+$: 512	INTA1 1 / 1

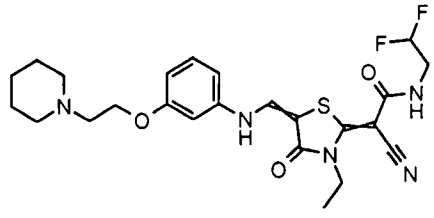
835

115	 2-ciano-N-etil-2-[3-etil-5-[1-[4-metil-3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida	^{1}H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (picos seleccionados) δ = 1.10 (m, 3H); 1.22 (m, 3H); 2.11 (s, 3H); 2.73 (m, 2H); 3.21 (m, 2H); 3.60 (m, 4H); 4.11 (m, 2H); 4.21 (m, 2H); 6.78 (dd, 1H); 6.91 (d, 1H); 7.08 (d, 1H); 7.68 (m, 1H); 8.11 (d, 1H); 10.16 (d, 1H).	PM: 485.61 MS (ESI) [M+1]$^+$: 486	INTA1 1 / 1
116	 2-ciano-N-cianometil-2-[3-etil-5-[1-[4-metil-3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-	^{1}H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (picos seleccionados) δ = 1.26 (m, 3H); 2.18 (s, 3H); 3.60 (m, 2H); 3.92 (m, 4H); 4.11 (s, 2H); 4.28 (m, 2H); 4.49 (m,	PM: 496.59 MS (ESI) [M+1]$^+$: 497	INTA1 1 / 1

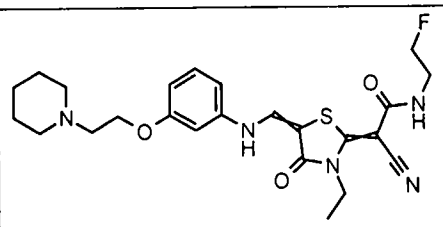
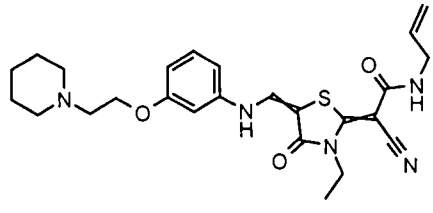
936

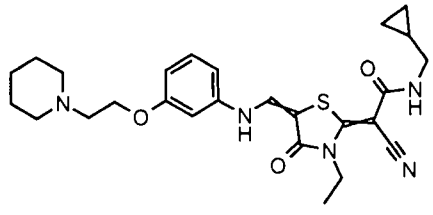
	acetamida	2H); 6.88 (dd, 1H); 6.97 (s, 1H); 7.13 (d, 1H); 8.21 (d, 1H); 10.43 (d, 1H); 11.11 (s, 1H).		
117	 2-ciano-2-[3-etil-5-[1-[4-metil-3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-prop-2-inil-acetamida	^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ =1.40 (m, 3H); 2.19 (s, 3H); 2.28 (s, 1H); 2.65 (m, 4H); 2.88 (m, 2H); 3.72 (m, 4H); 4.15 (m, 4H), 4.37 (m, 2H); 6.36 (m, 1H); 6.50 (d, 1H); 6.11 (dd, 1H); 7.09 (d, 1H), 7.53 (d, 1H); 10.48 (d, 1H).	PM: 495.60 MS (ESI) [M+1]$^+$: 496	INTA1 1 / 1
118	 2-ciano-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-[3-(2-piperidin-1-il-	^{1}H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (picos seleccionados) δ = 1.28 (m, 3H); 1.38 (m, 2H); 1.50 (m,	PM: 523.58 MS (ESI) [M+1]$^+$:	INTA1 2 / 1

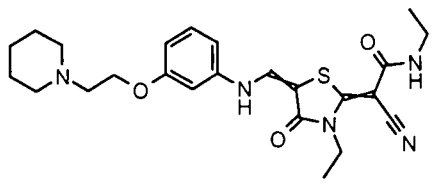
837

	etoxi)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-acetamida	4H); 2.40 (m, 4H); 2.68 (m, 2H); 3.92 (m, 2H); 4.03 (m, 2H); 4.21 (m, 2H); 6.63 (dd, 1H); 6.90 (m, 2H); 7.24 (m, 1H); 8.20 (m, 2H); 10.30 (s, 1H).	524	
119	 2-ciano-N-(2,2-difluoro-etil)-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-[3-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida	^{1}H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (picos seleccionados) δ = 1.29 (m, 3H); 1.38 (m, 2H); 1.49 (m, 4H); 2.42 (m, 4H); 2.68 (m, 2H); 3.57 (m, 2H); 4.10 (m, 2H); 4.23 (m, 2H); 6.08 (tt, 1H); 6.62 (dd, 1H); 6.98 (m, 2H); 7.22 (m, 1H); 7.98 (m, 1H); 8.12 (s, 1H); 10.27 (s,	PM: 505.59 MS (ESI) [M+1]$^+$: 506	INTA1 2 / 1

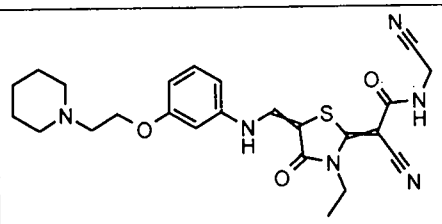
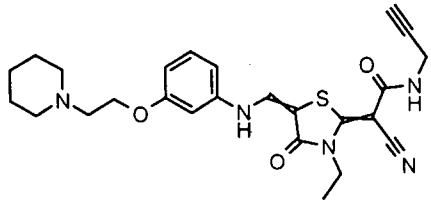
939

		1H).		
120	 2-ciano-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-[3-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-(2-fluoro-etil)-acetamida	^{1}H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (picos seleccionados) δ = 1.28 (m, 3H); 1.38 (m, 2H); 1.50 (m, 4H); 2.42 (m, 4H); 2.68 (m, 2H); 3.47 (m, 1H); 3.54 (m, 1H); 4.09 (m, 2H); 4.21 (m, 2H); 4.42 (m, 1H); 4.59 (m, 1H); 6.63 (dd, 1H); 6.89 (m, 2H); 7.24 (m, 1H); 7.82 (m, 1H); 8.10 (s, 1H); 10.22 (s, 1H).	PM: 487.60 MS (ESI) [M+1]$^+$: 488	INTA1 2 / 1
121	 N-alil-2-ciano-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-[3-(2-piperidin-1-	^{1}H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (picos seleccionados) δ = 1.28 (m, 3H); 1.39 (m, 2H); 1.50 (m,	PM: 481.62 MS (ESI) [M+1]$^+$:	INTA1 2 / 1

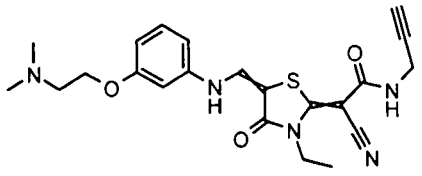
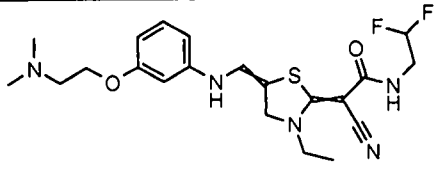
	il-etoxi)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida	4H); 2.47 (m, 4H); 2.68 (m, 2H); 3.80 (m, 2H); 4.09 (m, 2H); 4.25 (m, 2H); 5.09 (dd, 1H); 5.12 (dd, 1H); 5.85 (m, 1H); 6.62 (dd, 1H); 6.88 (m, 2H); 7.22 (m, 1H); 7.85 (m, 1H); 8.10 (s, 1H); 10.19 (s, 1H).	482	
122	 2-ciano-N-ciclopropilmetil-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-[3-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida	^{1}H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (picos seleccionados) δ = 0.21 (m, 2H); 0.40 (m, 2H); 1.00 (m, 1H); 1.22 (m, 3H); 1.38 (m, 2H); 1.50 (m, 4H); 2.41 (m, 4H); 2.62 (m, 2H); 3.04 (m, 2H); 4.09 (m, 2H); 4.21 (m,	PM: 495.64 MS (ESI) [M+1]$^+$: 496	INTA1 2 / 1

		2H); 6.63 (dd, 1H); 6.89 (m, 2H); 7.22 (m, 1H); 7.77 (m, 1H); 8.09 (s, 1H); 10.20 (s, 1H).		
123	 2-ciano-N-etil-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-[3-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida	^{1}H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (picos seleccionados) δ = 1.09 (m, 3H); 1.23 (m, 3H); 1.39 (m, 2H); 1.49 (m, 4H); 2.41 (m, 4H); 2.67 (m, 2H); 3.21 (m, 2H); 4.09 (m, 2H); 4.20 (m, 2H); 6.62 (dd, 1H); 6.87 (m, 2H); 7.21 (m, 1H); 7.70 (m, 1H); 8.10 (s, 1H); 10.18 (s, 1H).	PM: 469.61 MS (ESI) [M+1]$^+$: 470	INTA12/1

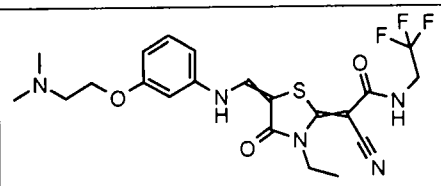
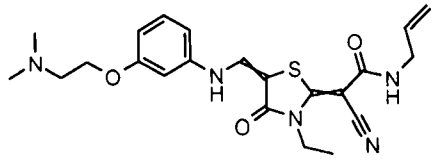
891

124	 2-ciano-N-cianometil-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-[3-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida	^{1}H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (picos seleccionados) δ = 1.28 (m, 3H); 1.38 (m, 2H); 1.49 (m, 4H); 2.44 (m, 4H); 2.67 (m, 2H); 4.08 (m, 2H); 4.15 (d, 2H); 4.21 (m, 2H); 6.64 (dd, 1H); 6.90 (m, 2H); 7.22 (m, 1H); 8.17 (s, 1H); 8.38 (m, 1H); 10.31 (s, 1H).	PM: 480.59 MS (ESI) [M+1]$^+$: 481	INTA1 2 / 1
125	 2-ciano-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-[3-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-prop-2-inil-acetamida	^{1}H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (picos seleccionados) δ = 1.25 (m, 3H); 1.37 (m, 2H); 1.47 (m, 4H); 2.68 (m, 2H); 3.07 (m, 1H); 3.91 (m, 2H); 4.05 (m,	PM: 479.60 MS (ESI) [M+1]$^+$: 480	INTA1 2 / 1

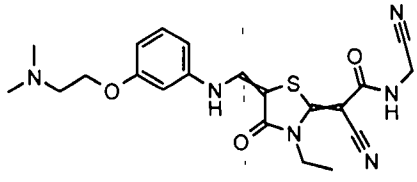
842

		2H); 4.20 (m, 2H); 6.64 (dd, 1H); 6.89 (m, 2H); 7.24 (m, 1H); 8.11 (m, 2H); 10.27 (s, 1H).		
126	 2-ciano-2-[5-[1-[3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2Z o E)-iliden]-N-prop-2-inil-acetamida	^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 1.40 (m, 3H); 2.25 (m, 1H); 2.34 (s, 6H); 2.71 (m, 2H); 4.03 (m, 2H); 4.11 (m, 2H); 4.38 (m, 2H); 6.39 (m, 1H); 6.62 (dd, 1H); 6.69 (m, 1H); 7.21 (d, 1H); 7.56 (s, 1H); 10.48 (s, 1H).	PM: 439.54 MS (ESI) [M+1]$^+$: 440	INTA1 3 / 1
127	 2-ciano-N-(2,2-difluoro-etil)-2-[5-[1-[3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenilamino]-met-(E/Z)-	^{1}H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (picos seleccionados) δ = 1.21 (m, 3H); 2.28 (s, 6H); 2.63 (m, 2H); 3.58 (m,	PM: 465.52 MS (ESI) [M+1]$^+$: 466	INTA1 3 / 1

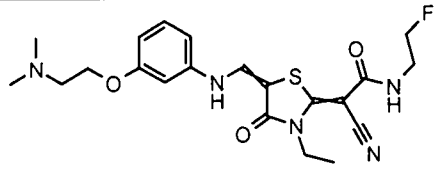
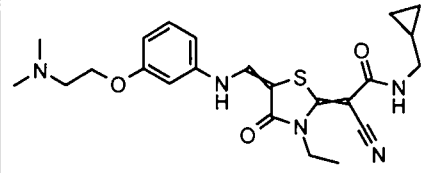
843

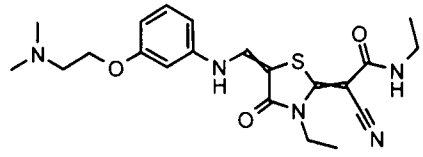
	iliden]-3-etil -4-oxo-tiazolidin-(2-(E Z))-iliden]-acetamida	2H); 4.05 (m, 2H); 4.25 (m, 2H); 6.08 (tt, 1H); 6.62 (dd, 1H); 6.88 (m, 2H); 7.22 (m, 1H); 7.99 (m, 1H); 8.13 (s, 1H); 10.29 (s, 1H).		
128	 2-ciano-2-[5-[1-[3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2Z o E) -iliden]-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-acetamida	^{1}H-NMR (DSMO-d6, 300 MHz) (picos seleccionados) δ = 1.22 (m, 3H); 2.25 (s, 6H); 2.67 (m, 2H); 3.96 (m, 2H); 4.09 (m, 2H); 4.26 (m, 2H); 6.63 (dd, 1H); 6.90 (m, 2H); 7.23 (m, 1H); 8.13 (s, 1H); 8.22 (m, 1H); 10.30 (s, 1H).	PM: 483.51 MS (ESI) [M+1]$^+$: 486	INTA1 3 / 1
129		^{1}H-NMR (DSMO-d6, 300 MHz) (picos	PM: 441.55 MS	INTA1 3 /

849

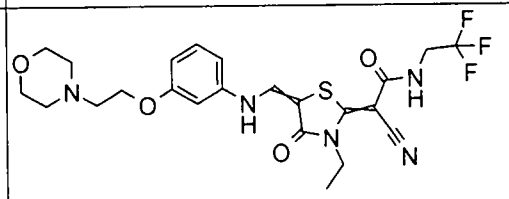
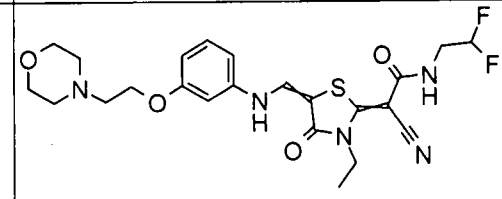
	N-alil-2-ciano-2-[5-[1-[3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida	seleccionados) δ = 1.23 (m, 3H); 2.22 (s, 6H); 2.61 (m, 2H); 3.79 (m, 2H); 4.08 (m, 2H); 4.22 (m, 2H); 5.08 (dd, 1H); 5.12 (dd, 1H); 5.81 (m, 1H); 6.63 (dd, 1H); 6.89 (m, 2H); 7.22 (m, 1H); 7.83 (m, 1H); 8.10 (s, 1H); 10.20 (s, 1H).	(ESI) [M+1]+: 442	1
130	 2-ciano-N-cianometil-2-[5-[1-[3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida	^{1}H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (picos seleccionados) δ = 1.27 (m, 3H); 2.26 (s, 6H); 2.62 (m, 2H); 4.07 (m, 2H); 4.16 (m, 2H); 4.22 (m, 2H); 6.63 (dd, 1H); 6.90 (m, 2H); 7.25 (m,	PM: 440.53 MS (ESI) [M+1]+: 441	INTA13/1

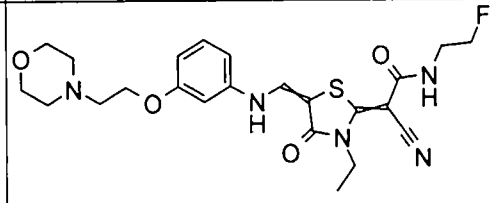
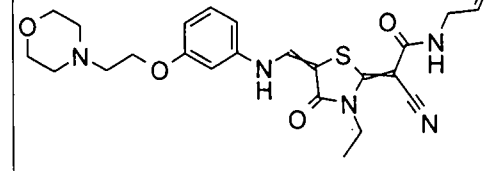
845

		1H); 8.18 (s, 1H); 8.37 (m, 1H); 10.33 (s, 1H).		
131	 2-ciano-2-[5-[1-[3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2Z o E)-iliden]-N-(2-fluoro-etil)-acetamida	^{1}H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (picos seleccionados) δ = 1.26 (m, 3H); 2.24 (s, 6H); 2.62 (m, 2H); 3.45 (m, 1H); 3.51 (m, 1H); 4.09 (m, 2H); 4.21 (m, 2H); 4.42 (m, 2H); 4.58 (m, 2H); 6.62 (dd, 1H); 6.89 (m, 2H); 7.22 (m, 1H); 7.81 (m, 1H); 8.11 (s, 1H); 10.23 (s, 1H).	PM: 447.53 MS (ESI) [M+1]$^+$: 448	INTA1 3 / 1
132	 2-ciano-N-ciclopropilmetil-2-[5-[1-[3-(2-dimetilamino-	^{1}H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (picos seleccionados) δ = 0.21 (m, 2H); 0.41 (m,	PM: 455.58 MS (ESI) [M+1]	INTA1 3 / 1

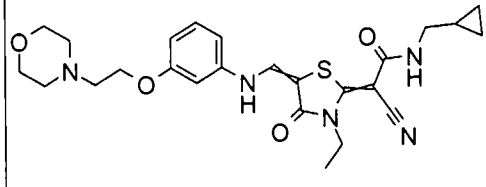
	etoxi)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida	2H); 1.00 (m, 1H); 1.25 (m, 3H); 2.21 (s, 6H); 2.61 (m, 2H); 3.04 (m, 2H); 4.07 (m, 2H); 4.21 (m, 2H); 6.62 (dd, 1H); 6.88 (m, 2H); 7.22 (m, 1H); 7.77 (m, 1H); 8.09 (s, 1H); 10.19 (s, 1H).	$^+$: 456	
133	 2-ciano-2-[5-[1-[3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2Z o E)-iliden]-N-etil-acetamida	^{1}H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (picos seleccionados) δ = 1.05 (m, 3H); 1.22 (m, 3H); 2.22 (s, 6H); 2.65 (m, 2H); 3.21 (m, 2H); 4.03 (m, 2H); 4.20 (m, 2H); 6.63 (dd, 1H); 6.89 (m, 2H); 7.21 (m, 1H); 7.70 (m, 1H); 8.10 (s,	PM: 429.54 MS (ESI) [M+1]$^+$: 430	INTA13/1

847

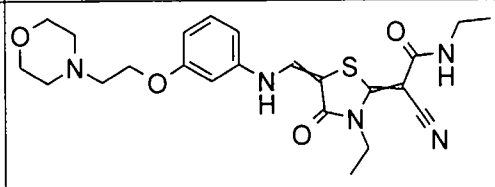
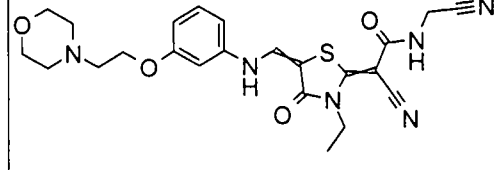
		1H); 10.20 (s, 1H).		
134	 2-ciano-2-[3-etil-5-[1-[3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamino]-meth(E/Z yliden]-4-oxo-tiazolidin-(2Z o E)-iliden]-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-acetamida	^{1}H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (picos seleccionados) δ = 1.29 (m, 3H);2.71 (m, 2H);3.58 (m, 4H);3.95 (m, 2H);4.10 (m, 2H);4.22 (m, 2H);6.65 (dd, 1H);6.90 (m, 2H);7.22 (m, 1H);8.20 (m, 2H);10.31 (d, 1H).	525.5/ 526	INTA7 / 1
135	 2-ciano-N-(2,2-difluoro-etil)-2-[3-etil-5-[1-[3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamino]-met-(E / Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2Z o E)-iliden]-acetamida	^{1}H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (picos seleccionados) δ = 1.25 (m, 3H);2.70 (m, 2H);3.60 (m, 6H);4.11 (m, 2H);4.22 (m, 2H);6.08 (tt, 1H);6.64 (ddm 1H);6.89 (m,	507.5/ 508	INTA7 / 1

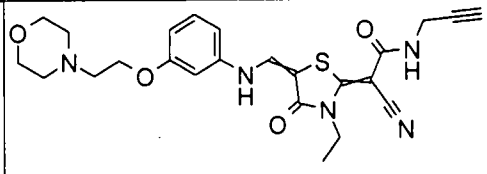
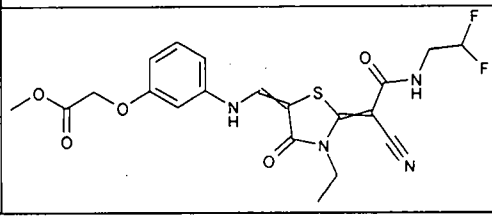
		2H);7.21 (m, 1H);7.98 (m, 1H);8.12 (s, 1H);10.29 (s, 1H).		
136	 2-ciano-2-[3-etil-5-[1-[3-(2-morfolin-4-il-etoxi)fenilamino]-met-(E / Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2Z o E)-iliden]-N-(2-fluoro-etil)-acetamida	^{1}H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (picos seleccionados) δ = 1.26 (m, 3H);2.70 (m, 2H);3.48 (m, 1H);3.51 (m, 1H);3.60 (m, 4H);4.11 (m, 2H);4.22 (m, 2H);4.40 (m, 1H);4.58 (m, 1H);6.63 (dd, 1H);6.89 (m, 2H);7.21 (m, 1H); 7.81 (m, 1H);8.11 (d, 1H);10.26 (d, 1H).	489.5/ 490	INTA7 / 1
137	 N-alil-2-ciano-2-[3-etil-5-	^{1}H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (picos seleccionados) δ = 1.27 (m,	483.5/ 484	INTA7 / 1

849

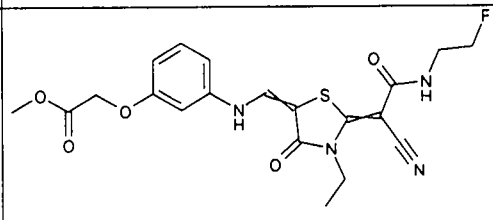
	[1-[3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-henilamino]-met-(E / Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2Z o E)-iliden]-acetamida	3H);2.70 (m, 2H);3.58 (m, 4H); 3.80 (m, 2H);4.11 (m, 2H);4.22 (m, 2H);5.08 (dd, 1H);5.12 (dd, 1H);5.82 (m, 1H);6.63 (dd, 1H);6.88 (m, 2H);7.21 (m, 1H);7.87 (m, 1H);8.10 (s, 1H);10.20 (s, 1H).		
138	 2-ciano-N-ciclopropilmetil-2-[3-etil-5-[1-[3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamino]-met-(E / Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2Z o E)-iliden]-acetamida	^{1}H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (picos seleccionados) δ = 0.21 (m, 2H);0.42 (m, 2H);1.02 (m, 1H);1.27 (m, 3H);2.70 (m, 2H);3.03 (m, 2H);3.61 (m, 4H);4.10 (m, 2H);4.27 (m, 2H);6.66 (dd, 1H);6.88 (m,	497.6/ 498	INTA7 / 1

850

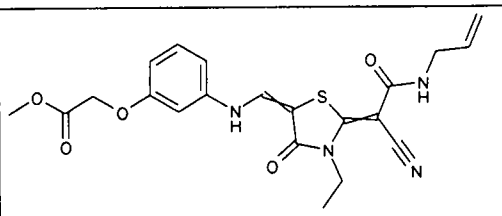
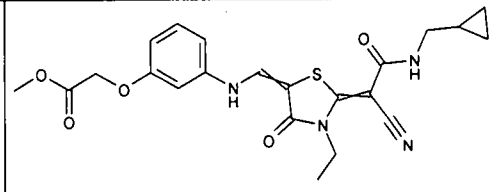
		2H);7.22 (m, 1H);7.78 (m, 1H);8.11 (s, 1H);10.19 (s, 1H).		
139	 2-ciano-N-etil-2-[3-etil-5-[1-[3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-henilamino]-met-(E / Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2Z o E)-iliden]-acetamida	^{1}H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (picos seleccionados) δ = 1.08 (m, 3H);1.28 (m, 3H);2.70 (m, 2H);3.20 (m, 2H);3.59 (m, 4H);4.11 (m, 2H);4.22 (m, 2H);6.62 (dd, 1H);6.97 (m, 2H);7.23 (m, 1H);7.72 (m, 1H);8.10 (s, 1H);10.20 (s, 1H).	471.5/ 472	INTA7 / 1
140	 2-ciano-N-cianometil-2-[3-etil-5-[1-[3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamino]-met-	^{1}H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (picos seleccionados) δ = 1.25 (m, 3H);2.71 (m, 2H);3.60 (m,	482.5/ 483	INTA7 / 1

	(E / Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2Z o E)-iliden]-acetamida	4H);4.13 (m, 2H);4.16 (m, 2H);4.21 (m, 2H);6.69 (dd, 1H);6.90 (m, 2H);7.21 (m, 1H);8.18 (d, 1H);8.37 (m, 1H);10.32 (d, 1H).		
141	 2-ciano-2-[3-etil-5-[1-[3-(2-morflolin-4-il-etoxi)-fenilamino]-met-(E / Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2Z o E)-iliden]-N-prop-2-inil-acetamida	^{1}H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (picos seleccionados) δ = 1.25 (m, 3H);2.71 (m, 2H);3.09 (m, 1H);3.58 (m, 4H);3.93 (m, 2H);4.10 (m, 2H);4.22 (m, 2H); 6.63 (dd, 1H);6.89 (m, 2H);7.22 (m, 1H);8.12 (m, 2H);10.27 (s, 1H).	481.5/ 482	INTA7 / 1
142		^{1}H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (picos	466.4/ 467	INTA1 5 /

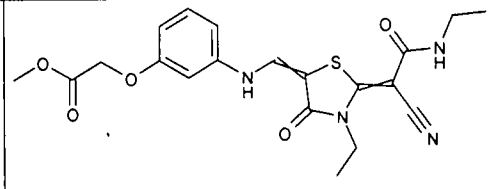
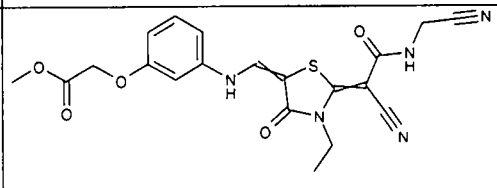
851

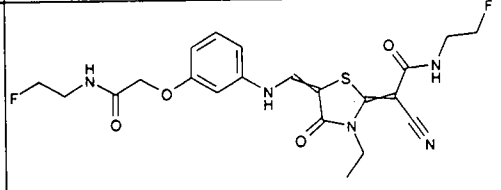
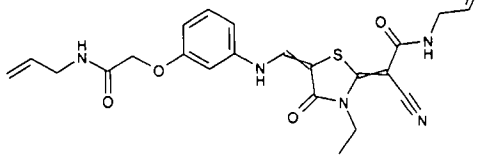
	metil éster de ácido (3-{[2-[1-ciano-1-(2,2-difluoro-etilcarbamil)-met-(Z o E)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5E / Z)-ilidenemetil]-amino}-fenoxi)-acético	seleccionados) δ = 1.18 (m, 3H);3.48 (m, 2H);3.69 (s, 3H);4.19 (m, 2H);4.50 (s, 2H);5.98 (tt, 1H);6.60 (dd, 1H);6.83 (m, 2H);7.19 (m, 1H);8.18 (s, 1H);8.40 (m, 1H);10.50 (s, 1H).		1
143	 metil éster de ácido (3-{[2-[1-ciano-1-(2-fluoro-etilcarbamil)-met-(Z o E)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5E o Z)-ilidenemetil]-amino}-fenoxi)-acético	^{1}H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (picos seleccionados) δ = 1.25 (m, 3H);3.50 (m, 1H);3.78 (s, 3H);4.23 (m, 2H); 4.40 (m, 1H);4.57 (m, 3H);6.70 (dd, 1H);6.93 (m, 2H);7.28 (m, 1H);8.21 (s, 1H);8.32 (m, 1H);10.57 (s.	448.4/ 449	INTA15/1

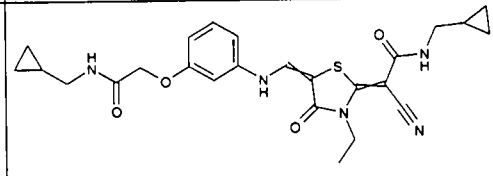
852

		1H).		
144	 metil éster de ácido (3-{[2-[1-allylcarbamil-1-ciano-met-(Z o E)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5E / Z)-ilidenemetil]-amino}-fenoxi)-acético	^{1}H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (picos seleccionados) δ = 1.24 (m, 3H);3.79 (m, 5H);4.27 (m, 2H);4.58 (s, 2H);5.07 (dd, 1H);5.11 (dd, 1H);5.81 (m, 1H);6.70 (dd, 1H);6.92 (m, 2H);7.28 (m, 1H);8.22 (s, 1H);8.30 (m, 1H);10.58 (s, 1H).	442.4/ 443	INTA15/1
145	 metil éster de ácido (3-{[2-[1-ciano-1-ciclopropilmetil-carbamil)-et-(Z o E)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5E / Z)-ilidenemetil]-amino}-	^{1}H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (picos seleccionados) δ = 0.19 (m, 2H);0.39 (m, 2H); 0.45 (m, 1H);1.21 (m, 3H);3.02 (m, 2H);3.79 (s, 3H);4.25 (m,	456.5/ 457	INTA15/1

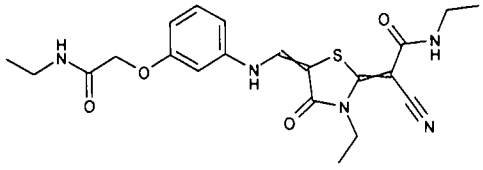
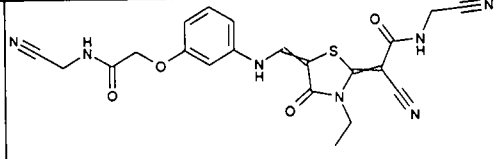
853

	fenoxi)-acético	2H);4.51 (s, 2H);6.70 (dd, 1H);6.94 (m, 2H);7.29 (m, 1H);8.18 (m, 1H);8.26 (s, 1H);10.58 (s, 1H).		
146	 metil éster de ácido (3-{[2-[1-ciano-1-etilcarbamil-met-(Z o E)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5E / Z)-ilidenemetil]-amino}-fenoxi)-acético	^{1}H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (picos seleccionados) δ = 1.02 (m, 3H);1.22 (m, 3H);3.18 (m, 2H);3.79 (s, 3H);4.28 (m, 2H);4.50 (s, 2H);6.71 (dd, 1H);6.98 (m, 2H);7.28 (m, 1H);8.11 (m, 1H);8.22 (s, 1H);10.48 (s, 1H).	430.4/ 431	INTA1 5 / 1
147	 metil éster de ácido (3-{[2-[1-ciano-1-(cianometil-	^{1}H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (picos seleccionados) δ = 1.22 (m,	441.4/ 442	INTA1 5 / 1

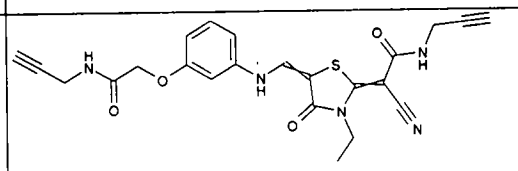
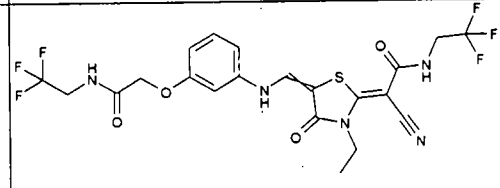
	carbamil)-met-(Z o E)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5E / Z)-ilidenemetil]-amino}-fenoxi)-acético	3H);3.79 (s, 3H);4.22 (m, 4H);4.68 (s, 2H);6.71 (dd, 1H);6.95 (m, 2H);7.30 (m, 1H);8.22 (s, 1H);8.86 (m, 1H);10.53 (s, 1H).		
148	 2-ciano-2-[3-etil-5-[1-{3-[(2-fluoro-etilcarbamil)-metoxi]-fenilamino}-met-(E / Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2Z o E)-iliden]-N-(2-fluoro-etil)-acetamida	^{1}H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (picos seleccionados) δ = 1.24 (m, 3H);3.50 (m, 4H);4.24 (m, 2H);4.40 (m, 2H);4.57 (m, 4H);6.68 (dd, 1H);6.92 (m, 2H);7.28 (m, 1H);7.80 (m, 1H);8.10 (s, 1H);8.32 (m, 1H);10.31 (s, 1H).	479.5/ 480	INTA1 5 / 1
149		^{1}H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (picos	467.5/ 468	INTA1 5 /

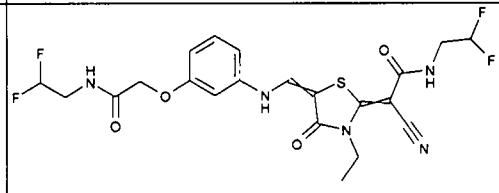
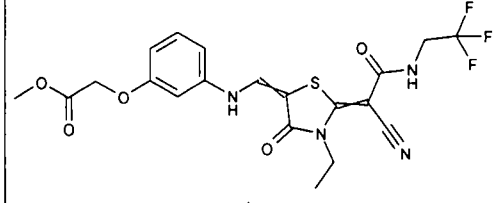
	N-alil-2-[5-[1-(3-allylcarbamilmetoxi-fenilamino)-met-(E / Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2Z o E)-iliden]-2-ciano-acetamida	seleccionados) δ = 1.28 (m, 3H);3.78 (m, 4H);4.26 (m, 2H);4.54 (s, 2H);5.10 (m, 4H);5.81 (m, 2H);6.69 (dd, 1H);6.91 (m, 2H);7.27 (m, 1H);7.88 (m 1H);8.10 (d, 1H);8.30 (m, 1H);10.28 (d, 1H).		1
150	 2-ciano-N-ciclopropilmetil-2-[5-[1-{3-[(ciclopropilmetil-carbamil)-metoxi]-fenilamino}-met-(E / Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2Z o E)-iliden]-acetamida	^{1}H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (picos seleccionados) δ = 0.20 (m, 4H);0.39 (m, 4H);0.97 (m, 2H);1.27 (m, 3H);3.04 (m, 4H);4.21 (m, 2H);4.50 (s, 2H);6.68 (dd, 1H);6.91 (m, 2H);7.22 (m, 1H);7.75 (s,	495.6/ 496	INTA1 5 / 1

856

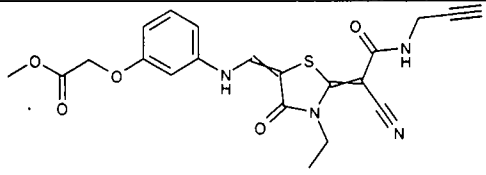
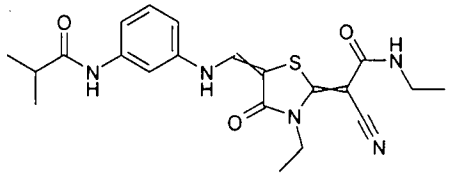
		1H);8.09 (s, 1H);8.16 (m, 1H);10.27 (s, 1H).		
151	 2-ciano-N-etil-2-[3-etil-5-[1-(3-etilcarbamilmetoxi-fenilamino)-met-(E / Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2Z o E)-iliden]-acetamida	^{1}H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (picos seleccionados) δ = 1.09 (m, 6H);1.28 (m, 3H);3.20 (m, 4H);4.21 (m, 2H);4.50 (s, 2H);6.68 (dd, 1H);6.92 (m, 2H);7.27 (m, 1H);7.70 (m, 1H);8.10 (d, 1H);10.26 (d, 1H).	443.5/ 444	INTA1 5 / 1
152	 2-ciano-N-cianometil-2-[5-[1-{3-[(cianometil-carbamil)-metoxi]-fenilamino}-met-(E / Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2Z o E)-	^{1}H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (picos seleccionados) δ = 1.19 (m, 3H);4.10 (m, 6H);4.57 (s, 2H);6.60 (dd, 1H);6.88 (m, 2H);7.19 (m,	465.4/ 466	INTA1 5 / 1

857

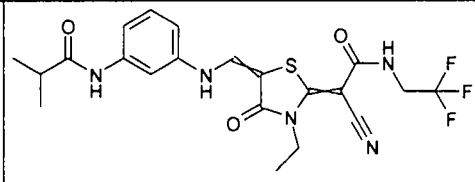
	iliden]-acetamida	1H);8.08 (s, 1H);8.26 (s, 1H);8.78 (m, 1H);10.33 (s, 1H).		
153	 2-ciano-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-(3-prop-2-inilcarbamilmetoxi-fenilamino)-met-(E / Z)-iliden]-tiazolidin-(2Z E)-iliden]-N-prop-2-inil-acetamida	^{1}H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (picos seleccionados) δ = 1.28 (m, 3H);3.08 (m, 1H);3.13 (m, 1H);3.92 (m, 4H);4.22 (m, 2H);4.55 (s, 2H);6.69 (dd, 1H);6.92 (m, 2H);7.28 (m, 1H);8.11 (d, s, 1H);8.60 (m, 1H);10.31 (s, 1H).	463.5/ 464	INTA1 5 / 1
154	 2-ciano-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-{3-[(2,2,2-trifluoro-etilcarbamil)-metoxi]-fenilamino}-met-(E / Z)-	^{1}H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (picos seleccionados) δ = 1.28 (m, 3H);3.97 (m, 4H);4.22 (m, 2H);4.63 (s,	551.4/ 552	INTA1 5 / 1

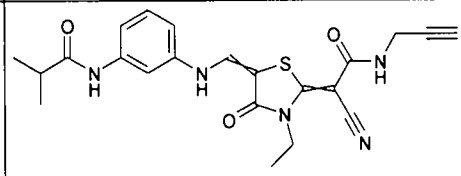
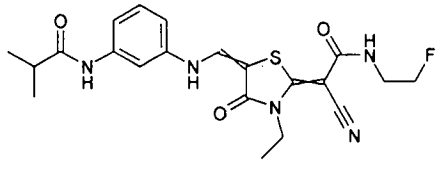
	iliden]-tiazolidin-(2Z o E)-iliden]-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-acetamida	2H);6.69 (dd, 1H);6.93 (m, 2H);7.28 (m, 1H);8.20 (m, 2H);8.78 (m, 1H);10.40 (s, 1H).		
155	 2-ciano-N-(2,2-difluoro-etil)-2-[5-[1-{3-[(2,2-difluoro-etilcarbamil)-metoxi]-fenilamino}-met-(E / Z)-iliden}-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2Z o E)-iliden]-acetamida	^{1}H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (picos seleccionados) δ = 1.20 (m, 3H);3.47 (m, 4H);4.15 (m, 2H);4.50 (s, 2H);5.97 (tm, 2H);6.60 (dd, 1H);6.82 (m, 2H);7.19 (m, 1H);7.88 (s, 1H);8.03 (s, 1H);8.40 (m, 1H);10.26 (s, 1H).	515.4/ 516	INTA1 5 / 1
156	 metil éster de ácido (3-{[2-[1-ciano-1-(2,2,2-	^{1}H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (picos seleccionados) δ = 1.19 (m, 3H);3.68 (s,	484.4/ 485	INTA1 5 / 1

859

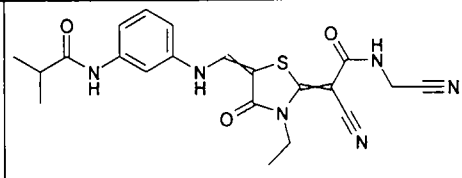
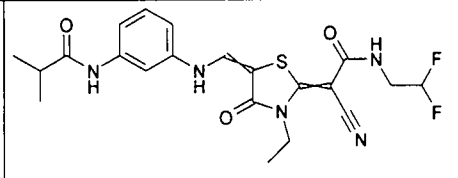
	trifluoro-etilcarbamil)-met-(Z o E)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5E / Z)-ilidenemetil]-amino}-fenoxi)-acético	3H);3.89 (m, 2H);4.18 (m, 2H);4.57 (s, 2H);6.60 (d, 1H);6.83 (m, 2H);7.69 (m, 1H);8.15 (s, 1H);8.70 (m, 1H);10.50 (s, 1H).		
157	 metil éster de ácido (3-{[2-[1-ciano-1-prop-2-inilcarbamil-met-(Z o E)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5E / Z)-ilidenemetil]-amino}-fenoxi)-acético	^{1}H-NMR (DMSO-d6, 300 MHz) (picos seleccionados) δ = 1.27 (m, 3H);3.11 (m, 1H);3.79 (s, 3H);3.93 (m, 2H);4.25 (m, 2H);4.58 (s, 2H);6.71 (dd, 1H);6.97 (m, 2H);7.29 (m, 1H);8.22 (s, 1H);8.60 (m, 1H);10.57 (s, 1H).	440.4/441	INTA15/1
158		(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero	427,53/428	INTA16/

360

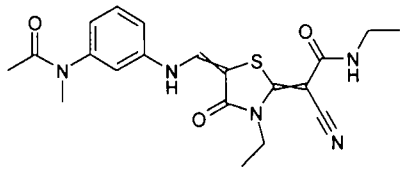
	2-ciano-N-etil-2-[3-etil-5-[1-(3-isobutirylamino-fenilamino)-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida	principal): δ =1.05-1.11 (m, 9H);1.24 (t, 3H);2.54-2.61 (m, 1H); 3.14-3.23 (m, 2H);4.21 (d, 2H);6.91 (d, 1H);7.18-7.24 (m, 2H);7.67-7.69 (m, 2H); 7.96 (d, 2H); 9.87 (s, 1H); 10.36 (d, 1H) ppm.		1
159	 2-ciano-2-{3-etil-5-[1-(3-isobutiril-amino-fenilamino)-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden}-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.11 (d, 6H);1.25 (t, 3H);2.58 (m, 1H);3.94 (m, 2H);4.23 (q, 2H);6.92 (d, 1H);7.18-7.25 (m, 2H);7.70 (s, 1H);8.01 (d, 1H);8.19 (t, 1H);9.87	481,50 / 482	INTA16/1

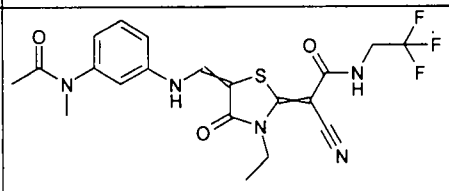
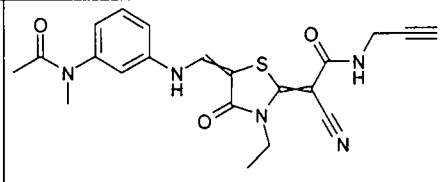
		(s, 1H);10.47 (d, 1H) ppm.		
160	 2-ciano-2-{3-etil-5-[1-(3-isobutiril-amino-fenilamino)-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden}-N-prop-2-inil-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.11 (d, 6H);1.24 (t, 3H);2.53-2.63 (m, 1H);3.05 (t,1H);3.92 (dd,2H);4.22 (q, 2H);6.92 (d, 1H);7.18-7.25 (m, 2H); 7.70 (s, 1H); 8.80 (d, 1H); 8.07 (t, 1H); 9.86 (s, 1H); 10.42 (d, 1H) ppm.	437,52 / 438	INTA16/1
161	 2-ciano-2-{3-etil-5-[1-(3-isobutiril-amino-fenilamino)-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden}-N-(2-	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.11 (d, 6H);1.24 (t, 3H);2.53-2.63 (m, 1H);3.43-3.53 (2q,1H);	445,52 / 446	INTA16/1

862

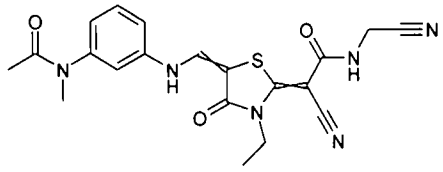
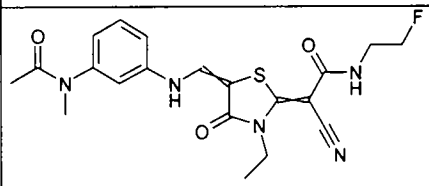
	fluoro-etil)-acetamida	4.22 (t,1H); 4.40-4.55 (2t, 1H);6.92 (d, 1H);7.18-7.25 (m, 2H);7.69 (s, 1H);7.74(t, 1H);7.98 (1H); 9.86 (s, 1H); 10.40 (1H) ppm.		
162	 2-ciano-N-cianometil-2-{3-etil-5-[1-(3-isobutirilamino-fenilamino)-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden}-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.11 (d, 6H);1.25 (t, 3H);2.53-2.63 (m, 1H);4.15 (d, 2H);4.22 (q, 2H);6.94 (d, 1H);7.19-7.26 (m, 2H); 7.72 (s, 1H); 7.74(t, 1H); 8.03 (1H);9.88 (s, 1H);10.50 (1H) ppm.	438,51 / 439	INTA16 / 1
163	 2-ciano-N-(2,2-difluoro-	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal):	463,51 / 464	INTA16 /

863

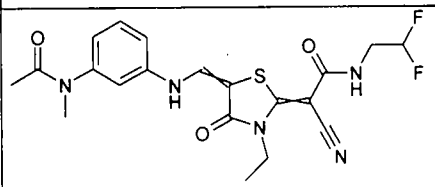
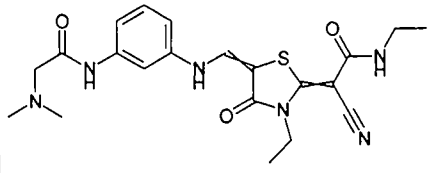
	etil)-2-{3-etil-5-[1-(3-isobutirylamino-fenilamino)-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden}-acetamida	δ =1.10 (d, 6H);1.24 (t, 3H);2.54-2.61 (m, 1H);3.52-3.62 (m, 2H); 4.22 (q, 2H); 5.88-6.18 (3t, 1H);6.91 (d, 1H);7.17-7.24 (m, 2H);7.69 (s, 1H);7.91(t, 1H);7.98 (d, 1H);9.85 (s, 1H);10.45 (1H) ppm.		1
164	 2-{5-[1-[3-(Acetil-metil-amino)-fenil-amino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden}-2-ciano-N-etil-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.06 (t, 3H);1.25 (t, 3H);1.80 (3H); 3.10-3.23 (m, 5H);4.21 (q, 2H);6.96 (d, 1H);7.22 (d, 1H);7.30-7.37 (m, 2H);7.68 (t, 1H);8.11(t, 1H);10.40 (1H)	413,50 / 414	INTA1 7 / 1

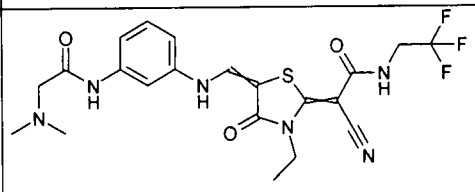
		ppm.		
165	 2-{5-[1-[3-(Acetil-metil-amino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden}-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden}-2-ciano-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.25 (t, 3H);1.80 (3H); 3.14 (3H);3.89-3.98 (m, 2H); 4.23 (q, 2H); 6.97 (d, 1H); 7.22 (m, 1H); 7.28-7.36 (m, 2H);8.15-8.21 (m, 2H);10.34 (d, 1H) ppm.	467.47 / 468	INTA17/1
166	 2-{5-[1-[3-(Acetil-metil-amino)-fenil-amino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden}-2-ciano-N-prop-2-inil-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.24 (t, 3H);1.80 (3H); 3.05 (t, 1H); 3.15 (3H); 3.90-3.92 (m, 2H);4.18 (q, 2H);6.98 (d, 1H);7.24 (m, 1H);7.33-7.38 (m, 2H);8.10	423,50 / 424	INTA17/1

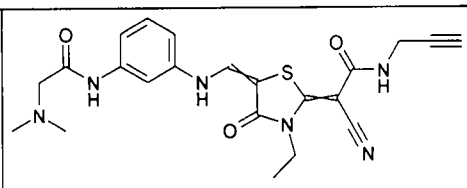
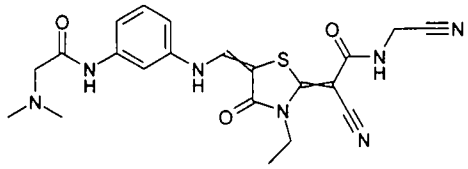
865

		(t, 1H);8.16 (d, 1H);10.32 (d, 1H) ppm.		
167	 2-{5-[1-[3-(Acetil-metil-amino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden}-2-ciano-N-cianometil-acetamida	DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.25 (t, 3H);1.80 (3H); 3.15 (t, 1H); 3.15 (3H);4.14 (d, 2H);4.22 (q, 2H);6.98 (d, 1H);7.22-7.24 (m, 1H); 7.33-7.37 (m, 2H);8.18 (d, 1H);8.33 (t, 1H);10.37 (d, 1H) ppm.	424,48 / 425	INTA17/1
168	 2-{5-[1-[3-(Acetil-metil-amino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden}-2-ciano-N-(2-fluoro-etil)-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.24 (t, 3H);1.80 (3H); 3.15 (s, 3H); 3.43-3.53 (2q, 2H);4.22 (q, 2H);4.40-4.55	431,49 / 432	INTA17/1

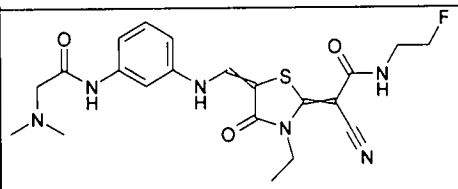
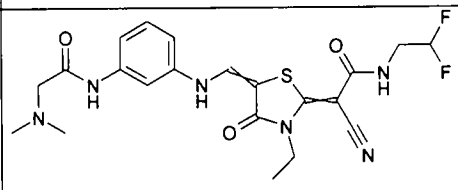
866

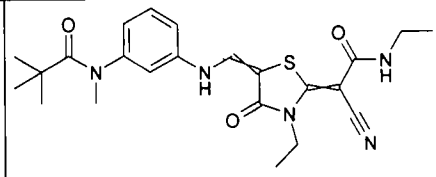
		(2t, 2H);6.97 (d, 1H);7.21-7.37 (m, 3H); 7.78 (t, 1H); 8.13 (1H);10.23 (d, 1H) ppm.		
169	 2-{5-[1-[3-(Acetil-metil-amino)-fenil-amino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden}-2-ciano-N-(2,2-difluoro-etil)-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.25 (t, 3H);1.81 (3H); 3.15 (s, 3H); 3.50-3.63 (m, 2H);4.23 (q, 2H);5.90-6.20 (tt, 1H);6.99 (d, 1H);7.23-7.39 (m, 3H); 7.95 (t, 1H); 8.17 (s, 1H); 10.32 (1H) ppm.	449,48 / 450	INTA1 7 / 1
170	 2-ciano-2-{5-[1-[3-(2-dimetil-amino-acetilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.06 (t, 3H);1.24 (t, 3H);2.28 (s, 2H);3.07 (s,	442,54 / 443	INTA1 8 / 1

	tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden}-N-etil-acetamida	2H);3.20 (p, 2H);4.21 (q, 2H);6.94 (d, 1H);7.20-7.31 (m, 2H);7.68 (t, 1H);7.74 (s, 1H);7.99 (d, 1H);9.76 (s, 1H);10.35 (d, 1H) ppm.		
171	 2-ciano-2-{5-[1-[3-(2-dimetil-amino-acetilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden}-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.25 (t, 3H);2.28 (s, 6H);3.07 (s, 2H);3.79-3.98 (m, 4H);4.23 (q, 2H);6.80 (t, 1H);6.96 (m, 1H);7.22-7.32 (m, 2H); 7.76 (s, 1H); 8.05 (d, 1H); 8.19 (t, 1H); 9.77 (s, 1H); 10.47 (d, 1H) ppm.	496,52 / 497	INTA18/1

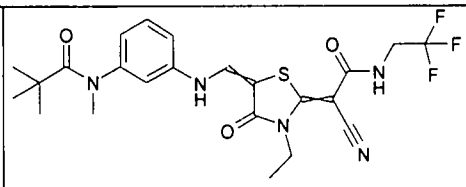
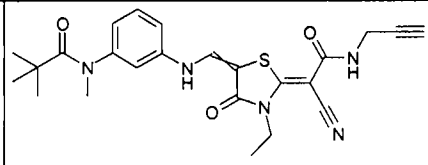
172	 2-ciano-2-{5-[1-[3-(2-dimetil-amino-acetilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden}-N-prop-2-inil-acetamdie	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.24 (t, 3H);2.28 (s, 6H);3.05 (t, 1H);3.07 (s, 2H);3.91-3.93 (m, 2H);4.22 (q, 2H);6.96 (d, 1H);7.22-7.33 (m, 2H); 7.76 (s, 1H); 8.03 (d, 1H); 8.08 (t, 1H); 9.77 (s, 1H); 10.43 (d, 1H) ppm.	452.54 / 453	INTA1 8 / 1
173	 2-ciano-N-cianometil-2-{5-[1-[3-(2-dimetilamino-acetilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden}-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.25 (t, 3H);2.28 (s, 6H);3.07 (s, 2H);4.14-4.16 (m, 2H);4.23 (q, 2H);6.97 (d, 1H);7.23-	453.53 / 454	INTA1 8 / 1

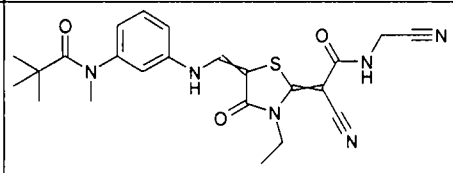
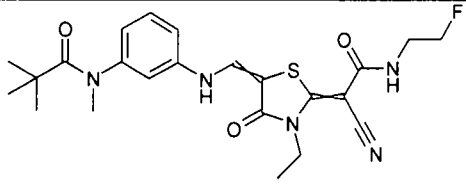
869

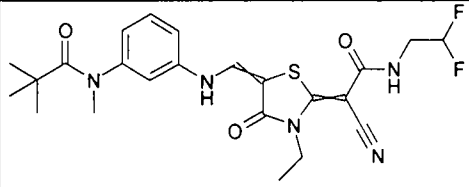
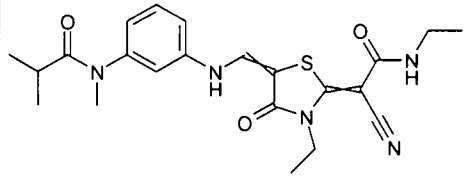
		7.33 (m, 2H); 7.77 (s, 1H); 8.07 (d, 1H); 8.33 (t, 1H); 9.78 (1H);10.51 (1H) ppm.		
174	 2-ciano-2-{5-[1-[3-(2-dimetil-amino-acetilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden}-N-(2-fluoro-etil)-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.24 (t, 3H);2.27 (s, 6H);3.06 (s, 2H);3.43-3.53 (2q, 2H);4.22 (q, 2H);4.40-4.55 (2t, 2H); 6.93-6.95 (m, 1H);7.20-7.31 (m, 2H);7.74-7.78 (m, 2H); 8.01 (d, 1H); 9.75 (s, 1H); 10.38 (d, 1H) ppm.	460,53 / 461	INTA1 8 / 1
175	 2-ciano-N-(2,2-difluoro-	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.24 (t,	478,52 / 479	INTA1 8 / 1

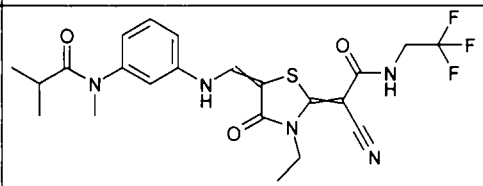
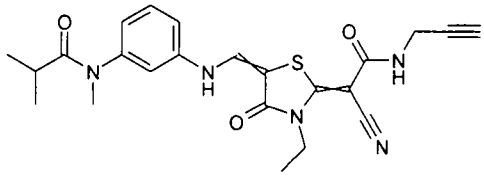
	etil)-2-{5-[1-[3-(2-dimetilamino-acetilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden}-acetamida	3H);2.27 (s, 6H);3.06 (s, 2H);3.52-3.62 (m, 2H);4.22 (q, 2H);5.89-6.19 (3t, 1H); 6.94 (d, 1H); 7.20-7.31 (m, 2H);7.37 (1H); 7.91 (1H);8.04 (1H);9.75 (s, 1H);10.44 (s, 1H) ppm.		
176	 2-ciano-2-[5-[1-{3-[(2,2-dimetil-propionil)-metil-amino]-fenil-amino}-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-etil-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =0.99 (s, 9H);1.07 (t, 3H);1.24 (t, 3H);3.10 (s, 3H);3.17-3.23 (m, 2H);4.22 (q, 2H);6.97 (d, 1H);7.27-7.38 (m, 2H); 7.70 (t, 1H); 8.11 (s,1H); 10.26 (s, 1H) ppm.	455,58 / 456	INTA19/1

871

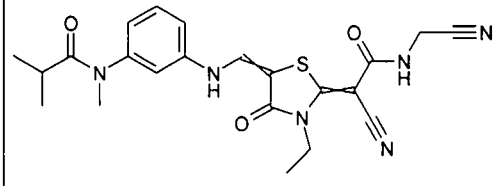
177	 2-ciano-2-[5-[1-{3-[(2,2-dimetil-propionil)-metil-amino]-fenil-amino}-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =0.99 (s, 9H);1.25 (t, 3H);3.10 (s, 3H);3.90-3.99 (m, 2H);4.23 (q, 2H);6.99 (d, 1H);7.28-7.41 (m, 3H); 8.17 (d, 1H); 8.23 (t, 1H); 10.37 (d, 1H) ppm.	509,55 / 510	INTA19 / 1
178	 2-ciano-2-[5-[1-{3-[(2,2-dimetil-propionil)-metil-amino]-fenil-amino}-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-prop-2-inil-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.00 (s, 9H);1.24 (t, 3H);3.06 (t, 1H);3.10 (s, 3H);3.91-3.93 (m, 2H);4.22 (q, 2H);6.98 (d, 1H);7.28-7.41 (m, 3H); 8.11 (t, 1H);	465,58 / 466	INTA19 / 1

		8.14 (d, 1H); 10.32 (d, 1H) ppm.		
179	 2-ciano-2-[5-[1-{3-[(2,2-dimetil-propionil)-metil-amino]-fenil-amino}-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-prop-2-inil-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.00 (s, 9H);1.26 (t, 3H);3.12 (s, 3H);4.16 (d, 2H);4.24 (q, 2H);7.00 (d, 1H);7.30-7.43 (m, 3H);8.19 (d, 1H);8.37 (t, 1H);10.41 (d, 1H) ppm.	466,56 / 467	INTA19/1
180	 2-ciano-2-[5-[1-{3-[(2,2-dimetil-propionil)-metil-amino]-fenil-amino}-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-(2-fluoro-etil)-cetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =0.99 (s, 9H);1.24 (t, 3H);3.09 (s, 3H);3.42-3.52 (2q, 2H);4.21 (q, 2H);4.41 (t, 1H);4.53 (t, 1H);6.95	473,57 / 474	INTA19/1

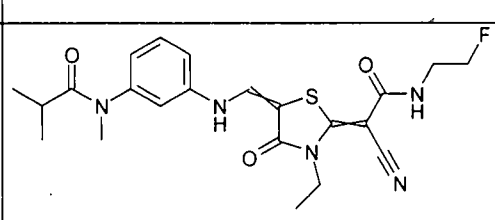
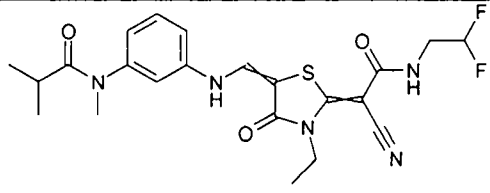
		(d, 1H);7.24-7.36 (m, 3H); 7.78 (d, 1H); 8.12 (s, 1H); 10.29 (s, 1H) ppm.		
181	 2-ciano-N-(2,2-difluoro-etil)-2-[5-[1-{3-[(2,2-dimetil-propionil)-metil-amino]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.01 (s, 9H);1.26 (t, 3H);3.09 (s, 3H);3.51-3.61 (m, 2H);4.21 (q, 2H);5.86-6.16 (3t, 1H); 6.94 (d, 1H); 7.23-7.37 (m, 3H);7.94 (t, 1H);8.12 (1H); 10.26 (1H) ppm.	491.56 / 492	INTA19 / 1
182	 2-ciano-N-etil-2-{3-etil-5-[1-[3-(isobutiril-metil-amino)-fenil-amino]-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =0.93 (d, 6H);1.07 (t, 3H);1.24 (t, 3H);2.47 (m,	441,56 / 442	INTA20 / 1

	tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden}-acetamida	1H);3.13 (s, 3H);3.17-3.23 (m, 2H);4.20 (q, 2H);6.98 (d, 1H);7.27-7.32 (m, 2H); 7.39 (t, 1H); 7.72 (t, 1H); 8.13 (d,1H); 10.27 (d, 1H) ppm.		
183	 2-ciano-2-{[3-etil-5-[1-[3-(isobutiril-metil-amino)-fenil-amino]-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden}-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =0.93 (d, 6H);1.25 (t, 3H);2.47 (m ,H);3.13 (s, 3H);3.90-3.99 (m, 2H);4.23 (q, 2H);6.99 (d, 1H);7.28-7.43 (m, 3H); 8.20-8.23 (m, 2H);10.38 (1H) ppm.	495,53 / 469	INTA20/1
184		(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero	451,51 / 452	INTA20/

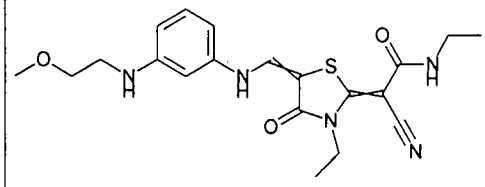
875

	2-ciano-2-{3-etil-5-[1-[3-(isobutiril-metil-amino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden}-N-prop-2-inil-acetamida	principal): δ =0.93 (d, 6H);1.24 (t, 3H);2.47 (m ,H);3.06 (t, H);3.14 (s, 3H);3.91-3.93 (m, 2H);4.22 (q, 2H);6.98 (d, 1H);7.28-7.33 (m, 2H); 7.39 (t, 1H); 8.11 (t, 1H); 8.16 (1H);10.33 (1H) ppm.		1
185	 2-ciano-N-cianometil-2-{3-etil-5-[1-[3-(isobutiril-metil-amino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =0.93 (d, 6H);1.25 (t, 3H);2.47 (m ,H);3.14 (s, 3H);4.15 (d, 2H);4.23 (q, 2H);6.99 (d, 1H);7.28-7.30 (m, 1H);7.34-7.41 (m, 2H); 8.20 (1H);8.36	452,54 / 453	INTA20/1

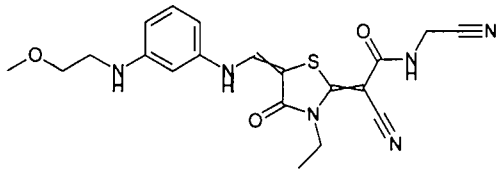
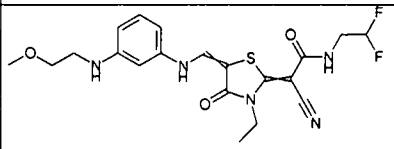
376

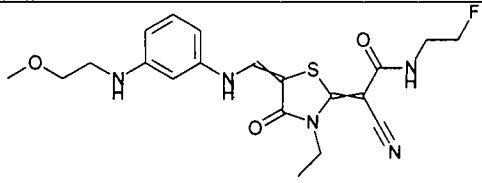
		(t, 1H);10.40 (1H) ppm.		
186	 2-ciano-2-{3-etil-5-[1-[3-(isobutiril-metil-amino)-fenil-amino]-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden}-N-(2-fluoro-etil)-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =0.93 (d, 6H);1.24 (t, 3H);2.47 (m,H); 3.13 (s, 3H); 3.44-3.54 (2q, 2H);4.22 (q, 2H);(t, 1H); 4.54 (t, 1H); 6.97 (d, 1H); 7.25-7.31 (m, 2H);7.37 (t, 1H);7.79 (t, 1H);8.13 (t, 1H);10.28 (1H) ppm.	459,55 / 460	INTA2 0 / 1
187	 2-ciano-N-(2,2-difluoro-etil)-2-{3-etil-5-[1-[3-(isobutiril-metil-amino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =0.93 (d, 6H);1.24 (t, 3H);2.47 (m,H); 3.13 (s, 3H); 3.53-3.62 (m,	477,54 / 478	INTA2 0 / 1

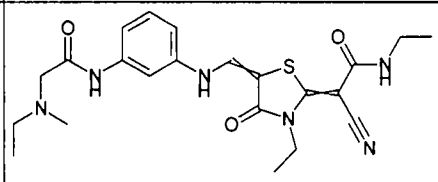
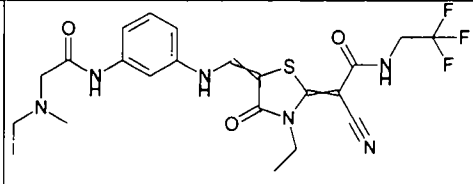
878

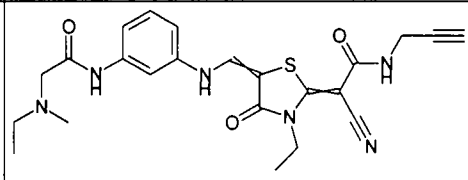
	(2-(E o Z))-iliden}-acetamida	2H);4.23 (q, 2H);5.90-6.20 (tt, 1H);6.90 (d, 1H);7.27-7.33 (m, 2H); 7.39 (t, 1H); 7.98 (t, 1H); 8.18 (1H);10.37 (1H) ppm.		
188	 2-ciano-N-etil-2-{3-etil-5-[1-[3-(2-metoxi-etilamino)-fenil-amino]-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden}-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.06 (t, 3H);1.23 (t, 3H);3.19 (q, 2H);3.28 (s, 3H);3.47 (t, 2H);4.21 (q, 2H);5.78 (t, 1H);6.30-6.32 (dd, 1H);6.41-6.44 (dd, 1H); 6.49 (t, 1H); 7.00 (t, 1H); 7.68 (t, 1H); 7.98 (d, 1H); 10.13 (d, 1H) ppm.	415,52 / 416	INTA2 1 / 1

879

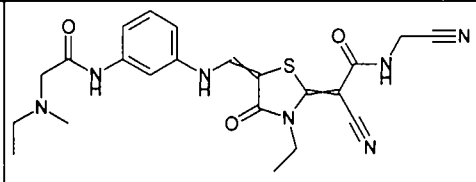
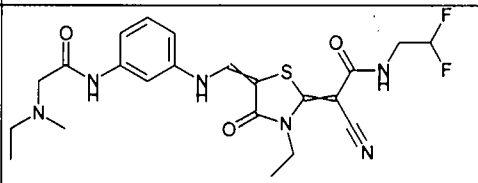
189	 2-ciano-N-cianometil-2-[3-etil-5-[1-[3-(2-metoxi-etilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.24 (t, 3H);3.19 (q, 2H);3.28 (s, 3H);3.47 (t, 2H);4.14 (d, 2H);4.22 (q, 2H);5.78 (t, 1H);6.31-6.33 (dd, 1H);6.42-6.45 (dd, 1H); 6.49 (1H); 7.01 (t, 1H); 8.05 (s, 1H); 8.29 (1H);10.27 (s, 1H) ppm.	426,50 / 427	INTA2 1 / 1
190	 2-ciano-N-(2,2-difluoro-etil)-2-[3-etil-5-[1-[3-(2-metoxi-etilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.24 (t, 3H);3.19 (q, 2H); 3.28 (s, 3H);3.47 (t, 2H);3.53-3.63 (m, 2H);4.22 (q, 2H);5.78	451.50 / 452	INTA2 1 / 1

		(t, 1H);5.90-6.20 (tt, 1H); 6.31-6.33 (dd, 1H);6.42-6.44 (dd, 1H); 6.49 (t, 1H);7.01 (t, 1H);7.92 (t, 1H);8.02 (d,1H);10.22 (d, 1H) ppm.		
191	 2-ciano-2-[3-etil-5-[1-[3-(2-metoxi-etilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-(2-fluoro-etil)-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.24 (t, 3H); 3.18 (q, 2H);3.28 (s, 3H);3.43-3.53 (m, 4H);3.53-3.63 (m, 2H); 4.22 (q, 2H); 4.42 (t, 1H); 4.54 (t, 1H); 5.77 (t, 1H); 6.30-6.33 (dd, 1H);6.41-6.44 (dd, 1H);6.49 (1H);7.00 (t, 1H);7.76 (t, 1H);8.00	433.51 / 434	INTA2 1 / 1

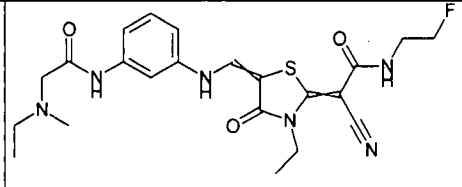
		(d,1H); 10.16 (d, 1H) ppm.		
192	 2-ciano-N-etil-2-[3-etil-5-[1-{3-[2-(etil-metil-amino)-acetil-amino]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.02-1.08 (m, 6H);1.23 (t, 3H);2.28 (s, 3H);2.51 (q, 2H);3.11 (s, 2H);3.16-3.23 (m, 2H); 4.21 (q, 2H); 6.93-6.96 (m, 1H);7.21-7.31 (m, 2H);7.68 (t, 1H);7.73 (1H);8.00 (d, 1H);9.71 (s, 1H);10.35 (d, 1H) ppm.	456.57 / 457	INTA2 2 / 1
193	 2-ciano-2-[3-etil-5-[1-{3-[2-(etil-metil-amino)-acetilamino]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.04 (t, 3H);1.25 (t, 3H);2.27 (s, 3H);2.51 (m,	510.54 / 511	INTA2 2 / 1

	tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-acetamida	2H);3.11 (s, 2H);3.90-3.98 (m, 2H); 4.23 (q, 2H);6.96 (d, 1H);7.22-7.32 (m, 2H); 7.74 (s, 1H); 8.07 (1H);8.19 (1H);9.71 (s, 1H);10.46 (1H) ppm.		
194	 2-ciano-2-[3-etil-5-[1-{3-[2-(etil-metil-amino)-acetilamino]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-prop-2-inil-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.04 (t, 3H);1.24 (t, 3H);2.28 (s, 3H); 2.51 (q, 2H);3.12 (s, 2H);3.91-3.92 (dd, 2H);4.22 (q, 2H);6.95-6.97 (m, 1H); 7.22-7.31 (m, 2H);7.73 (s, 1H);8.03 (d, 2H);8.07 (t, 1H);9.72 (s, 1H);10.41 (d,	466,57 / 467	INTA2 2 / 1

383

		1H) ppm.		
195	 2-ciano-N-cianometil-2-[3-etil-5-[1-{3-[2-(etil-metil-amino)-acetilamino]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.04 (t, 3H);1.25 (t, 3H);2.28 (s, 3H);2.51 (m, 2H);3.12 (s, 2H);4.15 (d, 2H);4.23 (q, 2H);6.96-6.98 (m, 1H);7.22-7.32 (m, 2H); 7.75 (1H); 8.07 (d, 2H); 8.33 (t, 1H); 9.72 (1H);10.50 (d, 1H) ppm.	467.55 / 468	INTA2 2 / 1
196	 2-ciano-N-(2,2-difluoro-etil)-2-[3-etil-5-[1-{3-[2-(etil-metil-amino)-acetilamino]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.04 (t, 3H);1.25 (t, 3H);2.28 (s, 3H);2.51 (m, 2H);3.11 (s, 2H);3.54-3.62	492.55 / 493	INTA2 2 / 1

884

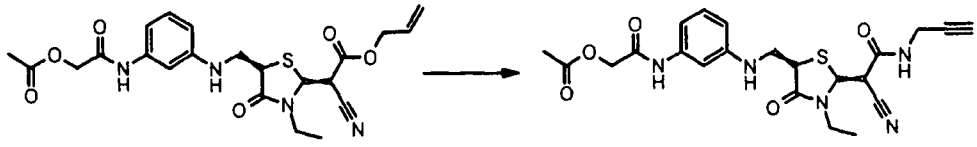
	iliden]-acetamida	(m, 2H);4.23 (q, 2H);5.90-6.20 (tt, 1H); 6.95-6.97 (m, 1H);7.22-7.32 (m, 2H);7.74 (s, 1H);7.95 (t, 1H);8.05 (d, 1H); 9.71 (s,1H);10.44 (d, 1H) ppm.		
197	 2-ciano-2-[3-etil-5-[1-{3-[2-(etil-metil-amino)-acetilamino]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-(2-fluoro-etil)-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.04 (t, 3H);1.254 (t, 3H);2.28 (s, 3H);2.51 (m, 2H); 3.12 (s, 2H); 3.43-3.53 (2q, 2H);4.22 (q, 2H);4.42 (t, 1H);4.54 (t, 1H);6.94-6.96 (m, 1H); 7.21-7.31 (m, 2H);7.73 (s, 1H);7.79 (t, 1H);8.02 (d,	474.56 / 475	INTA2 2 / 1

885

		1H);9.71 (s,1H);10.40 (d, 1H) ppm.		

Ejemplo 198

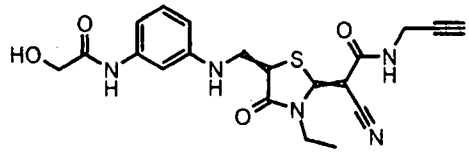
Éster metílico del ácido (3-{[2-[1-ciano-1-prop-2-inil-carbamoil-met-(E o Z)-ilidenl-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-ilidenmetil]-amino)-fenilcarbamoil)- acético



Se disuelven 2.5 g del compuesto descripto en el intermediario INTE44 en 160 mL tetrahidrofurano, se mezcla con 1.66 g ácido N,N-dimetilbarbitúrico y 614 mg $Pd(PPh_3)_4$ y se agita 2 horas a temperatura ambiente. Luego se agregan 3.68 mL trietilamina, 1.09 mL propargilamina y 5.12 g TBTU y se sigue agitando 15 horas más a temperatura ambiente. Se agregan 250 mL éster etílico del ácido acético y se lava una vez con 100 mL agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio. Después de purificar por recristalización con diclorometano y siguiente recristalización con etanol se obtiene 1.68 g del compuesto del título. ^1H NMR (DMSO-d6, en presencia de K_2O_3, isómero principal): δ =1.25 (t, 3H); 2.14 (s, 3H); 3.07 (t, 1H); 3.88-4.00 (m, 2H); 4.24 (q, 2H); 4.66 (s, 2H); 7.02 (d, 1H); 7.20 (d, 1H); 7.29 (t, 1H); 7.67 (s, 1H); 8.02 (d, 1H); 8.11 (t, 1H); 10.16 (s, 1H); 10.46 (d, 1H) ppm.

Ejemplo 199

2-ciano-2-[3-etil-5-[1-[3-(2-hidroxi-acetilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-prop-2-inil-acetamida



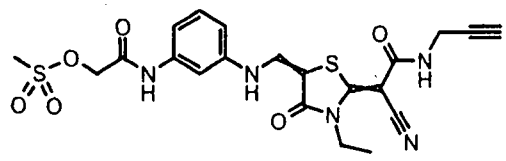
387

Se disuelven 2.6 g del compuesto descripto en el ejemplo 198 en 80 mL dimetilformamida y se mezclan con 40 mL metanol y 40 mL agua. Se agrega 1.15 g carbonato de potasio y se agita 2 horas a temperatura ambiente. Se agregan 1000 mL éster etílico del ácido acético, la fase orgánica se separa y se lava 3 veces con 75 mL solución semisaturada de cloruro de sodio por vez. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio. Se obtienen 2.19 g del compuesto del título.

(DMSO-d6, en presencia de K_2O_3, isómero principal): δ =1.21 (t, 3H); 3.02 (b, 1H); 3.83-3.93 (m, 2H); 3.96 (d, 2H); 4.19 (q, 2H); 5.67 (t, 1H); 6.94 (d, 1H); 7.22 (t, 1H); 7.35 (d, 1H); 7.77 (s, 1H); 7.94-8.12 (m, 2H); 9.70 (s, 1H); 10.40 (d,b, 1H) ppm.

Ejemplo 200

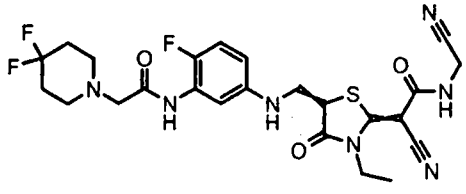
Éster metílico del ácido (3-{[2-[1-ciano-1-prop-2-inil-carbamoil-met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-ilidenmetil]-amino}-fenilcarbamoil)-metansulfónico



Se disuelven 2.18 g del compuesto descripto en el ejemplo 199 en 18 mL dimetilformamida y se mezclan con 320 mL tetrahidrofurano..A 0°C se agregan 1.78 mL trietilamina y 0.60 mL cloruro del ácido metansulfónico y se agita una hora a temperatura ambiente. Se agregan 500 mL éster etílico del ácido acético y 200 mL agua, la fase orgánica se separa y se lava tres veces con 75 mL solución semisaturada de cloruro de sodio por vez. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio. Después de purificar por agitación del sólido con diclorometano se obtienen 2.02 g del compuesto del título. (DMSO-d6, en presencia de K_2O_3, isómero principal): δ =1.24 (t, 3H); 3.06 (b, 1H); 3.31 (s, 3H); 3.86-3.99 (m, 2H); 4.22 (q, 2H); 4.85 (s, 2H); 7.04 (d, 1H); 7.22 (d, 1H); 7.30 (t, 1H); 7.68 (s, 1H); 8.03 (d, 1H); 8.10 (t, 1H); 10.24 (s, 1H); 10.47 (d,b, 1H) ppm.

Ejemplo 201

2-ciano-N-cianometil-2-[5-[1-{3-[2-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)acetilamino]-4-fluoro-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida



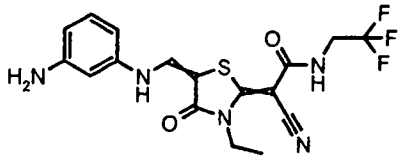
Se suspenden 60 mg del compuesto descripto en INTT10 en 3 mL 1-propanol y se mezcla con 138 mg del compuesto descripto en INT62 y 0.16 mL trietilortoformiato. Se agita 4 horas a 140°C en el tubo de bomba.La mezcla de reacción se deja enfriar lentamente a temperatura ambiente y se agita 15 horas a temperatura ambiente. El sólido precipitado se elimina por filtrado y se lava sucesivamente con etanol y éter dietílico. Después de purificar por filtrado a través de gel de sílice y subsiguiente recristalización con etanol se obtienen 106 mg del compuesto del título.

889

(DMSO-d6, en presencia de K_2CO_3, isómero principal): δ = 1.20 (t, 3H); 1.83-2.10 (m, 4H); 2.66 (m, 4H); 3.26 (s, 2H); 4.11 (d, 2H); 4.19 (q, 2H); 6.95-7.12 (m, 1H); 7.22 (t, 1H); 7.93 (s,b, 1H); 8.02 (s, 1H); 8.27 (s,b, 1H); 9.62 (s, 1H); 10.50 (s,b, 1H) ppm.

Ejemplo 202

2-[5-[1-(3-amino-fenilamino)-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-2-ciano-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-acetamida

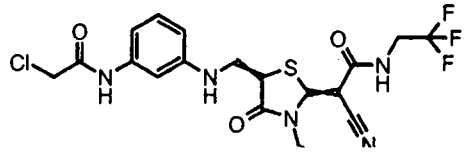


Se suspende 1.6 g del compuesto descripto en el ejemplo 204 en 40 mL diclorometano. Se agregan 24 mL ácido trifluoracético. Se agita una hora a temperatura ambiente.

La mezcla de reacción se concentra, se mezcla con diclorometano y hexano y se vuelve a concentrar. Después de secar bien al vacío se obtienen 1.7 g del compuesto del título en forma de sal del ácido trifluoracético. Este producto bruto se usa para las siguientes reacciones sin otra purificación.

Ejemplo 203

2-[5-[1-[3-(2-cloro-acetilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-2-ciano-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-acetamida



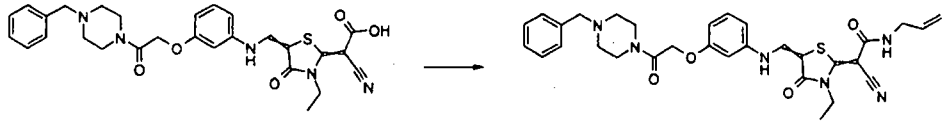
Se disuelven 3.1 mmol de la sal de ácido trifluoracético del compuesto descripto en el ejemplo 202 en 45 mL tetrahidrofurano. A 0 °C se agrega 0.64 mL piridina y 0.60 mg anhídrido cloracético y se agita 30 minutos a temperatura ambiente. Se agregan 200 mL éster etílico del ácido acético y 100 mL agua, la fase orgánica se separa y se seca sobre sulfato de sodio. Después de purificar por recristalización con etanol se obtiene 1.12 g del compuesto del título.

^{1}DMSO-d6, en presencia de K_2CO_3, isómero principal): δ = 1.27 (t, 3H); 3.98 (m, 2H); 4.19-4.31 (m, 4H); 7.04 (d, 1H); 7.22 (d, 1H); 7.31 (t, 1H); 7.70 (s, 1H); 8.06 (b, 1H); 8.21 (b,

1H); 10.40 (s, 1H); 10.54 (s,b, 1H) ppm.

Ejemplo 204

N-alil-2-[5-[1-{3-[2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etoxi]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-2-ciano-acetamida

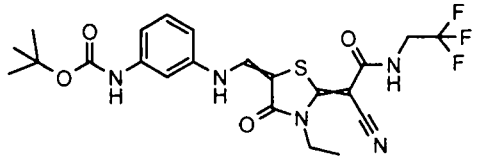
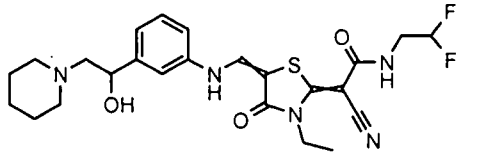


Se disuelven 95 mg del compuesto descripto en INTA23 en 3mL DMF y se agrega HATU (194 mg) y alilamina (34 µl). La preparación de reacción se agita a temperatura ambiente bajo argón durante la noche, se diluye con agua (aprox. 20 ml), se alcaliniza agregando carbonato de sodio y se extrae con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las fases orgánicas reunidas se seca sobre sulfato de sodio y el solvente se elimina por destilación en el evaporador rotativo. El producto bruto se purifica cromatográficamente en el Flashmaster. Se obtiene el compuesto del título (45 mg) con 45 % de rendimiento.

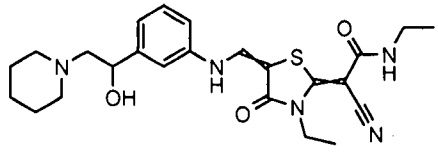
^{1}H-NMR (CDCI3, isómero principal): δ = 1.39 (m, 3H); 2.49 (m, 4H); 3.61 (m, 4H); 3.69 (m, 2H); 3.97 (m, 2H); 4.38 (m, 2H); 4.80 (s, 2H); 5.21 (m, 2H); 5.88 (m, 1H); 6.38 (t, 1H); 6.58 (m, 3H); 7.12 (t, 1H); 7.50 (m, 2H); 7.68 (m, 1H); 8.00 (d, 1H); 8.65 (d, 1H); 10.40 (d, 1H) ppm.

Los siguientes compuestos se preparan con métodos análogos a los descriptos más arriba.

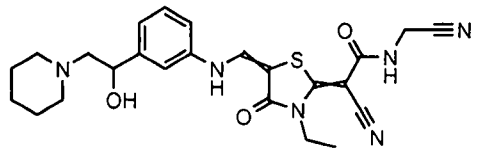
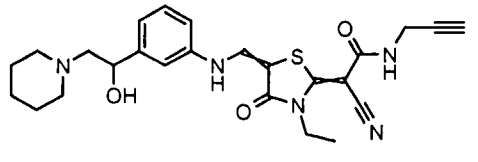
Ejem	Estructura y nombre	^{1}H-NMR	Peso	Educ-

plo N°			mol. / MS (ESI) $[M+1]^+$	to/ Análogo de síntesis
205	 ter-butil éster de ácido (3-{[2-[1-ciano-1-(2,2,2-trifluoro-etilcarbamil)-met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-ilidenemetil]-amino}-fenil)-carbámico	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.25 (t, 3H);1.49 (s, 9H);3.97 (m, 2H);4.25 (q, 2H);6.90 (d, 1H);7.07 (d, 1H);7.21 (t, 1H);7.57 (s, 1H);8.03 (b, 1H);8.22 (b, 1H);9.45 (s, 1H);10.50 (s,b, 1H)ppm.		INTA9 / 1
206	 2-ciano-N-(2,2-difluoro-etil)-2-[3-etil-5-[1-[3-(1-hidroxi-2-piperidin-1-il-etil)-fenilamino]-met-	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.21 (t, 3H);1.27-1.56 (m, 6H);2.27-2.42 (m, 6H);		INTT11 / INT54 / 5

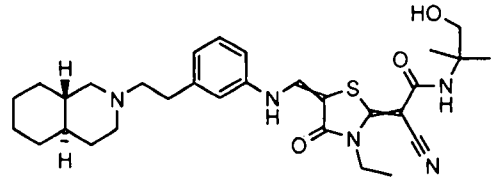
891

	(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida	3.45-3.63 (m, 2H);4.20 (q, 2H);4.65 (s,b, 1H);4.95 (s,b, 1H);6.02 (tt, 1H);6.99 (d, 1H);7.10 (d, 1H);7.17-7.33 (m, 2H);7.90 (s,b, 1H);8.09 (s, 1H);10.37 (s,b, 1H)ppm.		
207	 2-ciano-N-etil-2-[3-etil-5-[1-[3-(1-hidroxi-2-piperidin-1-il-etil)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.03 (t, 3H);1.20 (t, 3H);1.27-1.54 (m, 6H);2.23-2.44 (m, 6H); 3.16 (m, 2H); 4.18 (q, 2H); 4.62-4.66 (m, 1H);4.94 (s,b, 1H);6.98 (d, 1H);7.08 (d, 1H);7.17-7.33 (m, 2H);7.62 (s,b, 1H);8.05		INTT7 / INT54 / 5

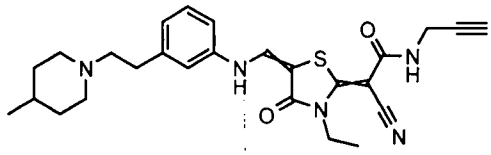
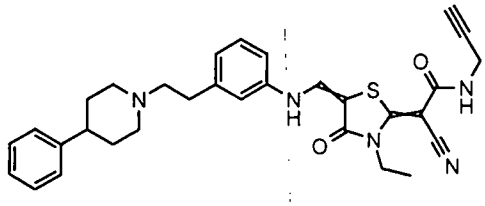
892

		(s, 1H);10.27 (s,b, 1H)ppm.		
208	 2-ciano-N-cianometil-2-[3-etil-5-[1-[3-(1-hidroxi-2-piperidin-1-il-etil)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.21 (t, 3H);1.28-1.56 (m, 6H);2.24-2.43 (m, 6H); 4.12 (d, 2H); 4.19 (q, 2H); 4.65 (s,b, 1H); 4.95 (s,b, 1H); 7.00 (d, 1H); 7.13 (d, 1H); 7.17-7.33 (m, 2H);8.11 (s, 1H);8.28 (s,b, 1H);10.41 (s,b, 1H)ppm.		INTT10 / INT54 / 5
209	 2-ciano-2-[3-etil-5-[1-[3-(1-hidroxi-2-piperidin-1-il-etil)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =.20 (t, 3H); 1.27-1.54 (m, 6H);2.24-2.44 (m, 6H);3.02 (m, 1H);3.88		INTT9 / INT54 / 5

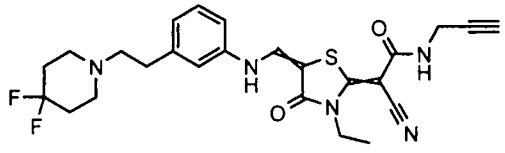
893

	iliden]-N-prop-2-inil-acetamida	(m, 2H);4.19 (q, 2H);4.65 (s,b, 1H);4.94 (s,b, 1H);6.99 (d, 1H);7.10 (d, 1H);7.16-7.32 (m, 2H); 7.95-8.14 (m, 2H);10.33 (s,b, 1H);ppm.		
210	 2-ciano-2-[3-etil-5-[1-{3-[(4aR,8aS)-2-(octahidro-isoquinolin-2-il)-etil]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =0.70-1.30 (m, 16H);1.40-1.71 (m, 6H); 1.88 (t, 1H); 2.35-2.50 (m, 2H);2.60-2.71 (m, 1H);2.75 (d, 1H);2.88 (d, 1H);3.33 (d, 2H);4.16 (q, 2H);5.14 (t, 1H);6.60 (s,b, 1H);6.86 (d, 1H);6.97-7.23 (m, 3H); 8.09 (s, 1H);		INTA24/1

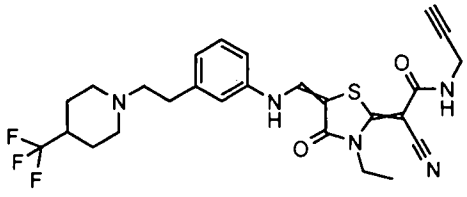
894

		10.20 (s,b, 1H) ppm.		
211	 2-ciano-2-[3-etil-5-[1-{3-[2-(4-metil-piperidin-1-il)-etil]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-prop-2-inil-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =0.84 (d, 3H);0.99-1.36 (m, 6H);1.53 (d, 2H);1.88 (t, 2H);2.35-2.50 (m, 2H); 2.60-2.71 (m, 2H);2.78-2.90 (m, 2H);3.00 (b, 1H);3.82-3.92 (m, 2H); 4.19 (q, 2H); 6.82 (d, 1H); 6.95 (d, 1H); 7.02 (s, 1H); 7.14 (t, 1H); 7.74 (s,b, 1H); 8.13 (s, 1H); 10.24 (s,b, 1H) ppm.		69 / 14
212		(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal):		69 / 14

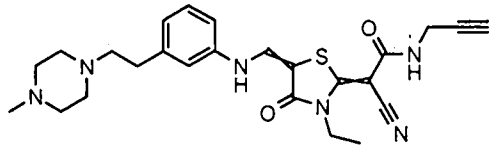
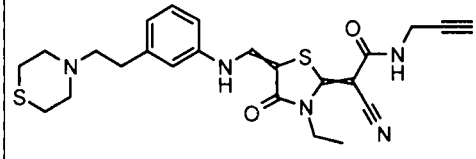
895

	2-ciano-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-{3-[2-(4-fenil-piperidin-1-il)-etil]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-prop-2-inil-acetamida	δ =1.21 (t, 3H);1.53-1.76 (m, 4H);2.02 (t, 2H);2.38-2.58 (m, 3H); 2.71 (t, 2H); 2.95-3.07 (m, 3H);3.83-3.93 (m, 2H);4.20 (q, 2H);6.91 (d, 1H);7.03-7.30 (m, 8H); 8.05 (s,b, 1H); 8.11 (s, 1H); 10.29 (s,b, 1H) ppm.		
213	 2-ciano-2-[5-[1-{3-[2-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-etil]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-prop-2-inil-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.21 (t, 3H);1.80-2.00 (m, 4H);2.40-2.61 (m, 6H); 2.70 (t, 2H); 3.02 (b, 1H); 3.83-3.92 (m, 2H);4.20 (q, 2H);6.90 (d, 1H);7.00-7.28		69 / 14

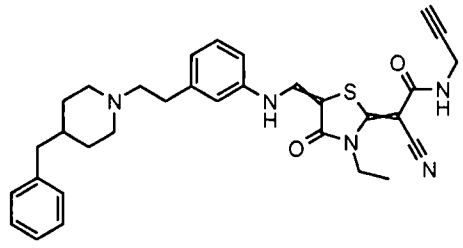
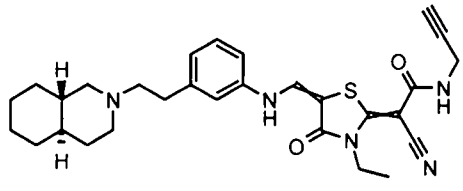
896

		(m, 3H);7.91-8.17 (m, 2H); 10.30 (s,b, 1H) ppm.		
214	 2-ciano-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-{3-[2-(4-trifluorometil-piperidin-1-il)-etil]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-prop-2-inil-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.20 (t, 3H);1.30-1.49 (m, 2H);1.73 (d, 2H);1.95 (t, 2H);2.10-2.32 (m, 1H); 2.45-2.57 (m, 2H);2.62-2.75 (m, 2H);2.91-3.05 (m, 3H); 3.83-3.94 (m, 2H);4.19 (q, 2H);6.87 (d, 1H);7.01 (d, 1H);7.09 (s, 1H);7.18 (t, 1H);7.87 (s,b, 1H);8.11 (s, 1H);10.26 (s,b, 1H) ppm.		69 / 14

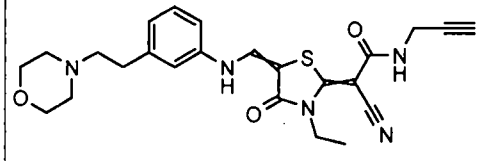
897

215	 2-ciano-2-[3-etil-5-[1-{3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-prop-2-inil-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.21 (t, 3H);2.40-3.10 (m,b 15H);3.02 (b, 1H);3.83-3.96 (m, 2H); 4.20 (q, 2H); 6.92 (d, 1H); 7.09 (d, 1H); 7.15-7.29 (m, 2H);8.00-8.15 (m, 2H);10.27 (d, 1H)ppm.		69 / 14
216	 2-ciano-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-[3-(2-tiomorfolin-4-il-etil)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-prop-2-inil-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.22 (t, 3H);2.50-2.66 (m, 6H);2.66-2.80 (m, 6H); 3.03 (m, 1H); 3.87-3.98 (m, 2H);4.22 (q, 2H);6.90 (d, 1H);7.05 (d, 1H);7.13 (s,		69 / 14

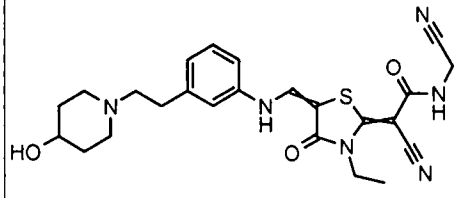
998

		1H);7.21 (t, 1H);7.96 (s,b, 1H);8.11 (s, 1H);10.30 (s,b, 1H)ppm.		
217	 2-[5-[1-{3-[2-(4-Bencil-piperidin-1-il)-etil]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-2-ciano-N-prop-2-inil-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.20 (t, 3H);1.32-1.56 (m, 3H);1.83 (t, 2H);2.35-2.50 (m, 4H); 2.65 (t, 2H); 2.80-2.90 (m, 2H);3.00 (m, 1H);3.83-3.93 (m, 2H);4.20 (q, 2H);6.87 (d, 1H);6.98-7.30 (m, 8H); 7.99 (s,b, 1H); 8.09 (s, 1H); 10.24 (s,b, 1H) ppm.		69 / 14
218		(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal):		69 / 14 Oder

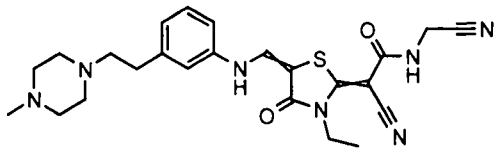
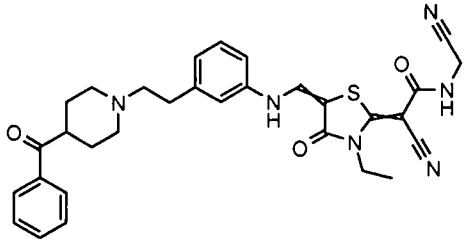
899

	2-ciano-2-[3-etil-5-({3-[(4aR,8aS)-2-(octahidro-isoquinolin-2-il)-etil]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-prop-2-inil-acetamida	δ =0.70-1.00 (m, 3H);1.00-1.30 (m, 7H); 1.40-1.70 (m, 6H);1.90 (t, 1H);2.37-2.50 (m, 2H);2.61-2.95 (m, 4H); 3.00 (b, 1H); 3.85-3.93 (m, 2H);4.20 (q, 2H);6.89 (d, 1H);7.06 (d, 1H);7.15 (s,b, 1H);7.20 (t, 1H);8.00 (s,b, 1H);8.09 (s, 1H);10.25 (s,b, 1H)ppm.		INTA24/1
219	 2-ciano-2-[3-etil-5-[1-[3-(2-morfolin-4-il-etil)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-prop-2-inil-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.25 (t, 3H);2.36-2.60 (m, 6H);2.73 (t, 2H);3.05 (b, 1H);3.52-3.63 (m, 4H); 3.89-3.98 (m,		69 / 14

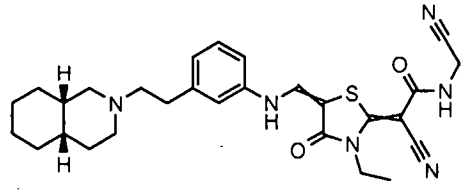
900

		2H);4.22 (q, 2H);6.92 (d, 1H);7.09 (d, 1H);7.19 (s,b, 1H);7.22 (t, 1H);8.01 (s,b, 1H);8.13 (s, 1H);10.30 (s,b, 1H)ppm.		
220	 2-ciano-N-cianometil-2-[3-etil-5-[1-{3-[2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-etil]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.22 (t, 3H);1.31-1.53 (m,b, 2H);1.64-1.82 (m,b, 2H); 1.98-2.28 (m,b, 2H);2.38-2.66 (m,b, 2H);2.66-2.96 (m,b, 4H); 3.50 (b, 1H); 4.17 (d, 2H); 4.25 (q, 2H); 6.61 (b, 1H); 6.95 (d, 1H); 7.12 (d, 1H); 7.21 (s,b, 1H); 7.26 (t, 1H); 8.18 (s,b, 1H);		13 / 14

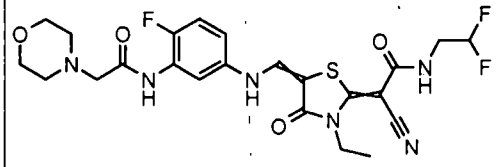
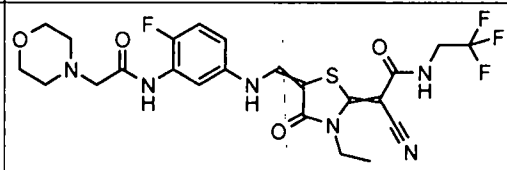
901

		8.35 (t, 1H); 10.40 (s,b, 1H) ppm.		
221	 2-ciano-N-cianometil-2-[3-etil-5-[1-{3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.26 (t, 3H);2.16 (s, 3H);2.21-2.60 (m, 10H);2.71 (t, 2H);4.18 (d, 2H);4.24 (q, 2H);6.94 (d, 1H);7.11 (d, 1H);7.21 (s,b, 1H);7.24 (t, 1H);8.16 (s,b, 1H);8.35 (t, 1H);10.39 (s,b, 1H)ppm.		13 / 14
222	 2-[5-[1-{3-[2-(4-Benzoil-piperidin-1-il)-etil]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.21 (t, 3H);1.48-1.88 (m, 4H);2.14 (t, 2H);2.45-2.60 (m, 2H);		13 / 14

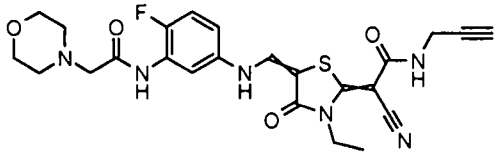
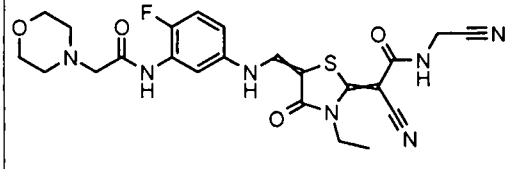
902

	tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-2-ciano-N-cianometil-acetamida	2.65-2.80 (m, 2H);2.90-3.07 (m, 2H);3.30-3.48 (m, 1H); 4.11 (d, 2H); 4.22 (q, 2H); 6.74-7.25 (m, 4H);7.47-7.70 (m, 3H);7.90-8.06 (m, 3H); 8.23 (s,b, 1H); 10.40 (s,b, 1H) ppm.		
223	 2-ciano-N-cianometil-2-[3-etil-5-[1-{3-[(4aS,8aS)-2-(octahidro-isoquinolin-2-il)-etil]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.10-1.80 (m, 17H);2.00-2.22 (m, 2H); 2.40-2.60 (m, 2H);2.70 (t, 2H);4.16 (d, 2H);4.24 (q, 2H);6.93 (d, 1H);7.10 (d, 1H);7.19 (s,b, 1H);7.22 (t, 1H);8.16 (s, 1H);8.30 (s,b,		13 / 14

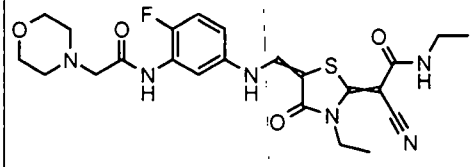
903

		1H);10.40 (s,b, 1H)ppm.		
224	 2-ciano-N-(2,2-difluoro-etil)-2-[3-etil-5-[1-[4-fluoro-3-(2-morfolin-4-il-acetilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.20 (t, 3H);2.51 (b, 4H);3.16 (s, 2H);3.40-3.70 (m, 6H);4.19 (q, 2H);6.02 (tt, 1H);6.95-7.10 (m, 1H); 7.22 (t, 1H); 7.82-8.11 (m, 3H);9.62 (s, 1H); 10.44 (s,b, 1H)ppm.		INTT11/INT60/201
225	 2-ciano-2-[3-etil-5-[1-[4-fluoro-3-(2-morfolin-4-il-acetilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-(2,2,2-trifluoro-	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.21 (t, 3H);2.51 (b, 4H);3.16 (s, 2H);3.60 (b, 4H);3.81-3.99 (m, 2H);4.19 (q, 2H);6.95-		INTT8/INT60/201

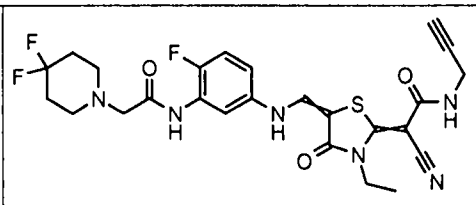
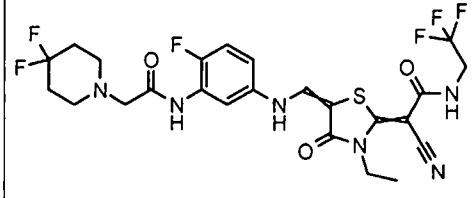
404

	etil)-acetamida	7.11 (m, 1H); 7.22 (t, 1H); 8.00 (b, 2H); 8.16 (s,b, 1H); 9.63 (s, 1H); 10.47 (s,b, 1H); ppm.		
226	 2-ciano-2-[3-etil-5-[1-[4-fluoro-3-(2-morfolin-4-il-acetilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-prop-2-inil-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.20 (t, 3H);2.51 (b, 4H);2.97-3.07 (m, 1H);3.16 (s, 2H);3.60 (b, 4H);3.80-3.95 (m, 2H); 4.18 (q, 2H); 6.96-7.12 (m, 1H);7.22 (t, 1H);7.85-8.20 (m, 3H);9.62 (s, 1H);10.42 (s,b, 1H)ppm.		INTT9 / INT60 / 201
227	 2-ciano-N-cianometil-2-[3-etil-5-[1-[4-fluoro-3-(2-	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.20 (t,		INTT10 / INT60

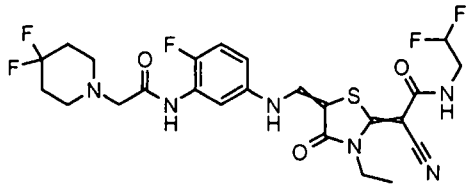
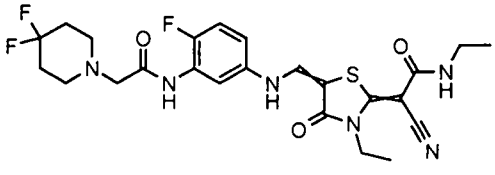
905

	morfolin-4-il-acetilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida	3H);2.51 (b, 4H);3.16 (s, 2H);3.60 (b, 4H);4.12 (d, 2H);4.19 (q, 2H);6.97-7.12 (m, 1H);7.23 (t, 1H);8.00 (b, 2H); 8.29 (s,b, 1H);9.63 (s, 1H);10.49 (s,b, 1H)ppm.		/ 201
228	 2-ciano-N-etil-2-[3-etil-5-[1-[4-fluoro-3-(2-morfolin-4-il-acetilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.03 (t, 3H);1.19 (t, 3H);2.51 (b, 4H);3.07-3.23 (m, 4H);3.60 (b, 4H);4.18 (q, 2H);6.90-7.15 (m, 1H); 7.21 (t, 1H); 7.64 (s,b, 1H); 7.70-8.10 (m, 2H);9.62 (s, 1H);10.36 (s,b, 1H)ppm.		INTT7 / INT60 / 201

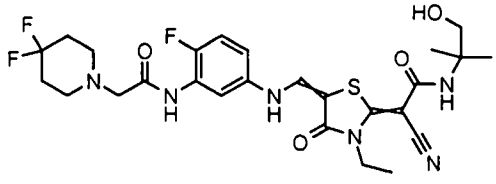
906

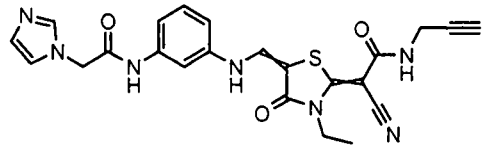
229	 2-ciano-2-[5-[1-{3-[2-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-acetilamino]-4-fluoro-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-prop-2-inil-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.17 (t, 3H);1.85-2.11 (m, 4H);2.57-2.76 (m, 4H); 2.99 (b, 1H); 3.24 (s, 2H); 3.75-3.95 (m, 2H);4.17 (q, 2H);6.88 (b, 1H);7.13 (t, 1H);7.74 (m,b, 2H);8.08 (s, 1H);9.54 (s, 1H);10.42 (s, 1H)ppm.		INTT9 / INT62 / 201
230	 2-ciano-2-[5-[1-{3-[2-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-acetilamino]-4-fluoro-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.21 (t, 3H);1.85-2.09 (m, 4H);2.56-2.75 (m, 4H); 3.26 (s, 2H); 3.85-3.95 (m, 2H);4.19 (q,		INTT8 / INT62 / 201

907

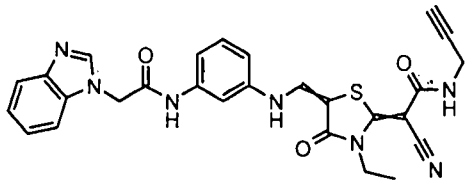
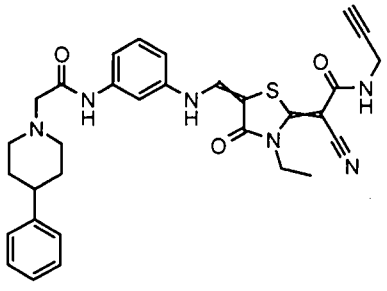
	iliden]-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-acetamida	2H);7.05 (b, 1H);7.21 (t, 1H);7.93 (b, 1H);8.01 (s, 1H);8.14 (b, 1H);9.61 (s, 1H);10.47 (s, 1H)ppm.		
231	 2-ciano-N-(2,2-difluoro-etil)-2-[5-[1-{3-[2-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-acetilamino]-4-fluoro-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.20 (t, 3H);1.85-2.12 (m, 4H);2.57-2.73 (m, 4H); 3.26 (s, 2H); 3.42-3.65 (m, 2H);4.19 (q, 2H);6.02 (tt, 1H);6.95-7.20 (b, 1H);7.21 (t, 1H);7.75-8.07 (m, 3H); 9.61 (s, 1H); 10.44 (s,b, 1H) ppm.		INTT11 / INT62 / 201
232		(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero		INTT7 / INT62

908

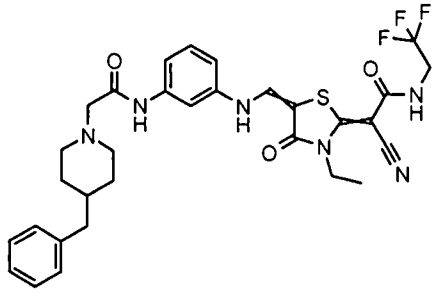
	2-ciano-2-[5-[1-{3-[2-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-acetilamino]-4-fluoro-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-etil-acetamida	principal): δ =1.02 (t, 3H);1.19 (t, 3H);1.87-2.10 (m, 4H);2.58-2.75 (m, 4H); 3.16 (m, 2H); 3.25 (s, 2H); 4.17 (q, 2H); 7.01 (b, 1H); 7.19 (t, 1H); 7.56 (b, 1H); 7.87 (b, 1H); 7.96 (s, 1H); 9.60 (s, 1H); 10.35 (s, 1H) ppm.		/ 201
233	 2-ciano-2-[5-[1-{3-[2-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-acetilamino]-4-fluoro-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.22 (t, 3H);1.29 (s, 6H);1.89-2.12 (m, 4H);2.62-2.76 (m, 4H); 3.29 (s, 2H); 3.37 (d, 2H); 4.19 (q, 2H); 5.18 (t, 1H);		INTT12 / INT62 / 201

		6.63 (s,b, 1H); 7.05 (s,b, 1H); 7.23 (t, 1H); 7.93 (s,b, 1H); 8.01 (s, 1H); 9.64 (s, 1H); 10.39 (s,b, 1H) ppm.		
234	 2-ciano-2-[3-etil-5-[1-[3-(2-imidazol-1-il-acetilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-prop-2-inil-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.20 (t, 3H);2.96-3.08 (m, 1H);3.82-3.94 (m, 2H); 4.18 (q, 2H); 4.87 (s, 2H); 6.86 (s, 1H); 6.96 (d, 1H); 7.10-7.19 (m, 2H);7.25 (t, 1H);7.60 (s,b, 2H);7.98 (s, 1H);8.03 (s,b, 1H);10.33 (s, 1H);10.41 (s,b, 1H)ppm.		200 / 8

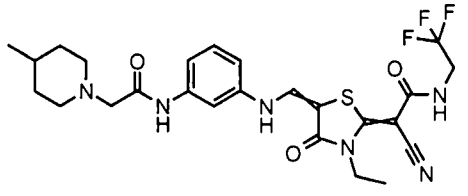
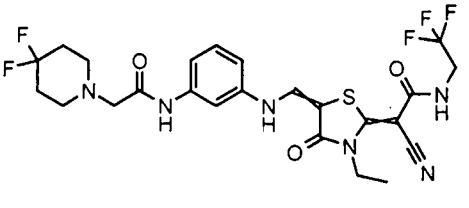
910

235	 2-[5-[1-[3-(2-Benzoimidazol-1-il-acetilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-2-ciano-N-prop-2-inil-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.19 (t, 3H); 3.01 (b, 1H);3.82-3.93 (m, 2H);4.17 (q, 2H);5.15 (s, 2H);6.95 (s,b, 1H);7.12-7.33 (m, 4H); 7.51 (d, 1H); 7.58 (s,b, 1H); 7.64 (d, 1H); 7.99 (b, 2H); 8.20 (s, 1H); 10.40 (s, 1H); 10.48 (s, 1H) ppm.		200 / 8
236	 2-ciano-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-{3-[2-(4-fenil-piperidin-1-il)-acetilamino]-fenilamino}-	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.20 (t, 3H);1.63-1.87 (m, 4H);2.16-2.34 (m, 2H); 2.45-2.55 (m, 1H);2.95 (d,		200 / 8

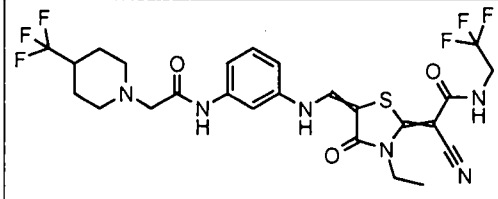
911

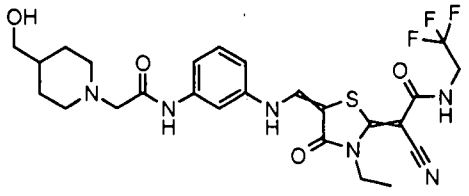
	met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-prop-2-inil-acetamida	2H);3.01 (b, 1H);3.12 (s, 2H);3.81-3.95 (m, 2H);4.19 (q, 2H);6.94 (d, 1H);7.09-7.37 (m, 7H); 7.69 (s,b, 1H); 7.86-8.11 (m, 2H);9.72 (s, 1H);10.39 (s,b, 1H)ppm.		
237	 2-[5-[1-{3-[2-(4-Bencil-piperidin-1-il)-acetilamino]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-2-ciano-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.15-1.41 (m, 5H);1.41-1.65 (m, 3H); 2.09 (t, 2H); 2.49-2.60 (m, 2H);2.85 (d, 2H);3.06 (s, 2H);3.87-4.14 (m, 2H);4.25 (q, 2H);6.92 (d, 1H);7.12-7.35 (m, 7H); 7.61 (s,b, 1H); 8.02 (s,b, 1H);		203 / 8

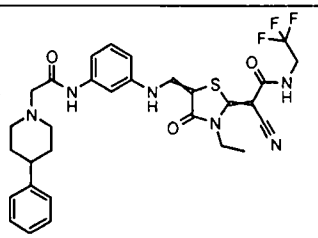
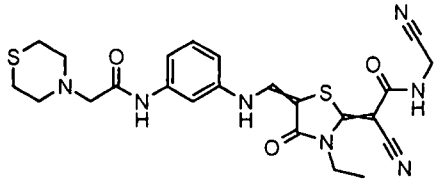
912

		8.11 (s, 1H); 9.64 (s, 1H); 10.50 (s, 1H) ppm.		
238	 2-ciano-2-[3-etil-5-[1-{3-[2-(4-metil-piperidin-1-il)-acetilamino]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =0.91 (d, 3H);1.16-1.42 (m, 6H);1.52-1.55 (m, 2H); 2.03-2.20 (m, 2H);2.83 (d, 2H);3.09 (s, 2H);3.88-4.05 (m, 2H);4.26 (q, 2H);7.00 (d, 1H);7.22-7.38 (m, 2H); 7.71 (s, 1H); 8.09 (s, 1H); 8.20 (s,b, 1H); 9.71 (s, 1H); 10.50 (s,b, 1H) ppm.		203 / 8
239		(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal):		203 / 8

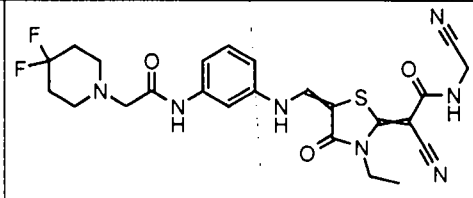
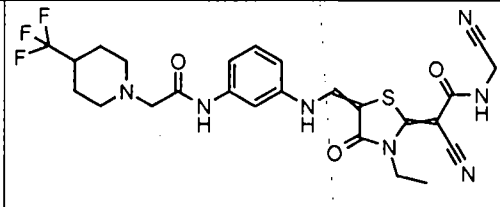
913

	2-ciano-2-[5-[1-{3-[2-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-acetilamino]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-acetamida	δ =1.21 (t, 3H);1.91-2.10 (m, 4H);2.63 (b, 4H);3.20 (s, 2H);3.84-4.00 (m, 2H); 4.21 (q, 2H); 6.96 (d, 1H); 7.20-7.32 (m, 2H);7.71 (s, 1H);8.05 (d, 1H);8.20 (t, 1H);9.79 (s, 1H);10.50 (d, 1H)ppm.		
240	 2-ciano-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-{3-[2-(4-trifluorometil-piperidin-1-il)-acetilamino]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.21 (t, 3H);1.49-1.63 (m, 2H);1.75 (d, 2H);2.10-2.31 (m, 2H); 2.90 (d, 2H); 3.11 (s, 2H); 3.85-3.98 (m, 2H);4.21 (q, 2H);6.97 (d, 1H);7.19-7.32		203 / 8

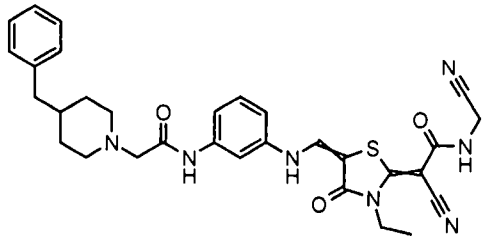
		(m, 2H);7.70 (s, 1H);8.03 (s,b, 1H);8.19 (t, 1H);9.71 (s, 1H);10.50 (s,b, 1H)ppm.		
241	 2-ciano-2-[3-etil-5-[1-{3-[2-(4-hidroximetil-piperidin-1-il)-acetilamino]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.13-1.40 (m, 6H);1.65 (d, 2H);2.11 (t, 2H);2.87 (d, 2H);3.10 (s, 2H);3.28 (t, 2H);3.88-4.04 (m, 2H); 4.25 (q, 2H); 4.45 (t, 1H); 6.96 (d, 1H); 7.20-7.36 (m, 2H);7.70 (s,b, 1H);8.12 (b, 2H);9.71 (s, 1H);10.50 (s, 1H)ppm.		203 / 8

242	 2-ciano-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-{3-[2-(4-fenil-piperidin-1-il)-acetilamino]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.21 (t, 3H);1.69-1.91 (m, 4H);2.20-2.35 (m, 2H); 2.44-2.60 (m, 1H);2.99 (d, 2H);3.15 (s, 2H);3.85-4.02 (m, 2H);4.23 (q, 2H);6.81 (s,b, 1H);7.12-7.68 (m, 9H); 8.23 (s,b, 1H); 9.65 (s,b, 1H); 10.50 (s, 1H) ppm.		203 / 8
243	 2-ciano-N-cianometil-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-[3-(2-tiomorfolin-4-il-acetilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.25 (t, 3H);2.62-2.87 (m, 8H);3.17 (s, 2H);4.16 (d, 2H);4.23 (q, 2H);6.93		96 / 8

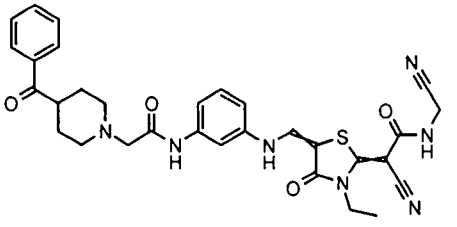
916

	tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida	(b, 1H);7.19-7.37 (m, 2H); 7.64 (s,b, 1H); 8.02-8.37 (m, 2H);9.70 (s, 1H);10.52 (s,b, 1H)ppm.		
244	 2-ciano-N-cianometil-2-[5-[1-{3-[2-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-acetilamino]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.26 (t, 3H);1.93-2.16 (m, 4H);2.60-2.74 (m, 4H); 3.24 (s, 2H); 4.17 (d, 2H); 4.25 (q, 2H); 6.99 (d, 1H); 7.20-7.40 (m, 2H);7.72 (s, 1H);8.09 (s, 1H);8.31 (s,b, 1H);9.80 (s, 1H);10.53 (s,b, 1H)ppm.		968
245		(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal):		968

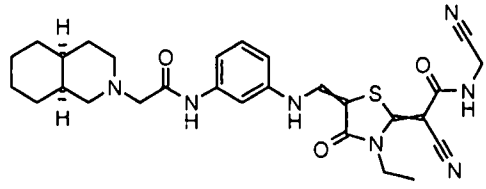
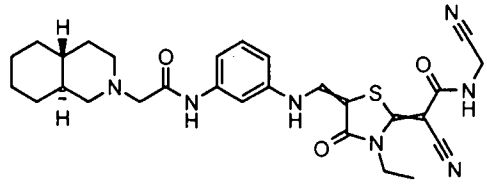
917

	2-ciano-N-cianometil-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-{3-[2-(4-trifluorometil-piperidin-1-il)-acetilamino]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida	δ =1.25 (t, 3H);1.50-1.70 (m, 2H);1.80 (d, 2H);2.11-2.39 (m, 3H); 2.95 (d, 2H); 3.16 (s, 2H); 4.17 (d, 2H); 4.23 (q, 2H); 7.00 (d, 1H); 7.21-7.38 (m, 2H);7.73 (s, 1H);8.09 (s, 1H);8.34 (t, 1H);9.77 (s, 1H);10.52 (s,b, 1H)ppm.		
246	 2-[5-[1-{3-[2-(4-Bencil-piperidin-1-il)-acetilamino]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-2-ciano-N-cianometil-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.17-1.41 (m, 5H);1.41-1.63 (m, 3H); 2.08 (t, 2H); 2.42-2.60 (m, 2H);2.83 (d, 2H);3.08 (s, 2H);4.17 (d, 2H);4.23 (q,		96 / 8

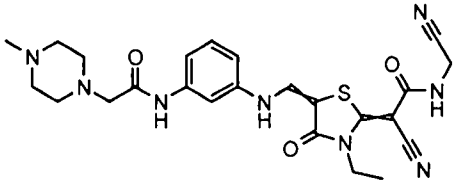
918

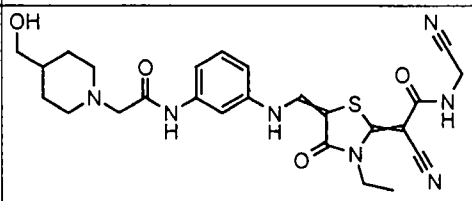
		2H);6.99 (d, 1H);7.11-7.36 (m, 7H);7.72 (s, 1H);8.08 (s,b, 1H);8.34 (t, 1H);9.70 (s, 1H);10.51 (s,b, 1H)ppm.		
247	 2-[5-[1-{3-[2-(4-Benzoil-piperidin-1-il)-acetilamino]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-2-ciano-N-cianometil-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.24 (t, 3H);1.63-1.87 (m, 4H);2.26-2.43 (m, 2H); 2.85-3.00 (m, 2H);3.17 (s, 2H);3.36-3.50 (m, 1H);4.17 (d, 2H);4.23 (q, 2H);7.00 (d, 1H);7.21-7.40 (m, 2H); 7.56 (t, 2H); 7.65 (t, 1H); 7.75 (s, 1H); 7.99 (d, 2H); 8.10 (s, 1H); 8.32 (s,b, 1H);		96 / 8

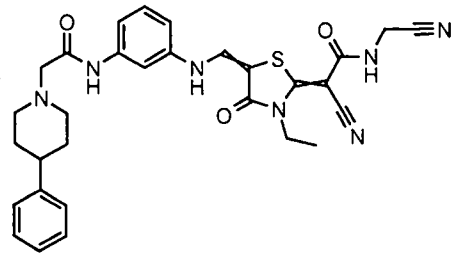
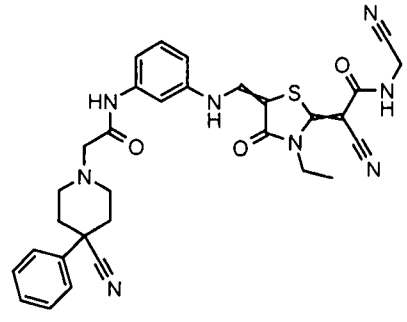
919

		9.77 (s, 1H); 10.51 (s,b, 1H) ppm.		
248	 2-ciano-N-cianometil-2-(3-etil-5-{[3-((4aS,8aS)-2-octahidro-isoquinolin-2-il-acetilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden}-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden)-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.15-2.05 (m, 15H);2.15-2.38 (m, 2H); 2.48-2.65 (m, 2H);2.90-3.20 (m, 2H);4.16 (d, 2H);4.24 (q, 2H);7.01 (d, 1H);7.20-7.34 (m, 2H); 7.73 (s, 1H); 8.08 (s,b, 1H); 8.34 (t, 1H); 9.62 (s, 1H); 10.52 (s,b, 1H) ppm.		96 / 8
249	 2-ciano-N-cianometil-2-(3-etil-5-{[3-((4aR,8aS)-2-octahidro-isoquinolin-2-il-	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =0.75-1.13 (m, 3H);1.10-1.41 (m, 7H);		96 / 8

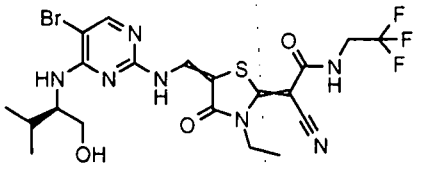
920

	acetilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden}-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden)-acetamida	1.41-1.75 (m, 5H);1.80 (t, 1H);2.07-2.23 (m, 1H);2.72 (d, 1H);2.88 (d, 1H);3.10 (s, 2H);4.17 (d, 2H);4.24 (q, 2H);7.00 (d, 1H);7.20-7.35 (m, 2H); 7.72 (s, 1H); 8.10 (s,b, 1H); 8.34 (t, 1H); 9.72 (s, 1H); 10.52 (s,b, 1H) ppm.		
250	 2-ciano-N-cianometil-2-[3-etil-5-[1-{3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetilamino]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.25 (t, 3H);2.18 (s, 3H);2.30-2.55 (m, 8H);3.12 (s, 2H);4.18 (d, 2H);4.25 (q, 2H);6.99 (d, 1H);7.20-7.36 (m, 2H);		96 / 8

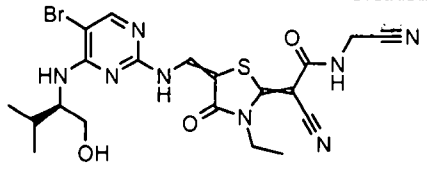
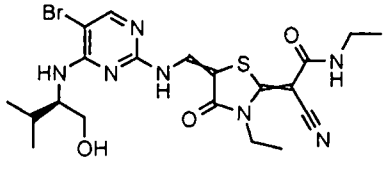
		7.71 (s, 1H); 8.10 (s, 1H); 8.34 (s,b, 1H); 9.75 (s, 1H); 10.51 (s,b, 1H) ppm.		
251	 2-ciano-N-cianometil-2-[3-etil-5-[1-{3-[2-(4-hidroximetil-piperidin-1-il)-acetilamino]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.14-1.40 (m, 6H);1.65 (d, 2H);2.10 (t, 2H);2.85 (d, 2H);3.10 (s, 2H);3.26 (t, 2H);4.16 (d, 2H);4.24 (q, 2H);4.44 (t, 1H);7.00 (d, 1H);7.21-7.36 (m, 2H); 7.72 (s, 1H); 8.08 (s,b, 1H); 8.33 (t, 1H); 9.71 (s, 1H); 10.52 (s,b, 1H) ppm.		96 / 922 8

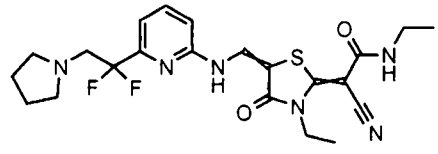
252	 2-ciano-N-cianometil-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-{3-[2-(4-fenil-piperidin-1-il)-acetilamino]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.21 (t, 3H);1.64-1.82 (m, 4H);2.18-2.32 (m, 2H); 2.47-2.57 (m, 1H);2.94 (d, 2H);3.13 (s, 2H);4.12 (d, 2H);4.21 (q, 2H);6.97 (d, 1H);7.10-7.34 (m, 7H);7.74 (s, 1H);8.05 (s,b, 1H);8.31 (t, 1H);9.73 (s, 1H);10.50 (s,b, 1H)ppm.		96 / 8
253	 2-ciano-N-cianometil-2-[5-[1-{3-[2-(4-ciano-4-fenil-piperidin-1-il)-	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.25 (t, 3H);2.08-2.29 (m, 4H);2.55-2.69 (m, 2H); 3.04 (d, 2H);		96 / 8

923

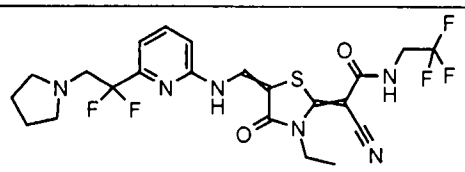
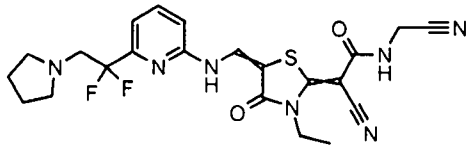
	acetilamino]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida	3.27 (s, 2H); 4.17 (d, 2H); 4.24 (q, 2H); 7.00 (d, 1H); 7.21-7.53 (m, 5H); 7.59 (d, 2H); 7.77 (s, 1H); 8.08 (s,b, 1H); 8.35 (t, 1H); 9.81 (s, 1H); 10.54 (s,b, 1H) ppm.		
254	 2-[5-[1-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-2-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-2-ciano-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =0.97 (d, 3H); 1.01 (d, 3H); 1.32 (t, 3H); 2.07 (m, 1H); 3.67 (m, 2H); 4.03 (m, 2H); 4.10 (m, 1H); 4.30 (q, 2H); 4.86 (s,b, 1H); 6.60 (s,b, 1H); 8.25 (s, 1H); 8.35 (s,b, 1H); 8.62 (s,b, 1H); 11.09 (s,b,		INTT8 + INT67 / 201

924

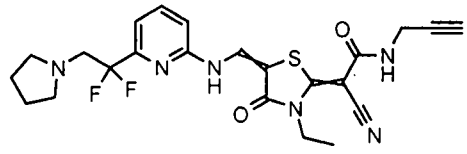
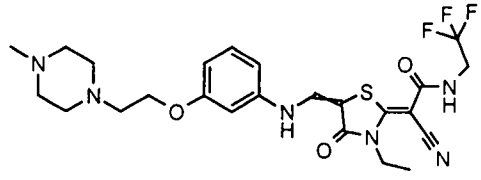
		1H)ppm.		
255	 2-[5-[1-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-2-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-2-ciano-N-cianometil-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =0.90 (d, 3H);0.96 (d, 3H);1.26 (t, 3H);1.94-2.04 (m, 1H);3.55-3.69 (m, 2H); 4.05 (m, 1H); 4.18 (d, 2H); 4.23 (q, 2H); 4.79 (t, 1H); 6.55 (d, 1H); 8.19 (s, 1H); 8.41 (t, 1H); 8.57 (s,b, 1H); 11.04 (s,b, 1H) ppm.		INTT10 + INT67 / 201
256	 2-[5-[1-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-2-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =0.88 (d, 3H);0.92 (d, 3H);1.06 (t, 3H);1.23 (t, 3H);1.90-2.01		INTT7 + INT67 / 201

	(E o Z))-iliden]-2-ciano-N-etil-acetamida	(m, 1H);3.12-3.22 (m, 2H); 3.51-3.66 (m, 2H);4.03 (m, 1H);4.20 (q, 2H);4.77 (t, 1H);6.50 (s,b, 1H);7.75 (s,b, 1H);8.15 (s, 1H); 8.50 (s, 1H);10.90 (s, 1H)ppm.		
257	 2-ciano-2-[5-[1-[6-(1,1-difluoro-2-pirrolidin-1-il-etil)-piridin-2-ilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-etil-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.03 (t, 3H);1.21 (t, 3H);1.57 (b, 4H);2.50 (b, 4H);3.10-3.35 (m, 4H);4.18 (q, 2);7.15 (d, 1H);7.28 (d, 1H);7.76 (t, 1H);7.85 (t, 1H);8.55 (d, 1H);10.46 (d, 1H)ppm.		INTA23/11

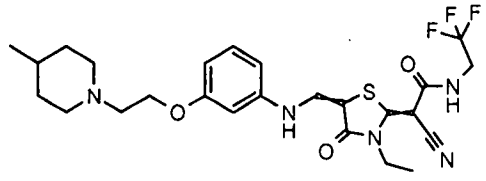
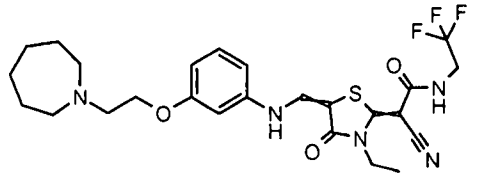
926

258	 2-ciano-2-[5-[1-[6-(1,1-difluoro-2-pirrolidin-1-il-etil)-piridin-2-ilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.22 (t, 3H);1.57 (b, 4H);2.50 (b, 4H);3.20-3.32 (m, 2H);3.85-3.99 (m, 2H); 4.20 (q, 2H); 7.15 (d, 1H); 7.30 (d, 1H); 7.86 (t, 1H); 8.27 (t, 1H); 8.61 (s,b, 1H); 10.97 (s,b, 1H) ppm.		INTA23/1
259	 2-ciano-N-cianometil-2-[5-[1-[6-(1,1-difluoro-2-pirrolidin-1-il-etil)-piridin-2-ilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.22 (t, 3H);1.58 (b, 4H);2.52 (b, 4H);3.20-3.35 (m, 2H);4.13 (d, 2H);4.20 (q, 2H);7.27 (d, 1H);7.31		INTA23/1

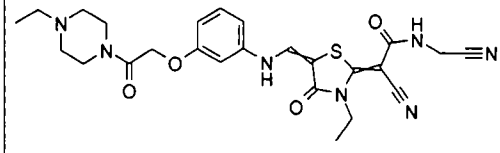
927

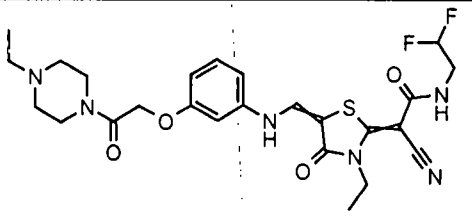
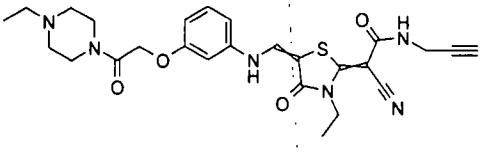
		(d, 1H);7.88 (t, 1H);8.41 (t, 1H);8.61 (s,b, 1H);11.00 (s,b, 1H)ppm.		
260	 2-ciano-2-[5-[1-[6-(1,1-difluoro-2-pirrolidin-1-il-etil)-piridin-2-ilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-prop-2-inil-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.21 (t, 3H);1.57 (b, 4H);2.50 (b, 4H);3.03 (b, 1H);3.16-3.36 (m, 2H);3.83-3.95 (m, 2H); 4.19 (q, 2H); 7.15 (d, 1H); 7.29 (d, 1H); 7.85 (t, 1H); 8.16 (t, 1H); 8.58 (d, 1H); 10.92 (d, 1H) ppm.		INTA23/1
261	 2-ciano-2-[3-etil-5-[1-{3-[2-(4-metil-piperazin-1-	(metanol): δ =1.30 (m, 3H);2.71 (s, 3H);2.88 (m, 6H, breit);3.10 (m, 4H);3.99	538.60 / 539	INTT8/INT85/5

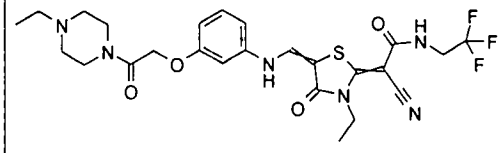
928

	il)-etoxi]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-acetamida	(m, 2H);4.18 (m, 2H);4.33 (m, 2H); 6.70 (dd, 1H);6.80 (m, 2H);7.28 (t, 1H);8.19 (s, 1H) ppm.		
262	 2-ciano-2-[3-etil-5-[1-{3-[2-(4-metil-piperidin-1-il)-etoxi]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =0.85 (d, 3H);1.19 (m, 6H, breit); 1.54 (m, 2H); 2.00 (m, 2H); 2.63 (m, 2H); 2.88 (m, 2H); 3.90 (m, 2H); 4.07 (m, 2H); 4.22 (m, 2H); 6.61 (dd, 1H); 6.88 (m, 2H); 7.20 (t, 1H); 8.12 (m, 2H); 10.25 (d, 1H) ppm.	537.61 / 538	INTT8 / INT87 / 5
263		(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero	537.61 / 538	INTT8 / INT89

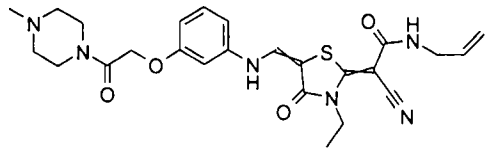
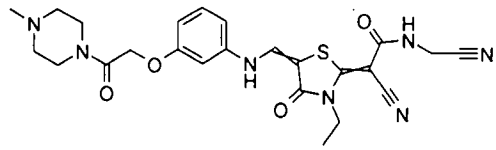
929

	2-[5-[1-[3-(2-azepan-1-il-etoxi)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-liden]-2-ciano-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-acetamida	principal): δ =1.22 (m, 3H);1.52 (m, 8H);2.65 (m, 4H);2.82 (m, 2H);3.90 (m, 2H);4.01 (m, 2H); 4.20 (m, 2H);6.61 (dd, 1H);6.83 (m, 2H);7.19 (m, 1H);8.08 (s, 1H);8.16 (t, 1H);10.29 (s, 1H) ppm.		/ 5
264	 2-ciano-N-cianometil-2-[3-etil-5-[1-{3-[2-(4-etil-piperazin-1-il)-2-oxo-etoxi]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =0.98 (t, 3H);1.20 (m, 3H);2.31 (m, 6H); 3.40 (m, 4H);4.12 (d, 2H);4.20 (m, 2H);4.80 (s, 2H);6.60 (dd, 2H);6.81 (d, 1H); 6.88 (dd, 1H);7.20 (t,	523.62 / 524	INTA26 / 204

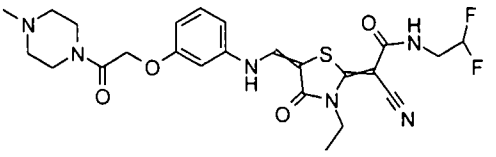
		1H);8.10 (s, 1H); 8.29 (t, 1H);10.21 (s, 1H) ppm.		
265	 2-ciano-N-(2,2-difluoro-etil)-2-[3-etil-5-[1-{3-[2-(4-etil-piperazin-1-il)-2-oxo-etoxi]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =0.99 (t, 3H); 1.21 (t, 3H);2.30 (m, 6H);3.41 (m, 4H);3.55 (m, 2H);4.20 (m, 2H);4.79 (s, 2H);6.03 (tt, 1H);6.58 (dd, 1H);6.81 (m, 2H);7.19 (t, 1H);7.80 (m, 1H);8.10 (s, 1H);9.95 (s, 1H) ppm.	548.62 / 549	INTA26 / 204
266	 2-ciano-2-[3-etil-5-[1-{3-[2-(4-etil-piperazin-1-il)-2-oxo-etoxi]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =0.99 (t, 3H);1.21 (t, 3H);2.31 (m,	522.63 / 523	INTA26 / 204

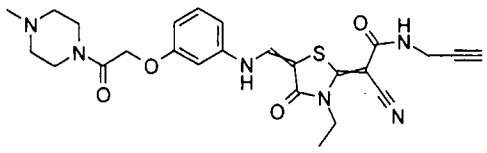
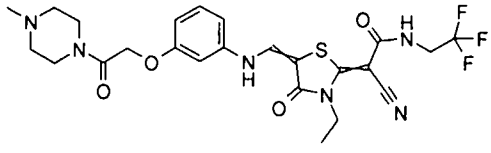
	tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-prop-2-inil-acetamida	6H);3.41 (m, 4H);3.89 (m, 2H);4.17 (m, 2H);4.79 (s, 2H);6.57 (dd, 1H);6.83 (m, 2H);7.20 (t, 1H);8.07 (m, 1H);10.20 (s, 1H) ppm.		
267	 2-ciano-2-[3-etil-5-[1-{3-[2-(4-etil-piperazin-1-il)-2-oxo-etoxi]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =0.99 (t, 3H);1.23 (m, 3H);2.31 (m, 6H);3.41 (m, 4H);3.90 (m, 2H);4.20 (m, 2H);4.79 (s, 2H);6.57 (dd, 1H);6.80 (s, 1H);6.83 (d, 1H); 7.21 (t, 1H);8.09 (m, 2H); 10.10 (s, 1H) ppm.	566.61 / 567	INTA2 6 / 204

C132

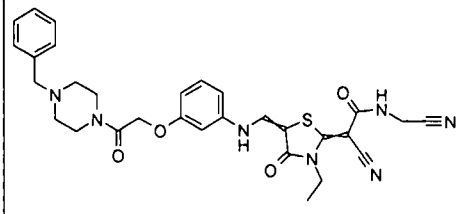
268	 N-alil-2-ciano-2-[3-etil-5-[1-{3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etoxi]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.21(t, 3H); 2.18 (s, 3H); 2.21 (m, 2H); 2.30 (m, 2H); 3.42 (m, 4H); 4.20 (m, 2H); 4.81 (s, 2H); 5.09 (m, 2H); 5.81 (m, 1H); 6.60 (dd, 1H); 6.80 (s, 1H); 6.88 (d, 1H); 7.20 (d, 1H); 7.83 (t, 1H); 8.08 (d, 1H); 10.20 (d, 1H) ppm.	510.62 / 511	INTA27/204
269	 2-ciano-N-cianometil-2-[3-etil-5-[1-{3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etoxi]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ 1.20 (t, 3H); 2.18 (s, 3H); 2.21 (m, 2H); 2.40 (m, 2H); 3.39 (m, 4H);	509.59 / 510	INTA27/204

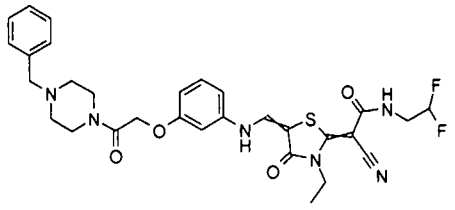
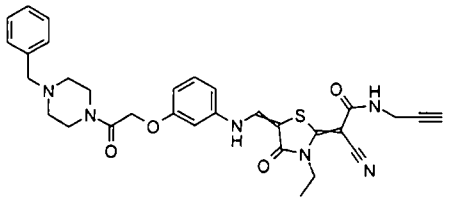
933

	tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida	4.12 (d, 2H); 4.20 (m, 2H); 4.80 (s, 2H); 6.58 (dd, 1H); 6.82 (s, 1H); 6.87 (d, 1H); 7.21 (t, 1H); 8.10 (s, 1H); 8.31 (t, 1H); 10.30 (s, 1H) ppm.		
270	 2-ciano-N-(2,2-difluoro-etil)-2-[3-etil-5-[1-{3-[2-(4-metil-iperazin-1-il)-2-oxo-etoxi]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.20 (t, 3H); 2.18 (s, 3H); 2.21 (m, 2H); 2.32 (m, 2H); 3.40 (m, 4H); 3.52 (m, 2H); 4.20 (m, 2H); 4.79 (s, 2H); 6.03 (tt, 1H); 6.59 (dd, 1H); 6.81 (s, 1H); 6.86 (d, 1H); 7.19 (t, 1H); 7.92 (m, 1H); 8.08 (m,	534.59 / 535	INTA27/204

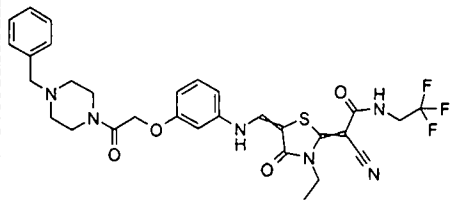
		1H);10.31 (d, 1H) ppm.		
271	 2-ciano-2-[3-etil-5-[1-{3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etoxi]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-prop-2-inil-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.21 (t, 3H);2.19 (s, 3H);2.22 (m, 2H);2.31 (m, 2H);3.02 (m, 1H);3.39 (m, 4H);3.88 (m, 2H);4.20 (m, 2H); 4.80 (s, 2H);6.58 (dd, 1H);6.80 (s, 1H);6.83 (d, 1H); 7.19 (t, 3H);8.08 (s, 2H);10.25 (s, 1H) ppm.	508.60 / 509	INTA2 7 / 204
272	 2-ciano-2-[3-etil-5-[1-{3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etoxi]-fenilamino}-met-(E/Z)-	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.22 (t, 3H);2.18 (s, 3H); 2.22 (m, 2H);2.31 (m,	552.58 / 553	INTA2 7 / 204

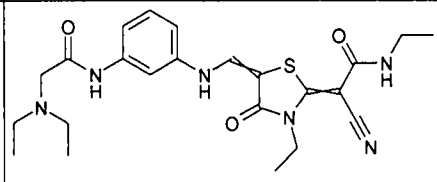
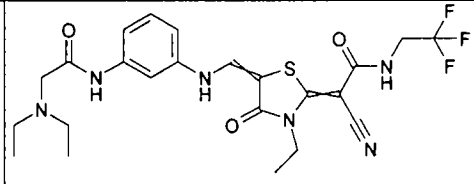
935

	iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-acetamida	2H);3.41 (m, 4H);3.91 (m, 2H);4.20 (m, 2H);4.80 (s, 2H);6.61 (dd, 1H);6.80 (s, 1H);6.88 (d, 1H);7.21 (t, 1H);8.10 (s, 1H);8.18 (m, 1H);10.21 (s, 1H) ppm.		
273	 2-[5-[1-{3-[2-(4-Bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etoxi]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-2-ciano-N-cianometil-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.21 (t, 3H);2.30 (m, 2H);2.39 (m, 2H);3.41 (m, 4H);3.49 (s, 2H);4.11 (d, 2H); 4.20 (m, 2H);4.79 (s, 2H);6.60 (dd, 1H);6.80 (s, 1H);6.85 (d, 1H);7.21 (t, 1H);7.29 (m, 5H);8.09 (s,	585.69 / 586	INTA2 3 / 204

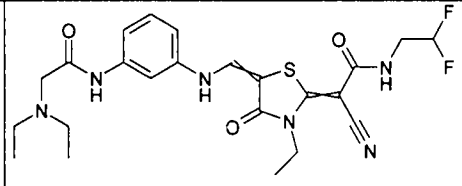
		1H);8.31 (t, 1H);10.30 (s, 1H) ppm.		
274	 2-[5-[1-{3-[2-(4-Bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etoxi]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-2-ciano-N-(2,2-difluoro-etil)-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.21 (t, 3H);2.29 (m, 2H);2.49 (m, 2H);3.42 (m, 4H);3.48 (s, 2H);3.57 (m, 2H);4.20 (m, 2H);4.80 (s, 2H);6.02 (tt, 1H);6.48 (dd, 1H);6.80 (s, 1H);6.86 (d, 1H);7.20 (t, 1H);7.29 (m, 5H);7.92 (t, 1H);8.08 (d, 1H);10.27 (d, 1H) ppm.	610.69 / 611	INTA2 3 / 204
275	 2-[5-[1-{3-[2-(4-Bencil-	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.21 (t,	584.70 / 585	INTA2 3 / 204

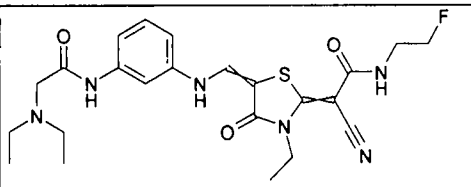
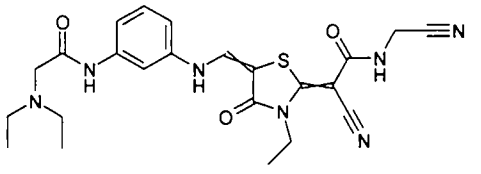
937

	piperazin-1-il)-2-oxo-etoxi]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-2-ciano-N-prop-2-inil-acetamida	3H);2.28 (m, 2H);2.39 (m, 2H);3.02 (m, 1H);3.47 (m, 4H);3.49 (s, 2H);3.90 (m, 2H);4.20 (m, 2H);4.79 (s, 2H);6.58 (dd, 1H);6.80 (s, 1H);6.86 (d, 1H);7.18 (t, 1H);7.29 (m, 5H);8.07 (m, 2H);10.21 (d, 1H) ppm.		
276	 2-[5-[1-{3-[2-(4-Bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etoxi]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-2-ciano-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-acetamida	(CDCl3, Isómero principal): δ =1.41 (m, 3H);3.08 (m, 4H);3.66 (m, 4H);3.80 (m, 2H);4.00 (m, 2H);4.38 (m, 2H);4.74 (s, 2H);6.65 (m, 4H);7.33 (m, 4H);7.62 (m, 2H);8.07 (d, 1H);10.50 (d,	628.68 / 629	INTA23 / 204

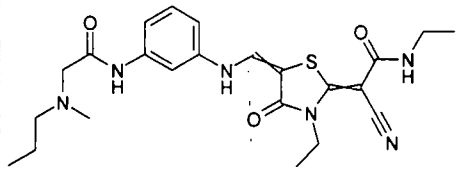
		1H) ppm.		
277	 2-ciano-2-[5-[1-[3-(2-dietilamino-acetilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-etil-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.02 (t, 6H);1.07 (t, 3H);1.24 (t, 3H);2.60 (q, 4H); 3.15 (s, 2H);3.16-3.23 (m, 2H);4.22 (q, 2H);6.95-6.97 (m, 1H); 7.22-7.32 (m, 2H);7.69 (t, 1H);7.72 (1H); 8.02 (1H);9.68 (s,1H);10.35 (1H) ppm.	470.60 / 471	INTA2 8 / 1
278	 2-ciano-2-[5-[1-[3-(2-dietil-amino-acetilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-(2,2,2-trifluoro-	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.02 (t, 6H);1.24 (t, 3H);2.60 (q, 4H);3.15 (s, 2H);3.90-3.99 (m, 2H);4.23	524.57 / 525	INTA2 8 / 1

939

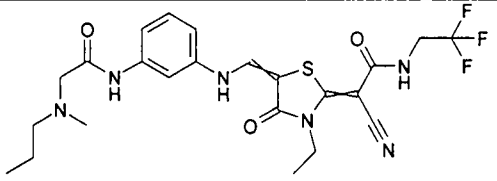
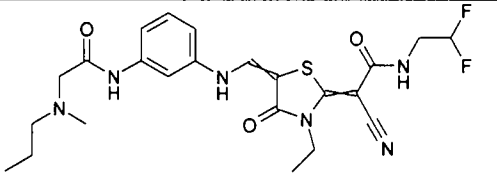
	etil)-acetamida	(q, 2H);6.97-6.99 (m, 1H); 7.23-7.33 (m, 2H);7.74 (s, 1H);8.08 (1H); 8.20 (t, 1H); 9.69 (s,1H); 10.74 (1H) ppm.		
279	 2-ciano-2-[5-[1-[3-(2-dietil-amino-acetilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-(2,2-difluoro-etil)-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.02 (t, 6H);1.25 (t, 3H);2.60 (q, 4H);3.15 (s, 2H);3.58 (tt, 2H);4.23 (q, 2H);6.05 (tt, 1H);6.97-6.99 (m, 1H);7.23-7.30 (m, 2H); 7.74 (s, 1H); 7.95 (t, 1H); 8.05-8.07 (1H); 9.70 (s,1H); 10.43-10.46(1H) ppm.	506.58 / 507	INTA28/1

280	 2-ciano-2-[5-[1-[3-(2-dietil-amino-acetilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-(2-fluoro-etil)-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.02 (t, 6H);1.24 (t, 3H);2.60 (q, 4H);3.15 (s, 2H);3.44-3.54 (2q, 2H);4.22 (q, 2H);4.42 (t, 1H);4.54 (t, 1H)6.05 (tt, 1H);6.96-6.98 (m, 1H); 7.23-7.32 (m, 2H);7.73 (s, 1H);7.78 (t, 1H);8.03-8.06 (1H);9.70 (s,1H);10.39-10.42 (1H) ppm.	488.59 / 489	INTA2 8 / 1
281	 2-ciano-N-cianometil-2-[5-[1-[3-(2-dietilamino-acetilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.02 (t, 6H);1.25 (t, 3H);2.60 (q, 4H);3.15 (s,	481.58 / 459	INTA2 8 / 1

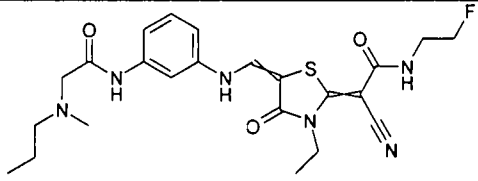
941

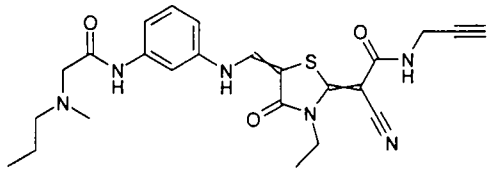
	oxo-tiazolidin-(2 (E o Z))-iliden]-acetamida	2H);3.44-3.54 (2q, 2H);4.15 (d, 2H);4.22 (q, 1H);6.98-7.00 (m, 1H); 7.23-7.34 (m, 2H);7.75 (s, 1H); 8.07-8.10 (1H);8.34 (t, 1H);9.70 (s,1H);10.49-10.52 (1H) ppm.		
282	 2-ciano-N-etil-2-[3-etil-5-[1-{3-[2-(metil-propil-amino)-acetil-amino]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =0.87 (t, 3H);1.07 (t, 3H);1.24 (t, 3H);1.43-1.53 (m, 2H);2.29 (s, 3H);2.39 (t, 2H);3.12 (s, 2H);3.16-3.23 (m, 2H); 4.21 (q, 2H); 6.95-6.97 (m, 1H);7.22-7.29 (m, 2H);7.68 (t, 1H);7.72	470.60 / 471	INTA2 9 / 1

942

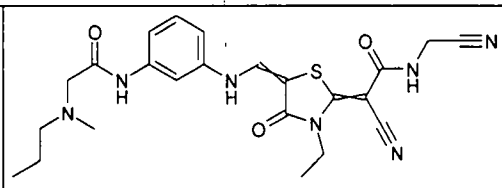
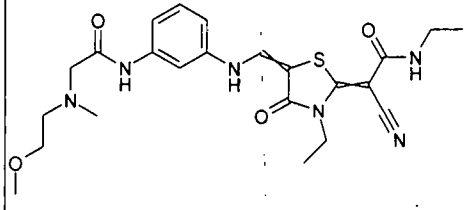
		(1H);8.01 (1H); 9.68 (s,1H); 10.37 (1H) ppm.		
283	 2-ciano-2-[3-etil-5-[1-{3-[2-(metil-propil-amino)-acetil-amino]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =0.88 (t, 3H);1.25 (t, 3H);1.43-1.52 (m, 2H);2.29 (s, 3H);2.40 (t, 2H);3.12 (s, 2H);3.90-3.99 (m, 2H); 4.23 (q, 2H); 6.97-6.99 (m, 1H);7.23-7.30 (m, 2H);7.75 (s, 1H);8.05-8.07 (1H);8.20 (t, 1H);9.69 (s,1H);10.47-10.49 (1H) ppm.	524.57 / 525	INTA2 9 / 1
284	 2-ciano-2-[3-etil-5-[1-{3-[2-(metil-propil-amino)-	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =0.88 (t, 3H);1.25 (t,	506.58 / 507	INTA2 9 / 1

943

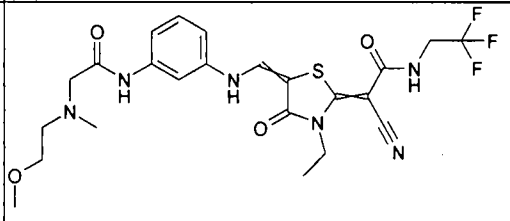
	acetil-amino]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-(2,2-difluoro-etil)-acetamida	3H); 1.43-1.52 (m, 2H);2.29 (s, 3H);2.39 (t, 2H);3.12 (s, 2H);3.58 (tt, 2H);4.23 (q, 2H);6.05 (tt, 1H);6.96-6.98 (m, 1H); 7.23-7.29 (m, 2H);7.74 (s, 1H);7.95 (t, 1H);8.05 (1H); 9.68 (s,1H); 10.45 (1H) ppm.		
285	 2-ciano-2-[3-etil-5-[1-{3-[2-(metil-propil-amino)-acetil-amino]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-(2-fluoro-etil)-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =0.88 (t, 3H);1.25 (t, 3H);1.43-1.52 (m, 2H);2.29 (s, 3H);2.40 (t, 2H);3.12 (s, 2H);3.44-3.54 (2q, 2H); 4.23 (q, 2H); 4.41-4.55 (2t, 2H);6.96-6.98	488.59 / 489	INTA29/1

		(m, 1H);7.22-7.29 (m, 2H); 7.74 (s, 1H); 7.80 (t, 1H); 8.01-8.04 (1H); 9.69 (s,1H); 10.40-10.43 (1H) ppm.		
286	 2-ciano-2-[3-etil-5-[1-{3-[2-(metil-propil-amino)-acetil-amino]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-prop-2-inil-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =0.88 (t, 3H);1.24 (t, 3H);1.42-1.52 (m, 2H);2.29 (s, 3H); 2.40 (t, 2H);3.06 (m, 1H); 3.12 (s, 2H); 3.91-3.93 (m, 2H); 4.22 (q, 2H); 6.96-6.98 (m, 1H);7.23-7.29 (m, 2H);7.74 (s, 1H);8.05-8.08 (1H);8.01-8.04 (m, 2H); 9.68(s,1H);10.44 (1H) ppm.	480.59 / 481	INTA29/1

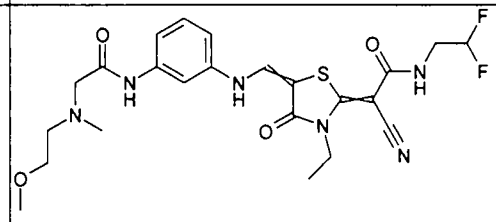
945

287	 2-ciano-N-cianometil-2-[3-etil-5-[1-{3-[2-(metil-propil-amino)-acetilamino]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acet-amida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =0.88 (t, 3H);1.25 (t, 3H);1.43-1.52 (m, 2H);2.29 (s, 3H);2.40 (t, 2H); 3.12 (s, 2H);4.15 (d, 2H); 4.23 (q, 2H);6.97-6.99 (m, 1H); 7.23-7.30 (m, 2H); 7.75 (s, 1H); 8.08 (1H); 8.34 (t, 1H); 9.69 (s,1H); 10.51 (1H) ppm.	481.58 / 459	INTA2 9 / 1
288	 2-ciano-N-etil-2-[3-etil-5-[1-(3-{2-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-acetilamino}-fenil-amino)-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.07 (t, 3H);1.24 (t, 3H);1.45-1.50 (m, 2H);2.36 (s, 3H);2.64 (t, 2H);3.17-	486.60 / 487	INTA3 0 / 1

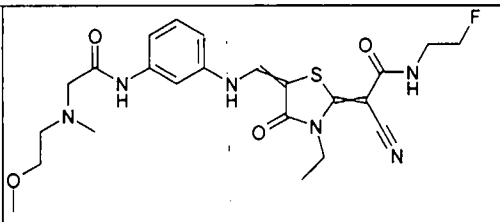
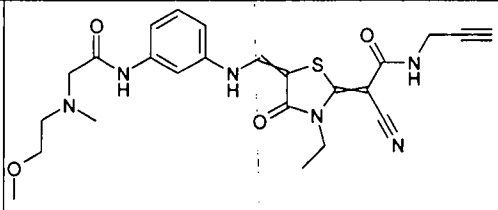
946

	(2-(E o Z))-iliden]-acetamida	3.23 (m, 4H); 3.27 (s, 3H); 3.46 (t, 1H); 4.21 (q, 2H); 6.96-6.98 (m, 1H);7.20-7.28 (m, 2H);7.68-7.71 (m, 2H); 8.00 (d, 1H); 9.74 (s, 1H); 10.36-10.39 (s, 1H) ppm.		
289	 2-ciano-2-[3-etil-5-[1-(3-{2-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-acetilamino}-fenilamino)-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.25 (t, 3H);1.45-1.50 (m, 2H);2.35 (s, 3H);2.64 (t, 2H);3.18 (s, 2H);3.27 (s, 3H);3.46 (t, 2H);3.90-3.99 (m, 2H); 4.23 (q, 2H); 6.97-6.99 (m, 1H);7.21-7.30 (m, 2H);7.73 (s, 1H);8.05-	540.57 / 541	INTA30/1

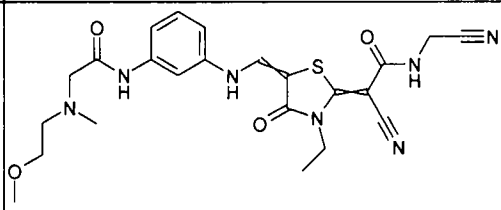
997

		8.07 (1H);8.22 (t, 1H);9.75 (s, 1H);10.49-10.51 (s, 1H) ppm.		
290	 2-ciano-2-[3-etil-5-[1-(3-{2-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-acetilamino}-fenilamino)-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-(2,2-difluoro-etil)-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.25 (t, 3H);2.35 (s, 3H) ;2.64 (t, 2H);3.18 (s, 2H);3.27 (s, 3H);3.46 (t, 2H);3.53-3.63 (tt, 2H);4.30 (q, 2H);5.90-6.20 (tt, 1H); 6.97-6.99 (m, 1H);7.21-7.30 (m, 2H);7.73 (s, 1H);7.96 (t, 1H);8.03-8.05 (1H);9.75 (s, 1H);10.46-10.49 (1H) ppm.	506.58 / 507	INTA30/1

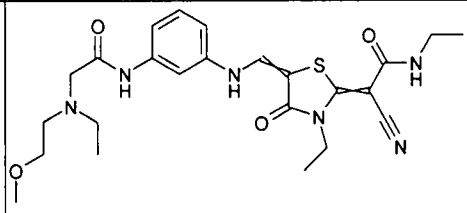
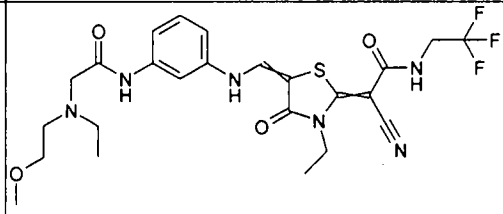
948

291	 2-ciano-2-[3-etil-5-[1-(3-{2-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-acetilamino}-fenilamino)-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-(2-fluoro-etil)-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.23 (t, 3H);2.34 (s, 3H);2.62 (t, 2H);3.16 (s, 2H);3.25 (s, 3H);3.43-3.52 (m, 2H);4.21 (q, 2H);4.41 (t, 1H);4.53 (t 1H);6.94-6.96 (m, 1H);7.19-7.28 (m, 2H); 7.70 (s, 1H); 7.78 (t, 1H); 8.01 (1H); 9.73 (s, 1H); 10.42 (1H) ppm.	488.59 / 489	INTA3 0 / 1
292	 2-ciano-2-[3-etil-5-[1-(3-{2-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-acetilamino}-fenilamino)-met-(E/Z)-	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.24 (t, 3H);2.36 (s, 3H);2.64 (t, 2H);3.06 (m, 1H);3.18 (s,	496.59 / 497	INTA3 0 / 1

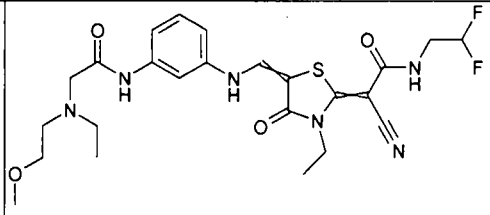
949

	iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-prop-2-inil-acetamida	2H);3.27 (s, 3H);3.46 (t, 2H);3.91-3.93 (m, 2H);4.22 (q, 2H);6.96-6.98 (m, 1H); 7.21-7.30 (m, 2H);7.72 (s, 1H);8.02-8.05 (1H);8.10 (t, 1H);9.74 (s, 1H);10.43-10.46 (1H) ppm.		
293	 2-ciano-N-cianometil-2-[3-etil-5-[1-(3-{2-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-acetilamino}-fenilamino)-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.25 (t, 3H);2.36 (s, 3H);2.64 (t, 2H);3.18 (s, 2H);3.27 (s, 3H);4.15 (d, 2H);4.22 (q, 2H);6.98-7.00 (m, 1H);7.21-7.31 (m, 2H); 7.74 (s, 1H); 8.05-8.08 (1H); 8.34 (t, 1H);	497.58 / 498	INTA30/1

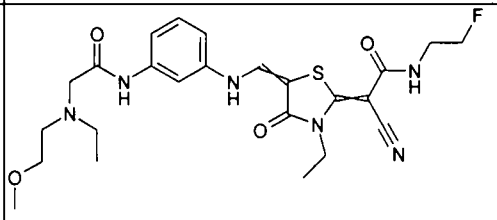
450

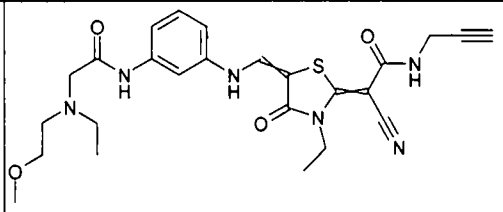
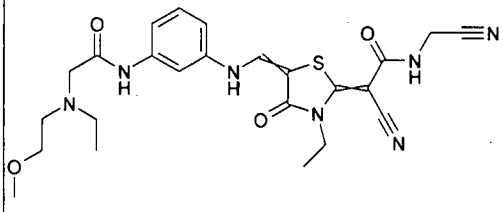
		9.75 (s, 1H); 10.51-10.54 (1H) ppm.		
294	 2-ciano-N-etil-2-[3-etil-5-[1-(3-{2-[etil-(2-metoxi-etil)-amino]-acetilamino}-fenilamino)-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.01 (t, 3H);1.07 (t, 3H);1.24 (t, 3H);2.66 (q, 2H);2.72 (t, 2H);3.17-3.23 (m, 5H);3.26 (s, 2H);3.44 (t, 2H);4.21 (q, 2H);6.96-6.98 (m, 1H); 7.20-7.31 (m, 2H);7.70 (m, 2H);7.99-8.03 (1H);9.77 (s, 1H);10.37-10.40 (1H) ppm.	500.62 / 501	INTA3 1 / 1
295	 2-ciano-2-[3-etil-5-[1-(3-{2-[etil-(2-metoxi-etil)-	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.01 (t, 3H);1.25 (t,	554.60 / 555	INTA3 1 / 1

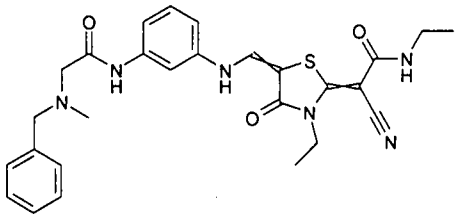
951

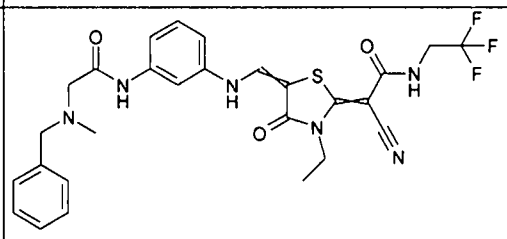
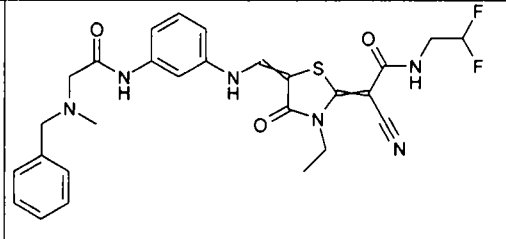
	amino]-acetilamino}-fenilamino)-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-acetamida	3H);2.66 (q, 2H);2.72 (t, 2H);3.21 (s, 2H);3.26 (s, 3H);3.43 (t, 2H);3.90-3.93 (m, 2H);4.23 (q, 2H);6.97-6.99 (m, 1H); 7.20-7.31 (m, 2H);7.70 (m, 1H);8.07 (1H); 8.19 (1H);9.77 (s, 1H);10.50 (1H) ppm.		
296	 2-ciano-2-[3-etil-5-[1-(3-{2-[etil-(2-metoxi-etil)-amino]-acetilamino}-fenilamino)-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-(2,2-difluoro-etil)-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.01 (t, 3H);1.24 (t, 3H);2.66 (q, 2H);2.72 (t, 2H);3.21 (s, 2H);3.26 (s, 3H);3.44 (t, 2H);3.53-3.63 (tt, 2H);4.22 (q, 2H);5.90-6.20 (tt, 1H);	536.61 / 537	INTA3 1 / 1

952

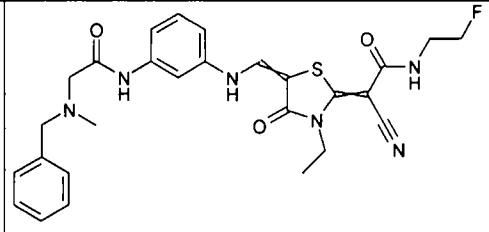
		6.97-6.99 (m, 1H);7.20-7.31 (m, 2H);7.70 (m, 1H);7.94 (m, 1H);8.05 (1H);9.77 (s, 1H);10.48 (1H) ppm.		
297	 2-ciano-2-[3-etil-5-[1-(3-{2-[etil-(2-metoxi-etil)-amino]-acetilamino}-fenilamino)-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-(2-fluoro-etil)-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.01 (t, 3H);1.24 (t, 3H);2.66 (q, 2H);2.72 (t, 2H);3.21 (s, 2H);3.26 (s, 3H);3.42-3.54 (m, 4H);4.22 (q, 2H);4.26 (t, 1H);4.54 (t, 1H);6.97-6.99 (m, 1H); 7.20-7.31 (m, 2H);7.70 (m, 1H);7.80 (t, 1H);8.01-8.05 (1H);9.77 (s, 1H);10.40-10.44	518.61 / 519	INTA3 1 / 1

		(1H) ppm.		
298	 2-ciano-2-[3-etil-5-[1-(3-{2-[etil-(2-metoxi-etil)-amino]-acetilamino}-fenilamino)-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-prop-2-inil-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.01 (t, 3H);1.24 (t, 3H);2.66 (q, 2H);2.72 (t, 2H);3.06 (m, 1H);3.21 (s, 2H);3.26 (s, 3H);3.44 (t, 3H);3.91-3.93 (m, 2H);4.22 (q, 2H);6.97-6.99 (m, 1H); 7.20-7.31 (m, 2H);7.71 (m, 1H);8.02-8.06 (1H);8.09 (t, 1H);9.78 (s, 1H);10.43-10.46 (1H) ppm.	510.62 / 511	INTA3 1 / 1
299	 2-ciano-N-cianometil-2-[3-etil-5-[1-(3-{2-[etil-(2-	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.01 (t, 3H);1.25 (t,	511.61 / 512	INTA3 1 / 1

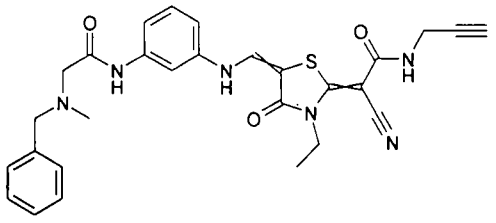
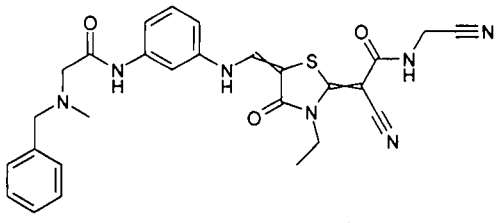
	metoxi-etil)-amino]-acetilamino}-fenil-amino)-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida	3H); 2.66 (q, 2H);2.72 (t, 2H);3.21 (s, 2H);3.26 (s, 3H);3.44 (t, 3H);4.15 (d, 2H); 4.22 (q, 2H); 6.98-7.00 (m, 1H); 7.21-7.32 (m, 2H); 7.71 (m, 1H); 8.08 (1H);8.33 (1H);9.78 (s, 1H);10.53 (1H) ppm.		
300	 2-[5-[1-{3-[2-(bencil-metil-amino)-acetilamino]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-2-ciano-N-etil-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.07 (t, 3H); 1.24 (t, 3H);2.27 (s, 3H);3.13-3.23 (m, 4H); 3.65 (s, 2H);4.22 (q, 4H);6.98-7.00 (m, 1H); 7.22-7.40 (m, 7H);7.69 (t, 1H);7.74 (1H);	518.64 / 519	INTA32 / 1

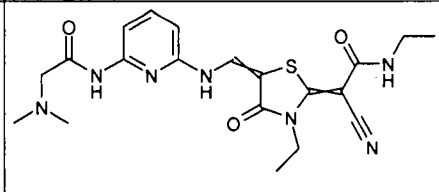
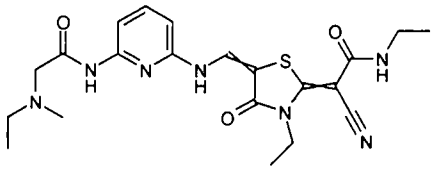
		8.02 (1H);9.80 (s, 1H);10.37-10.39 (1H) ppm.		
301	 2-[5-[1-{3-[2-(bencil-metil-amino)-acetilamino]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-2-ciano-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.25 (t, 3H);2.26 (s, 3H) ;3.18 (s, 4H);3.65 (s, 2H);3.90-3.99 (m, 2H);4.23 (q, 2H)6.96-6.98 (m, 1H); 7.23-7.40 (m, 7H);7.75 (1H); 8.08 (1H);8.20 (1H);9.80 (s, 1H);10.51 (1H) ppm.	572.61 / 573	INTA32/1
302	 2-[5-[1-{3-[2-(bencil-metil-amino) -acetilamino]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.25 (t, 3H);2.27 (s, 3H) ;3.18 (s, 4H);3.53-3.65 (m, 4H);3.90-	554.62 / 555	INTA32/1

956

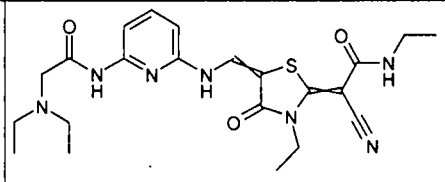
	tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-2-ciano-N-(2,2-difluoro-etil)-acetamida	3.99 (m, 2H); 4.23 (q, 2H) 5.90-6.20 (tt, 1H);6.96-6.98 (m, 1H);7.23-7.40 (m, 7H); 7.75 (1H);7.95 (t, 1H);8.04-8.06 (1H);9.80 (s, 1H);10.46-10.48 (1H) ppm.		
303	 2-[5-[1-{3-[2-(bencil-metil-amino) -acetilamino]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-2-ciano-N-(2-fluoro-etil)-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.25 (t, 3H);2.27 (s, 3H);3.18 (s, 4H);3.44-3.54 (m, 2H); 3.65 (s, 2H);4.23 (q, 2H); 4.42 (t, 1H); 4.54 (t, 1H); 6.96-6.98 (m, 1H); 7.23-7.40 (m, 7H);7.74 (1H); 7.79 (t, 1H); 8.02-8.04 (1H); 9.79 (s, 1H);	536.63 / 537	INTA32/1

457

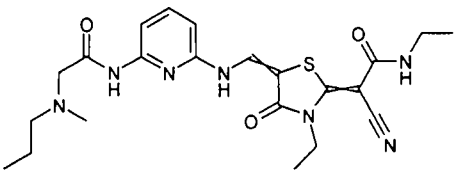
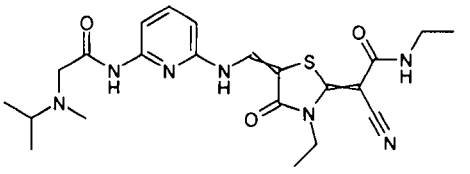
		10.41-10.43 (1H) ppm.		
304	 2-[5-[1-{3-[2-(bencil-metil-amino)-acetilamino]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-2-ciano-N-prop-2-inil-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.25 (t, 3H); 2.27 (s, 3H);3.06 (m, 1H); 3.18 (s, 2H);3.65 (s, 2H);3.91-3.93 (m, 2H);4.22 (q, 4H); 6.96-6.98 (m, 1H); 7.23-7.40 (m, 7H);7.75 (1H); 8.03-8.10 (m, 2H);9.79 (s, 1H);10.43-10.45 (1H) ppm.	528.64 / 529	INTA3 2 / 1
305	 2-[5-[1-{3-[2-(bencil-metil-amino)-acetilamino]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.25 (t, 3H);2.27 (s, 3H) ;3.19 (s, 2H);3.65 (s, 2H);4.15 (d,	529.63 / 530	INTA3 2 / 1

	tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-2-ciano-N-cianometil-acetamida	2H);4.23 (q, 4H);6.97-6.99 (m, 1H);7.24-7.40 (m, 7H); 7.76 (1H); 8.08 (1H); 8.33 (t, 1H); 9.80 (s, 1H); 10.52 (1H) ppm.		
306	 2-ciano-2-[5-[1-[6-(2-dimetil-amino-acetilamino)-piridin-2-ilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-etil-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.07 (t, 3H);1.24 (t, 3H);2.30 (s, 6H);3.13 (s, 2H);3.16-3.23 (m, 2H);4.21 (q, 2H);6.77-6.79 (m, 1H); 7.69-7.76 (m, 3H);8.59 (1H); 9.88 (s,1H); 10.72 (1H) ppm.	443.53 / 444	7 / 8
307	 2-ciano-N-etil-2-[3-etil-5-[1-{6-[2-(etil-metil-	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.02-1.08	457.56 / 458	7 / 8

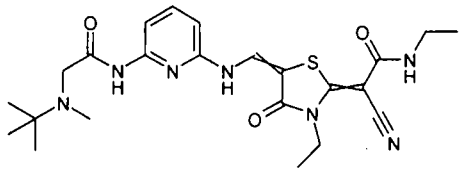
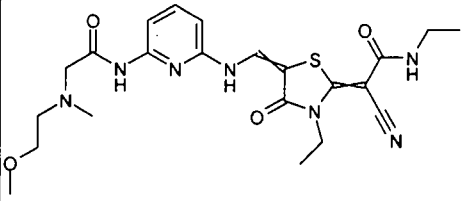
459

	amino)-acetil-amino]-piridin-2-ilamino}-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida	(2t, 6 H);1.24 (t, 3H);2.30 (s, 3H);2.53 (q, 2H); 3.18-3.28 (m, 4H); 4.21 (q, 2H); 6.77-6.79 (m, 1H);7.69-7.76 (m, 3H);.58 (1H);9.85 (s,1H); 10.73 (1H) ppm.		
308	 2-ciano-2-[5-[1-[6-(2-dietil-amino-acetilamino)-piridin-2-ilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-etil-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.02 (t, 6 H);1.07 (t, 3H);1.24 (t, 3H);2.63 (q, 4H);3.17-3.23 (m, 4H);4.21 (q, 2H);6.78-6.80 (m, 1H); 7.69-7.78 (m, 3H);8.54-8.56 (1H);9.84 (s,1H);10.72-10.74 (1H) ppm.	471.59 / 472	7 / 8

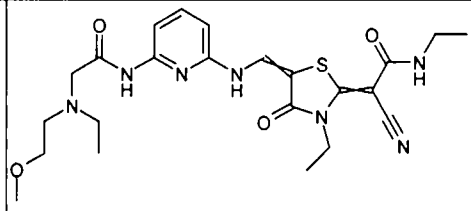
960

309	 2-ciano-N-etil-2-[3-etil-5-[1-{6-[2-(metil-propil-amino)-acetil-amino]-piridin-2-ilamino}-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =0.91 (t, 3H);1.07 (t, 3 H);1.24 (t, 3H);1.47 (q, 2H); 2.31 (s, 3H);2.42 (t, 2H);3.18-3.28 (m, 4H);4.21 (q, 2H);6.77-6.79 (m, 1H); 7.69-7.77 (m, 3H);8.57 (1H); 9.85 (s,1H); 10.71 (1H) ppm.	471.59 / 472	7 / 8
310	 2-ciano-N-etil-2-[3-etil-5-[1-{6-[2-(isopropil-metil-amino)-acetil-amino]-piridin-2-ilamino}-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.02 (d, 6H);1.07 (t, 3 H);1.24 (t, 3H);2.27 (s, 3H);2.87-2.94 (m, 1H);3.15-3.23 (m, 4H); 4.21 (q, 2H);	471.59 / 472	7 / 8

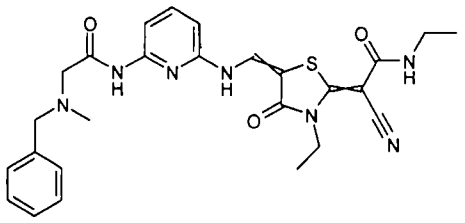
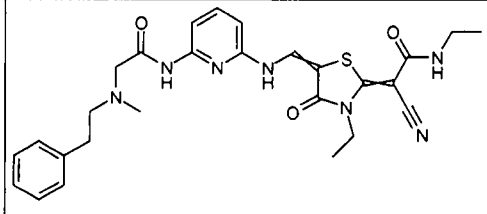
961

		6.78-6.80 (m, 1H);7.70-7.76 (m, 3H);8.55 (1H);9.79 (s,1H);10.73 (1H) ppm.		
311	 2-[5-[1-{6-[2-(ter-butil-metil-amino)-acetilamino]-piridin-2-il-amino}-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-2-ciano-N-etil-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.07 (t, 3H);1.09 (s, 9H);1.24 (t, 3H);2.28 (s, 3H);3.17-3.23 (m, 4H);4.21 (q, 2H);6.78-6.80 (m, 1H); 7.70-7.73 (m, 3H);8.54 (1H); 9.82 (s,1H); 10.74 (1H) ppm.	485.61 / 486	7 / 8
312	 2-ciano-N-etil-2-[3-etil-5-[1-(6-{2-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-acetilamino}-piridin-2-ilamino)-met-	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.07 (t, 3H);1.24 (t, 3H);2.37 (s, 3H);2.66 (t,	487.58 / 488	7 / 8

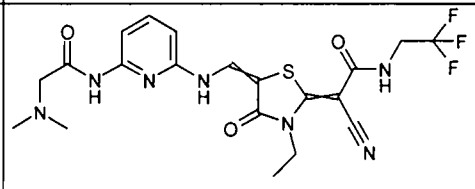
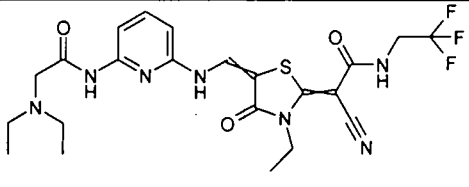
462

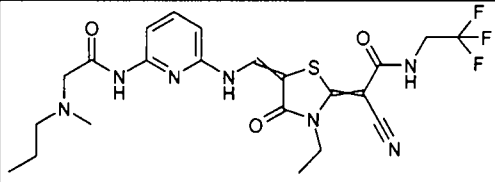
	(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida	2H);3.17-3.23 (m, 4H);3.27 (s, 3H);3.44 (t, 2H);4.21 (q, 2H);6.77-6.79(m, 1H); 7.69-7.78 (m, 3H);8.60 (1H); 9.94 (s, 1H); 10.72 (1H) ppm.		
313	 2-ciano-N-etil-2-[3-etil-5-[1-(6-{2-[etil-(2-metoxi-etil)-amino]-acetilamino}-piridin-2-ilamino)-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.00 (t, 3H);1.07 (t, 3H);1.24 (t, 3H);2.69-2.75 (m, 4H);3.17-3.23 (m, 4H); 3.29 (s, 3H); 3.42 (t, 2H); 4.21 (q, 2H); 6.77-6.79 (m, 1H);7.69-7.78 (m, 3H);8.58-8.61 (1H);9.97 (s, 1H);10.70-10.73 (1H) ppm.	501.61 / 502	7 / 8

963

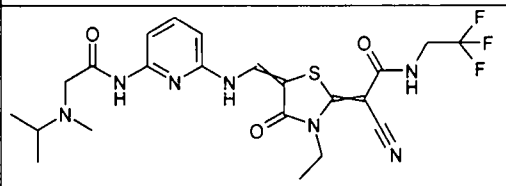
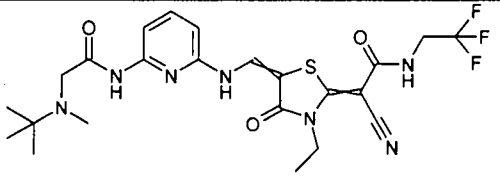
314	 2-[5-[1-{6-[2-(bencil-metil-amino)-acetilamino]-piridin-2-ilamino}-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-2-ciano-N-etil-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.07 (t, 3H);1.26 (t, 3H);2.27 (s, 3H);3.17-3.24 (m, 2H);3.28 (s, 2H);3.65 (s, 2H);4.23 (q, 2H);6.78-6.80 (m, 1H); 7.23-7.28 (m, 1H);7.36-7.38 (m, 5H);7.69-7.77 (m, 3H); 8.64 (1H);10.04 (1H) ppm.	519.63 / 520	7 / 8
315	 2-ciano-N-etil-2-[3-etil-5-[1-{6-[2-(metil-fenetil-amino)-acetilamino]-piridin-2-ilamino}-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.07 (t, 3H);1.26 (t, 3H);2.37 (s, 3H);2.73-2.79 (m, 4H);3.17-3.25 (m, 4H); 4.23 (q, 2H);	533.66 / 534	7 / 8

969

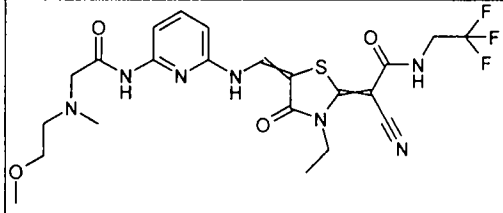
	iliden]-acetamida	6.77-6.79 (m, 1H);7.12 (t, 1H);7.22-7.28 (m, 4H);7.67-7.77 (m, 3H); 8.56 (s, 1H); 9.60 (s, 1H); 10.65 (1H) ppm.		
316	 2-ciano-2-[5-[1-[6-(2-dimetil-amino-acetilamino)-piridin-2-ilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.26 (t, 3H);2.30 (s, 6H);3.13 (s, 2H);3.91-4.00 (m, 2H);4.23 (q, 2H);6.77-6.79 (m, 1H); 7.70-7.76 (m, 2H);8.26-8.29 (1H);8.64 (1H); 9.91 (s,1H); 10.84 (1H) ppm.	497.50 / 498	7 / 8
317	 2-ciano-2-[5-[1-[6-(2-dietil-amino-acetilamino)-	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.02 (t, 6 H);1.26 (t,	525.56 / 526	7 / 8

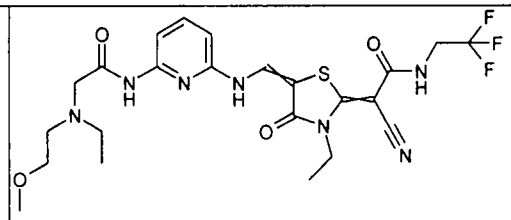
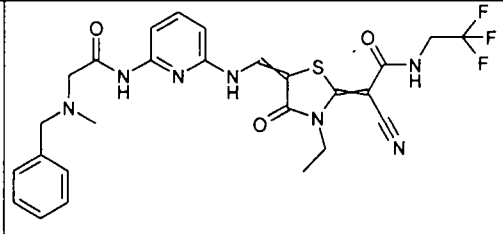
	piridin-2-ilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-acetamida	3H);2.62 (q, 4H);3.22 (s, 2H);3.91-3.99 (m, 2H);4.23 (q, 2H);6.78-6.80 (m, 1H); 7.71-7.76 (m, 2H);8.27 (t, 1H);8.60 (1 H); 9.86 (s,1H); 10.84 (1H) ppm.		
318	 2-ciano-2-[3-etil-5-[1-{6-[2-(metil-propil-amino)-acetil-amino]-piridin-2-ilamino}-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =0.91 (t, 3H);1.26 (t, 3H);1.47 (q, 2H);2.31 (s, 3H);2.43 (t, 2H);3.18 (s, 2H);3.91-3.99 (m, 2H);4.23 (q, 2H);6.77-6.79 (m, 1H); 7.70-7.77 (m, 2H);8.26 (t, 1H);8.61-8.63 (1H);9.88 (s,1H);10.81-	525.56 / 526	7 / 8

9 66

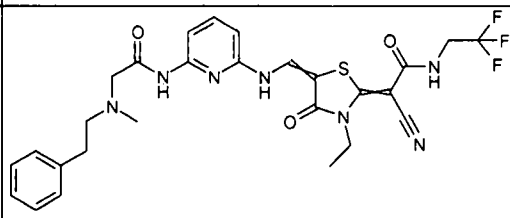
		10.83 (1H) ppm.		
319	 2-ciano-2-[3-etil-5-[1-{6-[2-(iso-propil-metil-amino)-acetil-amino]-piridin-2-ilamino}-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.02 (d, 6H);1.26 (t, 3H);2.27 (s, 3H);2.88-2.94 (m, 1H);3.16 (s, 2H);3.91-3.99 (m, 2H); 4.23 (q, 2H); 6.78-6.80 (m, 1H);7.70-7.78 (m, 2H);8.27 (t, 1H);8.60 (1H);9.81 (s,1H);10.84 (1H) ppm.	525.56 / 526	7 / 8
320	 2-[5-[1-{6-[2-(ter-butil-metil-amino)-acetilamino]-piridin-2-il-amino}-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-2-ciano-N-(2,2,2-	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.09 (s, 9H);1.26 (t, 3H);2.29 (s, 3H);3.18 (s, 2H);3.91-3.99 (m, 2H);4.23	539.58 / 540	7 / 8

967

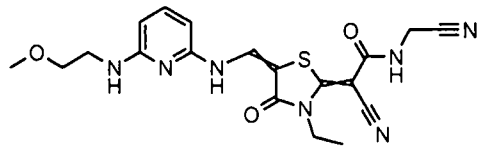
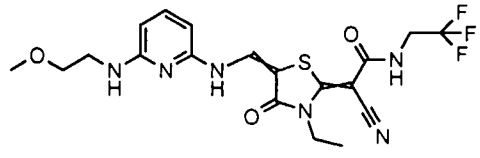
	trifluoro-etil)-acetamida	(q, 2H);6.79-6.81 (m, 1H); 7.71-7.79 (m, 2H);8.26 (t, 1H);8.58-8.60 (1H);9.84 (s,1H);10.82-10.84 (1H) ppm.		
321	 2-ciano-2-[3-etil-5-[1-(6-{2-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-acetilamino}-piridin-2-ilamino)-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.25 (t, 3H);2.38 (s, 3H);2.66 (t, 2H);3.23 (s, 2H);3.29 (s, 3H);3.44 (t, 2H);3.91-3.99 (m, 2H);4.23 (q, 2H);6.77-6.79(m, 1H); 7.70-7.79 (m, 3H);8.27 (t, 1H);8.63-8.66 (1H);9.96 (s, 1H);10.81-10.84 (1H) ppm.	541.56 / 542	7 / 8

322	 2-ciano-2-[3-etil-5-[1-(6-{2-[etil-(2-metoxi-etil)-amino]-acetil-amino}-piridin-2-ilamino)-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.00 (t, 3H);1.26 (t, 3H);2.69-2.75 (m, 4H);3.26 (s, 2H);3.30 (s, 3H);3.42 (t, 2H);3.91-3.99 (m, 2H); 4.23 (q, 2H); 6.77-6.79 (m, 1H);7.70-7.80 (m, 2H);8.27 (t, 1H);8.63-8.66 (1H); 9.99 (s, 1H); 10.81-10.84 (1H) ppm.	555.58 / 556	7 / 8
323	 2-[5-[1-{6-[2-(bencil-metil-amino)-acetilamino]-piridin-2-il-amino}-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.27 (t, 3H); 2.27 (s, 3H);3.28 (s, 2H);3.65 (s, 2H);3.91-4.00	573.60 / 574	7 / 8

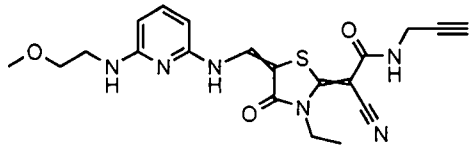
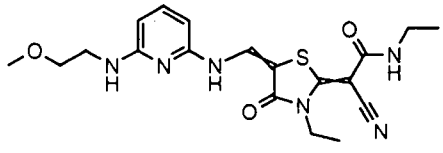
469

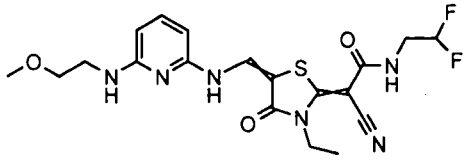
	tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-2-ciano-N-(2,2,2-tri-fluoro-etil)-acetamida	(m, 2H);4.25 (q, 2H);6.78-6.80 (m, 1H); 7.23-7.29 (m, 1H);7.36-7.38 (m, 4H);7.70-7.76 (m, 2H); 8.27 (t, 1H); 8.67-8.70 (1H); 10.05 (1H); 10.81-10.84 (1H) ppm.		
324	 2-ciano-2-[3-etil-5-[1-{6-[2-(metil-fenetil-amino)-acetil-amino]-piridin-2-ilamino}-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-(2,2,2-tri-fluoro-etil)-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.27 (t, 3H);2.37 (s, 3H);2.74-2.79 (m, 4H);3.25 (s, 2H);3.91-4.00 (m, 2H); 4.25 (q, 2H); 6.77-6.79 (m, 1H);7.12 (t, 1H);7.22-7.28 (m, 4H);7.68-7.74 (m, 2H); 8.26 (t, 1H); 8.58-8.62 (1H);	587.63 / 588	7 / 8

470

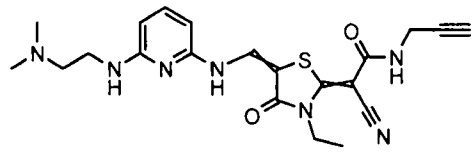
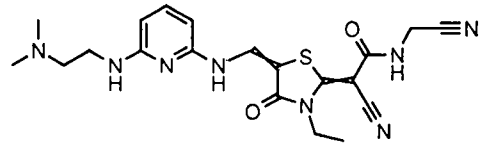
		9.61 (s, 1H); 10.78-10.81 (1H) ppm.		
325	 2-ciano-N-cianometil-2-[3-etil-5-[1-[6-(2-metoxi-etilamino)-piridin-2-ilamino]-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida	(DMSO-d6, apoyado sobre K_2CO_3, Isómero principal): δ = 1.24(t,3H); 3.28(s,3H); 3.36(m,2H); 3.40(m,2H); 4.11(d,2H); 4.18(q,2H); 6.16(m,2H); 6.75(t,1H); 7.28(t,1H); 8.30(t,1H); 8.14(d,1H); 10.60(d,1H); ppm.	427.48 / 428	INTT10 / INTT83 / 5
326	 2-ciano-2-[3-etil-5-[1-[6-(2-metoxi-etilamino)-piridin-2-ilamino]-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-(2,2,	($CDCl_3$, Isómero principal):δ = 1.41(t,3H); 3.40(s,3H); 3.47(m,2H); 3.53(m,2H); 4.07(m,2H); 4.38(q,2H); 4.83(t,1H);	470.47 / 471	INTT8 / INTT83 / 5

971

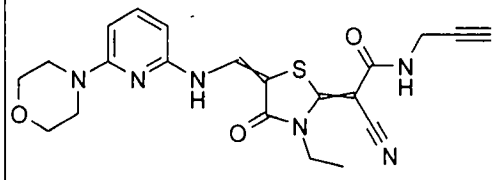
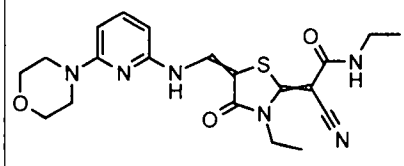
	2-trifluoro-etil)-acetamida	6.03(d,2H); 6.13(d,1H); 6.50(t,1H); 7.37(t,1H); 8.70(s,1H); ppm.		
327	 2-ciano-2-[3-etil-5-[1-[6-(2-metoxi-etilamino)-piridin-2-ilamino]-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-prop-2-inil-acetamida	($CDCl_3$, Isómero principal):δ = 1.39(t,3H); 3.40(s,3H); 3.50(m,2H); 3.58(m,2H); 4.18(m,2H); 4.37(m,2H); 4.86(s,1H); 6.05(d,2H); 6.16(dd,1H); 6.45(t,1H); 7.18(t,1H); 7.36(t,1H); 8.30(d,1H); 8.64(d,1H); 10.50(d,1H); ppm.	426.50 1 / 427	INTT9 / INT83 / 5
328	 2-ciano-N-etil-2-[3-etil-5-[1-[6-(2-metoxi-etilamino)-piridin-2-ilamino]-met-	(DMSO-d6, apoyado sobre K_2CO_3, Isómero principal): δ = 1.08(t,3H);	416.50 6 / 417	INTT7 / INT83 / 5

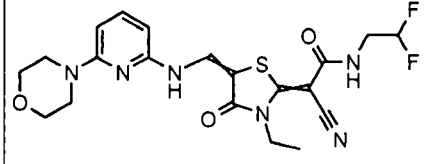
	(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida	1.20(t,3H); 3.16(m,2H); 3.22(s,3H); 3.36(m,2H); 3.45(m,2H); 4.16(q,2H); 6.18(d,2H); 6.70(t,1H); 7.17(t,1H); 7.25(t,1H); 8.16(d,1H); 10.50(d,1H); ppm.		
329	 2-ciano-N-(2,2-difluoro-etil)-2-[3-etil-5-[1-[6-(2-metoxi-etilamino)-piridin-2-ilamino]-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida	(DMSO-d6, apoyado sobre K_2CO_3, Isómero principal): δ = 1.25(t,3H); 3.16(m,2H); 3.21(s,3H); 3.30-3.62(m,6H); 4.20(q,2H); 6.00(t,1H); 6.15(d,2H); 6.75(t,1H); 7.25(t,1H); 7.90(t,1H); 8.66(d,1H);	452.486 / 453	INTT11 / INT83 / 5

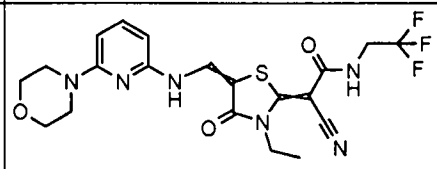
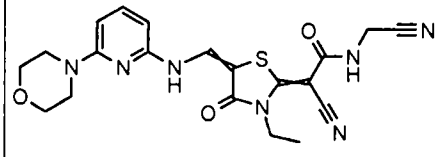
973

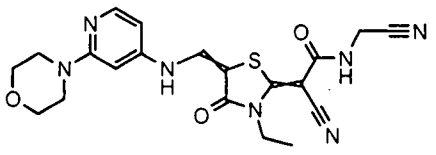
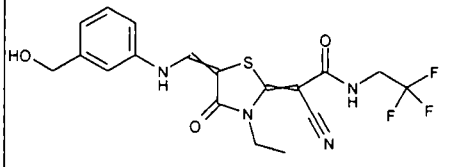
		10.50(d,1H); ppm.		
330	 2-ciano-2-[5-[1-[6-(2-dimetilamino-etilamino)-piridin-2-ilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-prop-2-inil-acetamida	(DMSO-d6, apoyado sobre K_2CO_3, Isómero principal): δ = 1.22(t,3H); 2.16(s,6H); 3.40(t,2H); 3.02(m,1H); 3.42(m,2H); 3.90(m,2H); 4.22(q,2H); 6.11(d,2H); 6.57(t,1H); 7.27(t,1H); 8.03(t,1H); 8.68(d,1H); 10.50(d,1H); ppm.	439.543 / 440	INTT9 / INT120 / 5
331	 2-ciano-N-cianometil-2-[5-[1-[6-(2-dimetilamino-etilamino)-piridin-2-ilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-	(DMSO-d6, apoyado sobre K_2CO_3, Isómero principal): δ = 1.24(t,3H); 2.16(s,6H); 2.36(t,2H); 3.30(md21H);	440.531 / 441	INTT10 / INT120 / 5

974

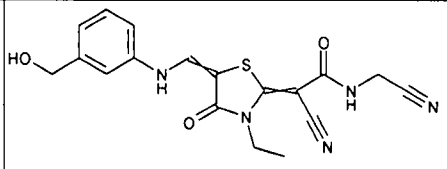
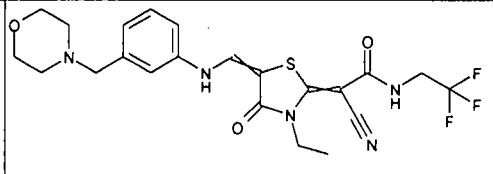
	(E o Z))-iliden]-acetamida	4.14(d,2H); 4.20(q,2H); 6.15(d,2H); 6.55(t,1H); 7.25(t,1H) 7.30(t,1H); 8.70(s,1H); 10.60(s,1H); ppm.		
332	 2-ciano-2-[3-etil-5-[1-(6-morfolin-4-il-piridin-2-ilamino)-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-prop-2-inil-acetamida	(DMSO-d6, apoyado sobre K_2CO_3, Isómero principal): δ = 1.25(td31H); 3.08(m,1H); 3.44(m,4H); 3.72(m,4H); 3.94(m,2H); 4.24(q,2H); 6.41(d,2H); 6.50(d,1H); 7.51(t,1H); 6.14(t,1H); 8.64(d,1H); 10.72(s,1H); ppm.	438.51 2 / 439	INTT9 / INT11 6 / 5
333		(DMSO-d6, apoyado sobre K_2CO_3, Isómero	428.51 7 /	INTT7 / INT11

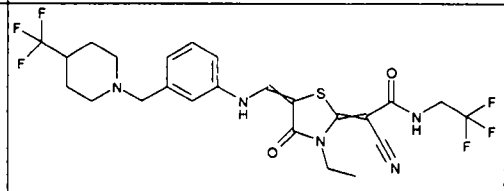
	2-ciano-N-etil-2-[3-etil-5-[1-(6-morfolin-4-il-piridin-2-ilamino)-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida	principal): δ = 1.07(t,3H); 1.25(t,3H); 3.21(m,2H); 3.43(m,4H); 3.69(m,4H); 4.20(m,2H); 4.39(d,2H); 6.40(d,2H); 6.49(d,1H); 7.55(t,1H); 7.75(t,1H); 8.64(d,1H); 10.69(d,1H); ppm.	429	6 / 5
334	 2-ciano-N-(2,2-difluoro-etil)-2-[3-etil-5-[1-(6-morfolin-4-il-piridin-2-ilamino)-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida	(DMSO-d6, apoyado sobre K_2CO_3, Isómero principal): δ = 1.27(t,3H); 3.47(m,4H); 3.60(m,2H); 3.75(m,4H); 4.24(m,2H); 6.08(t,1H); 6.40(d,2H); 6.51(d,1H); 7.55(t,1H);	464.498 / 465	INTT11 / INT116 / 5

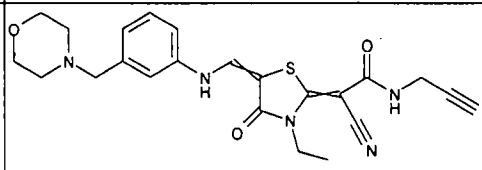
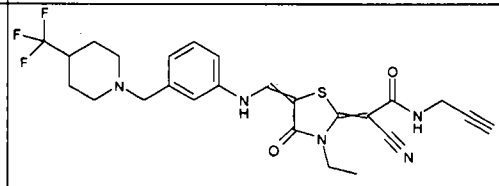
		8.03(t,1H); 8.64(d,1H); 10.72(d,1H); ppm.		
335	 2-ciano-2-[3-etil-5-[1-(6-morfolin-4-il-piridin-2-ilamino)-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-acetamida	(DMSO-d6, apoyado sobre K_2CO_3, Isómero principal): δ = 1.30(t,3H); 3.48(m,4H); 3.75(m,4H); 3.97(m,2H); 4.28(m,2H); 6.48(d,2H); 6.53(d,1H); 7.53(t,1H); 8.34(t,1H); 8.74(d,1H); 10.82(d,1H); ppm.	482.488 / 483	INTT8 / INTT11 6 / 5
336	 2-ciano-N-cianometil-2-[3-etil-5-[1-(6-morfolin-4-il-piridin-2-ilamino)-met-(E/Z)-iliden]-4-xo-tiazolidin-(2-(E o Z))-	(DMSO-d6, apoyado sobre K_2CO_3, Isómero principal): δ = 1.20(t,3H); 3.41(m,4H); 3.72(m,4H); 4.14(d,2H);	439.499 440	INTT10 / INTT11 6 / 5

	iliden]-acetamida	4.20(q,2H); 6.31(d,2H); 6.45(d,1H); 7.50(t,1H); 8.32(t,1H); 8.70(d,1H); 10.76(s,1H); ppm.		
337	 2-ciano-N-cianometil-2-[3-etil-5-[1-(2-morfolin-4-il-piridin-4-ilamino)-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida	(DMSO-d6, apoyado sobre K_2CO_3, Isómero principal): δ = 1.20(t,3H); 3.42(m,4H); 3.88(m,4H); 4.18(d,2H); 4.21(q,2H); 6.66(m,2H); 7.90(d,1H); 8.22(d,1H); 8.43(d,1H); 10.35(s,1H); ppm.	439.49 9 / 440	INTE6 9 / 198
338	 2-ciano-2-[3-etil-5-[1-(3-hidroximetil-fenilamino)-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.27 (t, 3H);3.95 (m,		INTA3 3 / 1

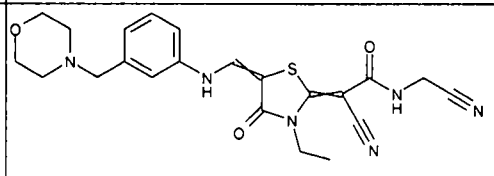
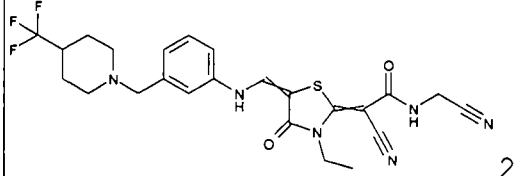
428

	tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-acetamida	2H);4.24 (q, 2H);4.50 (d, 2H);5.27 (t, 1H);7.01 (d, 1H);7.16 (d, 1H);7.26-7.32 (m, 2H); 8.08-8.24 (m, 2H); 10.47 (s, 1H) ppm.		
339	 2-ciano-N-cianometil-2-[3-etil-5-[1-(3-hidroximetil-fenilamino)-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.27 (t, 3H);4.17 (d, 2H);4.24 (q, 2H);4.50 (d, 2H);5.26 (t, 1H);7.02 (d, 1H);7.16 (d, 1H);7.25-7.33 (m, 2H); 8.16 (s, 1H);8.32 (s, 1H);10.49 (s, 1H) ppm.		INTA33/1
340	 2-ciano-2-[3-etil-5-[1-(3-	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal):		338/12

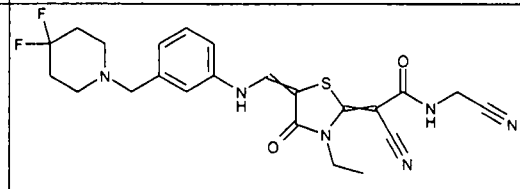
	morfolin-4-ilmetil-fenilamino)-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-acetamida	δ =1.23 (t, 3H);2.33 (s, 4H);3.42 (s, 2H);3.54 (m, 4H);3.93 (m, 2H);4.20 (q, 2H);6.98 (d, 1H);7.16 (d, 1H);7.20-7.28 (m, 2H); 8.10 (s, 1H);8.17 (s, 1H);10.40 (s, 1H) ppm.		und 8
341	 2-ciano-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-[3-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.23 (t, 3H);1.44 (m, 2H);1.75 (d, 2H);1.94 (t, 2H);2.23 (m, 1H);2.87 (d, 2H);3.43 (s, 2H);3.93 (m, 2H);4.20 (q, 2H);6.97 (d, 1H);7.17 (d, 1H);7.20-7.27 (m, 2H); 8.09		338 / 12 und 8

		(d, 1H);8.19 (t, 1H);10.40 (d, 1H) ppm.		
342	 2-ciano-2-[3-etil-5-[1-(3-morfolin-4-ilmetil-fenilamino)-met-(E/Z)-yliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-prop-2-inil-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.21 (t, 3H);2.34 (s, 4H);3.02 (s, 1H);3.40 (s, 2H);3.56 (m, 4H);3.89 (m, 2H);4.19 (q, 2H);6.97 (d, 1H);7.17 (d, 1H);7.20-7.28 (m, 2H); 8.08 (m, 2H);10.36 (d, 1H) ppm.		4 / 12 und 8
343	 2-ciano-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-[3-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-prop-2-inil-	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.20 (t, 3H);1.42 (m, 2H);1.74 (d, 2H);1.93 (t, 2H);2.23 (m, 1H);2.85 (d,		4 / 12 und 8

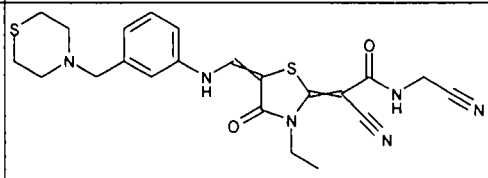
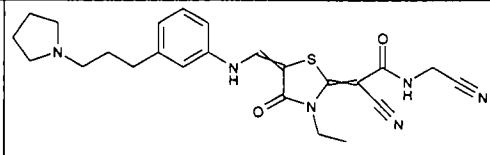
981

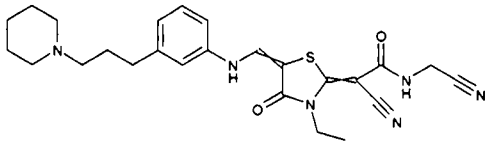
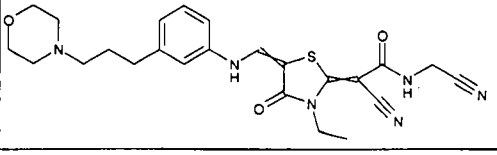
	acetamida	2H);3.02 (s, 1H);3.42 (s, 2H);3.89 (m, 2H);4.20 (q, 2H);6.96 (d, 1H);7.16 (d, 1H);7.22-7.27 (m, 2H); 8.07 (m, 2H);10.34 (d, 1H) ppm.		
344	 2-ciano-N-cianometil-2-[3-etil-5-[1-(3-morfolin-4-ilmetil-fenilamino)-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.22 (t, 3H);2.35 (s, 4H);3.45 (s, 2H);3.57 (m, 4H);4.14 (d, 2H);4.20 (q, 2H); 6.98 (d, 1H);7.17 (d, 1H);7.23-7.28 (m, 2H); 8.10 (m, 1H);8.32 (t, 1H);10.43 (s, 1H) ppm.		339 / 12 und 8
345	 2	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero		339 / 12

982

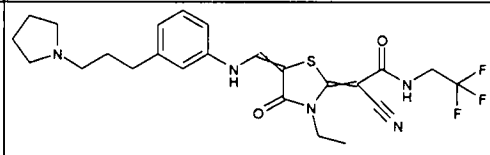
	-ciano-N-cianometil-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-[3-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida	principal): δ =1.21 (t, 3H);1.44 (m, 2H);1.76 (d, 2H);1.94 (t, 2H);2.25 (m, 1H);2.87 (d, 2H);3.45 (s, 2H);4.13 (d, 2H);4.20 (q, 2H);6.97 (d, 1H);7.16 (d, 1H);7.22-7.28 (m, 2H); 8.12 (m, 1H);8.32 (t, 1H);10.43 (m, 1H) ppm.		und 8
346	 2-ciano-N-cianometil-2-[5-[1-[3-(4,4-difluoro-piperidin-1-ilmetil)-phenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.21 (t, 3H);1.93 (m, 4H);2.48 (m, 4H);3.49 (s, 2H);4.12 (d, 2H);4.20 (q, 2H);6.98 (d, 1H);7.17 (d, 1H);7.24-7.29		339 / 12 und 8

983

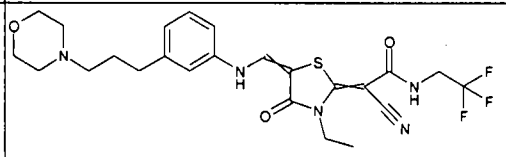
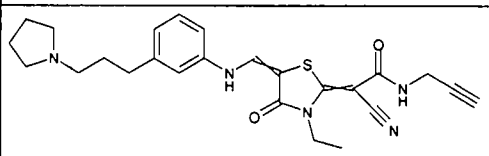
		(m, 2H); 8.10 (d, 1H);8.31 (t, 1H);10.42 (d, 1H) ppm.		
347	 2-ciano-N-cianometil-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-(3-tiomorfolin-4-ilmetil-fenilamino)-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.21 (t, 3H);2.58 (m, 8H);3.46 (s, 2H); 4.12 (d, 2H);4.20 (q, 2H);6.96 (d, 1H);7.17 (d, 1H);7.21-7.29 (m, 2H); 8.11 (d, 1H);8.32 (t, 1H);10.41 (d, 1H) ppm.		339 / 12 und 8
348	 2-ciano-N-cianometil-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-[3-(3-pirrolidin-1-il-propyl)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.20 (t, 3H);1.64 (m, 4H);1.72 (m, 2H);2.42 (m, 6H);2.57 (t, 2H);4.11 (d,		INTA34/1

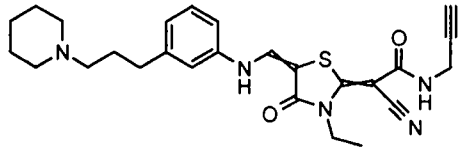
		2H);4.20 (q, 2H);6.89 (d, 1H);7.06-7.24 (m, 3H);8.12 (s, 1H);8.31 (t, 1H);10.40 (s, 1H) ppm.		
349	 2-ciano-N-cianometil-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-[3-(3-piperidin-1-il-propil)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.20 (t, 3H);1.33 (m, 2H);1.45 (m, 4H);1.68 (m, 2H);2.19 (t, 2H);2.26 (m, 4H);2.53 (t, 2H);4.12 (d, 2H);4.20 (q, 2H);6.88 (d, 1H);7.07 (d, 1H);7.13 (s, 1H);7.20 (t, 1H);8.12 (s, 1H);8.28 (m, 1H);10.32 (s, 1H) ppm.		INTA35/1
350		(DMSO-d6, en presencia de		INTA36

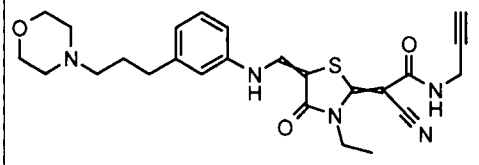
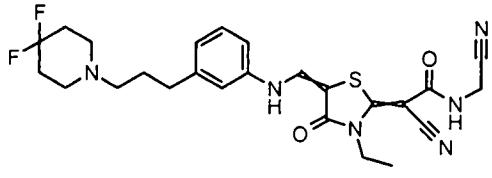
985

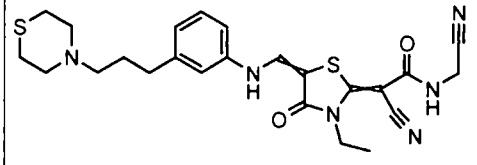
	2-ciano-N-cianometil-2-[3-etil-5-[1-[3-(3-morfolin-4-il-propil)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida	K2CO3, Isómero principal): δ =1.21 (t, 3H);1.70 (m, 2H);2.23 (t, 2H);2.29 (m, 4H);2.55 (t, 2H);3.54 (t, 4H);4.12 (d, 2H);4.20 (q, 2H);6.88 (d, 1H);7.08 (d, 1H);7.14 (s, 1H);7.20 (t, 1H); 8.11 (s, 1H);8.29 (t, 1H);10.32 (s, 1H) ppm.		/ 1
351	 2-ciano-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-[3-(3-pirrolidin-1-il-propil)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.21 (t, 3H);1.63 (m, 4H);1.69 (m, 2H);2.32-2.40 (m, 6H);2.56 (t, 2H);3.92 (m, 2H);4.21 (q, 2H);6.88		INTA34 / 1

486

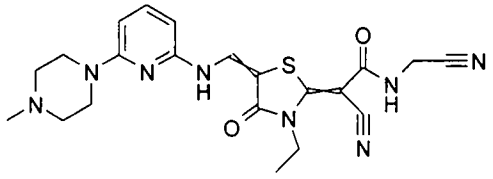
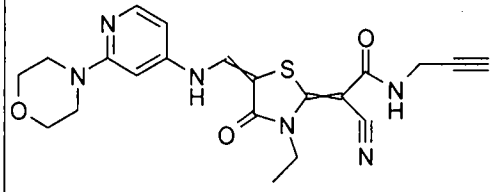
		(d, 1H); 7.08 (d, 1H);7.13 (s, 1H);7.20 (t, 1H); 8.12 (s, 1H);8.15 (t, 1H);10.38 (s, 1H) ppm.		
352	 2-ciano-2-[3-etil-5-[1-[3-(3-morfolin-4-il-propil)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.20 (t, 3H);1.68 (m, 2H);2.27 (t, 2H);2.32 (m, 4H);2.55 (t, 2H);3.53 (t, 4H);3.92 (m, 2H);4.20 (q, 2H);6.88 (d, 1H);7.05-7.23 (m, 3H);8.11 (s, 1H);8.17 (m, 1H);10.32 (m, 1H) ppm.		INTA36/1
353	 2-ciano-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-[3-(3-pirrolidin-1-il-	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.20 (t,		INTA34/1

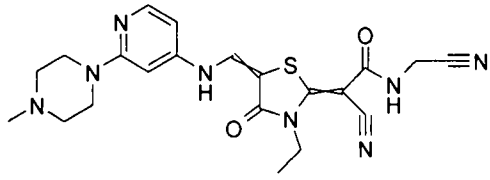
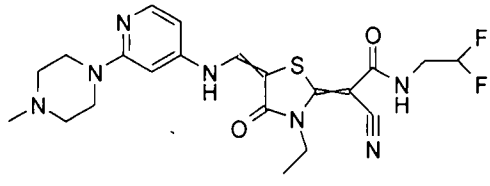
	propil)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2Z)-iliden]-N-prop-2-inil-acetamida	3H);1.62 (m, 4H);1.68 (m, 2H);2.32-2.40 (m, 6H);2.54 (t, 2H);3.01 (s, 1H);3.88 (m, 2H);4.19 (q, 2H);6.87 (d, 1H);7.06 (d, 1H);7.12 (s, 1H);7.20 (t, 1H);8.04-8.13 (m, 2H); 10.28 (s, 1H) ppm.		
354	 2-ciano-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-[3-(3-piperidin-1-il-propil)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2Z)-iliden]-N-prop-2-inil-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.20 (t, 3H);1.32 (m, 2H);1.43 (m, 4H);1.68 (m, 2H);2.20 (t, 2H);2.27 (m, 4H);2.52 (t, 2H);3.01 (s, 1H);3.88 (m, 2H);4.20 (q, 2H);6.87 (d,		INTA35/1

		1H);7.06 (d, 1H);7.12 (s, 1H);7.20 (t, 1H);8.03-8.11 (m, 2H);10.26 (s, 1H) ppm.		
355	 2-ciano-2-[3-etil-5-[1-[3-(3-morfolin-4-il-propil)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-prop-2-inil-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.20 (t, 3H);1.68 (m, 2H);2.22 (t, 2H);2.28 (m, 4H);2.54 (t, 2H);3.01 (s, 1H);3.52 (t, 4H);3.88 (m, 2H);4.19 (q, 2H);6.87 (d, 1H);7.06 (d, 1H);7.13 (s, 1H);7.19 (t, 1H);8.02-8.10 (m, 2H);10.25 (m, 1H) ppm.		INTA3 6 / 1
356	 2-ciano-N-cianometil-2-[5-	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal):		INTT1 0 /

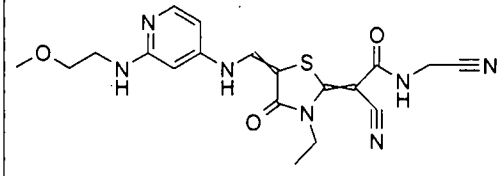
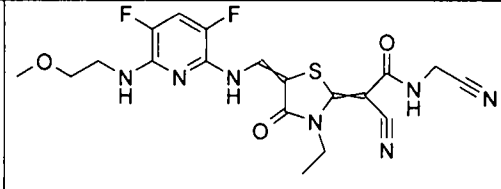
	[1-{3-[3-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-propyl]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida	δ =1.22 (t, 3H);1.71 (m, 2H);1.92 (m, 4H);2.31 (t, 2H);2.42 (m, 4H);2.55 (t, 2H);4.12 (d, 2H);4.20 (q, 2H);6.88 (d, 1H);7.07 (d, 1H);7.13 (s, 1H);7.20 (t, 1H);8.12 (s, 1H);8.30 (t, 1H);10.34 (s, 1H) ppm.		INT95 / 5
357	 2-ciano-N-cianometil-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-[3-(3-tiomorfolin-4-il-propil)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida	(DMSO-d6, en presencia de K2CO3, Isómero principal): δ =1.20 (t, 3H);1.68 (m, 2H);2.28 (t, 2H);2.45-2.57 (m, 10H);4.12 (d, 2H);4.20 (q, 2H);6.87 (d, 1H);7.06 (d, 1H);7.12 (s, 1H);7.20		INTT10 / INT94 / 5

990

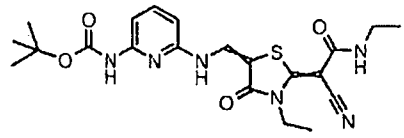
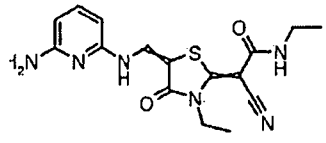
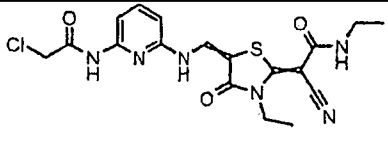
		(t, 1H);8.12 (s, 1H);8.28 (m, 1H);10.37 (m, 1H) ppm.		
358	 2-ciano-N-cianometil-2-[3-etil-5-[1-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida	(DMSO-d6, apoyado sobre K_2CO_3, Isómero principal): δ= 1.25(t,3H); 2.82(s,3H); 3.75(m,2H); 4.12(d,2H); 4.18(m,4H); 4.26(m,4H); 6.41(d,2H); 6.62(d,1H); 7.51(t,1H); 8.62(d,1H); 10.86(s,1H); ppm.	452.54 2 / 453	INTT10 / INT118 / 5
359	 2-ciano-2-[3-etil-5-[1-(2-morfolin-4-il-piridin-4-ilamino)-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-prop-2-inil-	(DMSO-d6, apoyado sobre K_2CO_3, Isómero principal): δ= 1.23(t,3H); 3.03(m,1H); 3.40(m,4H); 3.63(m,4H); 3.89(m,2H); 4.21(q,2H);	438.51 2 / 439	INTE69 / 198

	acetamida	6.66(m,2H); 7.92(d,1H); 8.13(t,1H); 8.23(d,1H); 10.25(s,1H); ppm.		
360	 2-ciano-N-cianometil-2-[3-etil-5-[1-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-4-ilamino]-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida	(DMSO-d6, apoyado sobre K_2CO_3, Isómero principal): δ= 1.19(t,3H); 3.31(s,3H); 3.41(m,4H); 3.71(m,4H); 4.11(m,2H); 4.21(m,2H); 6.63(m,2H); 7.92(d,1H); 8.23(d,1H); 8.33(t,1H); 10.35(d,1H); ppm.	452.54 2 / 453	INTE74 / 198
361	 2-ciano-N-(2,2-difluoro-etil)-2-[3-etil-5-[1-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-4-ilamino]-met-	(DMSO-d6, apoyado sobre K_2CO_3, Isómero principal): δ= 1.26(t,3H); 3.31(s,3H); 3.45(m,4H); 3.71(m,4H);	477.54 0 / 478	INTE74 / 198

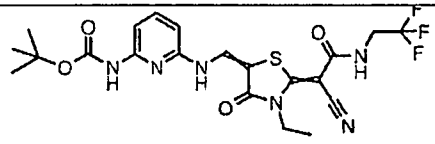
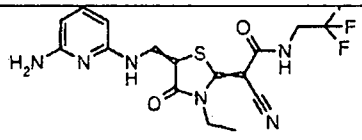
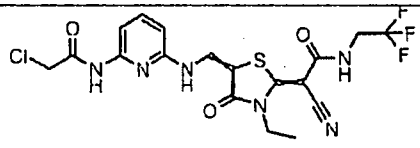
992

	(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida	4.13(m,2H); 4.21(m,2H); 6.61(m,2H); 7.97(d,1H); 8.23(d,1H); 8.33(t,1H); 10.35(d,1H); ppm.		
362	 2-ciano-N-cianometil-2-[3-etil-5-[1-[2-(2-metoxi-etilamino)-piridin-4-ilamino]-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida		427.48 8 / 428	INTE7 0 / 198
363	 2-ciano-N-cianometil-2-[5-[1-[3,5-difluoro-6-(2-metoxi-etilamino)-piridin-2-ilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida		463.46 9 / 464	INTT1 0 / INT11 4 / 5

993

364	 tert-butiléster del ácido (6-{[2-[1-ciano-1-etilcarbamoil-met-(Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-ilidenmetil]-amino}-piridin-2-(E o Z))-il)-carbámico		458.543 / 459	INTE75 / 198
365	 2-[5-[1-(6-amino-piridin-2-ilamino)-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-2-(E o Z))-iliden]-2-ciano-N-etil-acetamida		358.425 / 359	364 / 6
366	 2-[5-[1-(6-(2-cloro-acetilamino)-piridin-2-ilamino)-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-2-		434.908 / 435	365 / 203

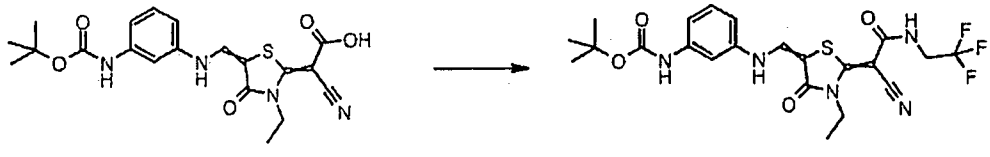
994

	(E o Z))-iliden]-2-ciano-N-etil-acetamida			
367			512.514 / 513	INTE75 / 198
368			412.396 / 413	364 / 6
369			488.879 / 489	365 / 203

995

Ejemplo 370

tert-butiléster del ácido (3-{[2-[1-ciano-1-(2,2,2.trifluoro-etilcarbamoil)-met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-ilidenmetil]-amino}-fenil)-carbámico



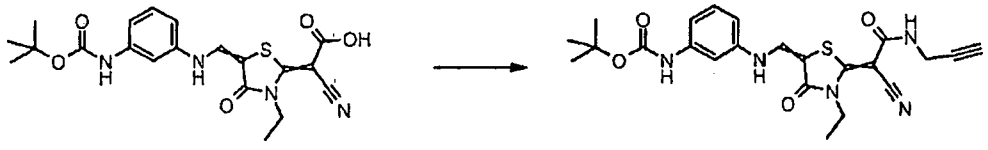
A una solución del intermediario **INTA37** en DMF (360 ml)

se agregan 2.6 g de trifluoroetilamina, 8.4 g de TBTU y 3.6 ml de trietilamina. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 12 horas. Se destila el solvente y el producto crudo así obtenido se incorpora a una mezcla de de acetato de etilo y solución de $NaHCO_3$ saturada y se extrae. Se secan las fases orgánicas unificadas sobre sulfato de sodio y se destila el solvente en un evaporador rotativo. El producto crudo se purifica por cromatografía. Se obtienen 7.9 g del compuesto del título.

PM: 511; MS(ESI)$[M+1]^+$: 512

Ejemplo 371

tert-butiléster del ácido (3-{[2-[1-ciano-1-prop-2-inilcarbamoil)-met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-ilidenmetil]-amino}-fenil)-carbámico



A una solución de intermediario **INTA37** en DMF (285 ml) se agregan 1.3 ml de propargilamin, 6.2 ml de TBTU y 2.7 ml de trietilamina. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 12 horas. Se destila el solvente y el producto crudo así obtenido se incorpora a una mezcla de de acetato de etilo y solución de $NaHCO_3$ saturada y se extrae. Se secan las fases orgánicas unificadas sobre sulfato de sodio y se destila el solvente en un evaporador

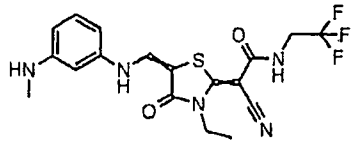
rotativo. El producto crudo se purifica por cromatografía. Se obtienen 7.8 g del compuesto del título.

PM: 467; MS(ESI)$[M+1]^+$: 468

Ejemplo 372

997

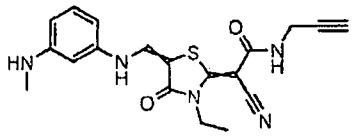
2-ciano-2-[3-etil-5-[1-(3-metilamino-fenilamino)-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-(2,2,2-trifluoroetil)-acetamida



Se suspenden 7.9 g del compuesto descripto en el **ejemplo 370** en 175 ml de diclorometano. Se agregan 19 ml de ácido trifluoroacético. A continuación se agita durante 2.5 horas a temperatura ambiente. La mezcla reaccionante se incorpora cuidadosamente a 400 ml de una solución 1M de NaOH. A continuación se mezcla con diclorometano y acetato de etilo y se extrae. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4.Se obtienen 7 g del compuesto del título como sal de ácido trifluoroacético. Este producto crudo se incorpora sin mayor purificación en las siguientes reacciones.

Ejemplo 373

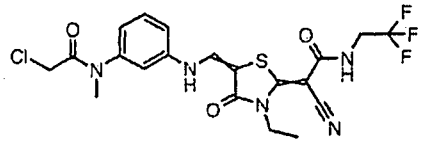
2-ciano-2-[3-etil-5-[1-(3-metilamino-fenilamino)-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-propil-2-inil-acetamida



Se suspenden 5.8 g del compuesto descripto en el **ejemplo 371** en 140 ml de diclorometano. Se agregan 15.4 ml de ácido trifluoroacético. A continuación se agita durante 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla reaccionante se incorpora cuidadosamente a 300 ml de una solución 1M de NaOH. A continuación se mezcla con diclorometano y acetato de etilo y se extrae. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4.Se obtienen 3 g del compuesto del título como sal de ácido trifluoroacético. Este producto crudo se incorpora sin mayor purificación en las siguientes reacciones.

Ejemplo 374

2-[5-[1-(3-[(2-cloro-acetil)-metil-amino]-fenilamino)-met-(E/Z)-iliden]3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-acetamida



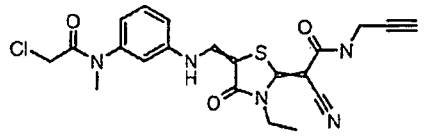
Se disuelven 0.71 mmol de la sal de ácido trifluoroacético decripta en el **ejemplo 372** en 9 ml de tetrahidrofurano. Luego de agregar 113 µl de piridina y 157 mg de anhídrido acético se agita durante 2.5 h a temperatura ambiente. Se agregan 20 ml de acetato de etilo y 10 ml de

solución saturada de bicarbonato de sodio, se separa la fase orgánica y se la seca sobre sulfato de sodio. Se obtienen 0.4 g del compuesto del título.

PM: 501; MS(ESI)$[M+1]^+$: 502

Ejemplo 375

2-[5-[1-(3-[(2-cloro-acetil)-metil-amino]-fenilamino)-met-(E/Z)-iliden]3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-2-ciano-N-prop-2-inil-acetamida



Se disuelven 8 mmol de la sal de ácido trifluoroacético decripta en el **ejemplo 373** en 50 ml de tetrahidrofurano. Luego de agregar 1.3 ml de piridina y 2 g de anhídrido acético disuelto en 50 ml de tatrehidrofurano se agita durante 4 h a temperatura ambiente. Se agregan 200 ml de acetato de etilo y 100 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio, se separa la fase orgánica y se la seca sobre sulfato de sodio. Se obtienen 3.1 g del compuesto del título.

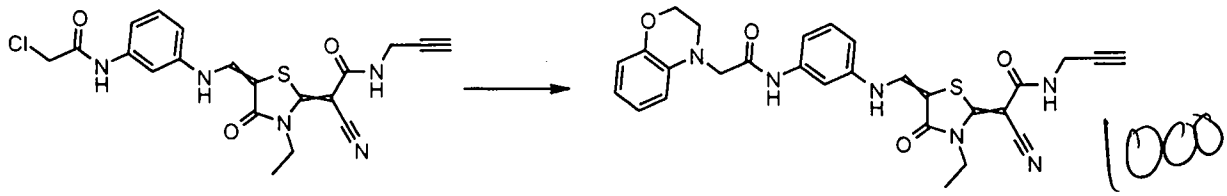
PM: 457; MS(ESI)$[M+1]^+$: 458

Método de síntesis paralela 1 (PSM 1):

Ejemplo 376

2-ciano-2-[5-[1-[3-(2-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il-acetilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-

tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-prop-2-inil-acetamida



En una atmósfera de argón, a una solución de 67 mg (0,15 mmol) de 2-[5-[1-[3-(2-cloro-acetilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-2-ciano-N-prop-2-inil-acetamida y 6,5 mg (0,04 mmol) de ioduro de calcio en 1,5 ml de DMF se agrega una solución de 270 mg (0,38 mmol) de 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina en 0,5 ml de DMF. Después de agregar 170 µl (1,22 mmol) de trietilamina, se agita la mezcla a temperatura ambiente por 12 horas.

Se eliminan los solventes de la mezcla de reacción. El producto en bruto obtenido de este modo se purifica por HPLC. Se obtienen 5,1 mg (9%) del producto deseado.

HPLC-MS (analítico) del producto deseado

(Detección: UV = 254 nM; columna: Purospher STAR RP18e, 125 x 4 mm, 5 µ (Merck KgGa, Darmstadt); medio de elución: A: H_2O/0,1% de TFA, B: CH_3CN/0,1% de TFA, Gradiente: 5 a 95% de B en 10 min; velocidad de flujo: 1 ml/min):

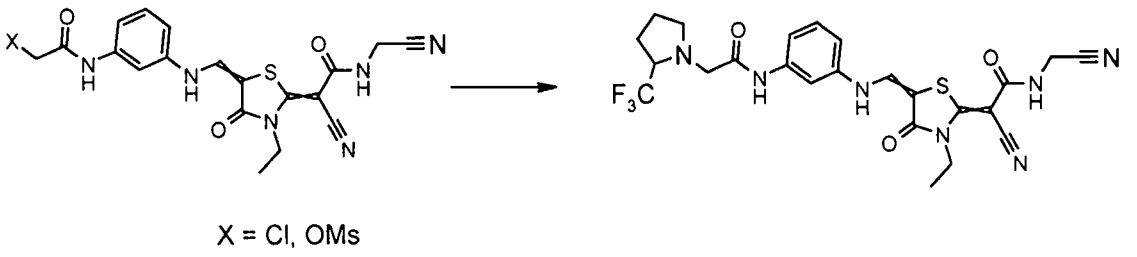
Tiempo de retención del producto = 9,25 min; MS del producto: m/z = 560 ($[M+H]^+$)

Método de síntesis paralela 2 (PSM 2):

Ejemplo 377

2-ciano-N-cianometil-2-[3-etil-5-[1-{3-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-acetilamino]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetamida

1001



X = Cl, OMs

En una atmósfera de argón, a una solución de 76 mg (0,15 mmol) de (3-{[2-[1-ciano-1-(cianometil-carbamil)-met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-ilidenemetil]-amino}-fenilcarbamil)-metil éster de ácido metansulfónico y 6,5 mg (0,04 mmol) de ioduro de calcio en 1,5 ml de DMF se agrega una solución de 278 mg (0,37 mmol) de 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina en 0,5 ml de DMF. Después de agregar 213 µl (1,22 mmol) de diisopropiletilamina, se agita la mezcla a temperatura ambiente por 12 horas.

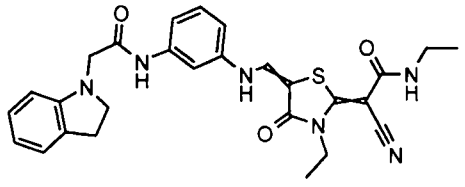
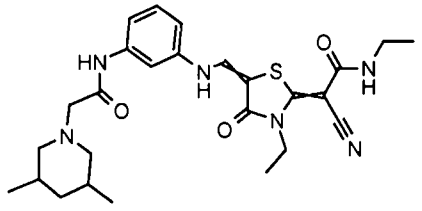
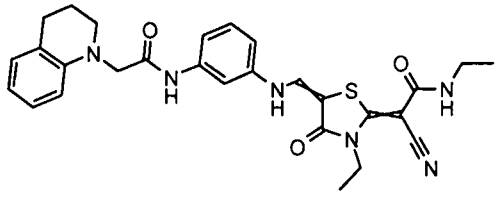
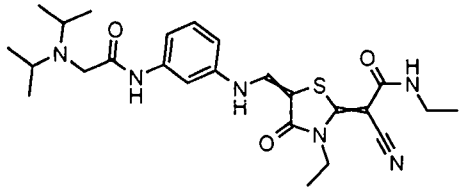
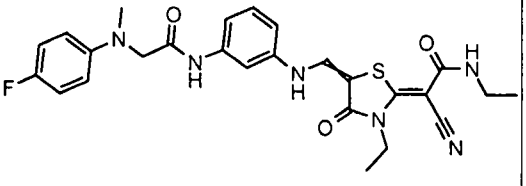
Se eliminan los solventes de la mezcla de reacción. El producto en bruto obtenido de este modo se purifica por HPLC. Se obtienen 30 mg (37%) del producto deseado.

HPLC-MS (analítico) del producto deseado

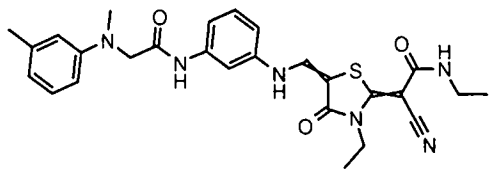
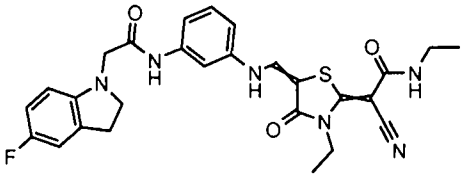
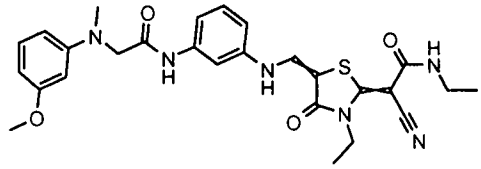
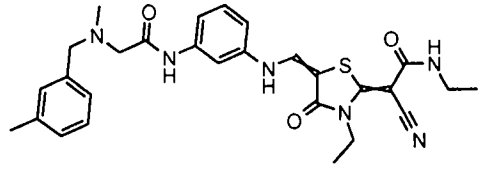
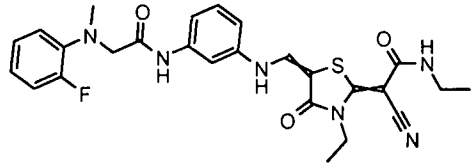
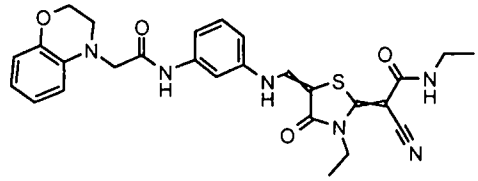
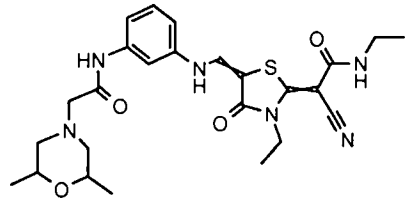
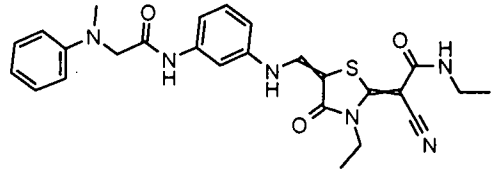
(Detección: UV = 254 nM; columna: Purospher STAR RP18e, 125 x 4 mm, 5 µ (Merck KgGa, Darmstadt); medio de elución: A: H_2O/0,1% de TFA, B: CH_3CN/0,1% de TFA, Gradiente: 5 a 95% de B en 10 min; velocidad de flujo: 1 ml/min):

Tiempo de retención del producto = 9,09 min; MS del produc-

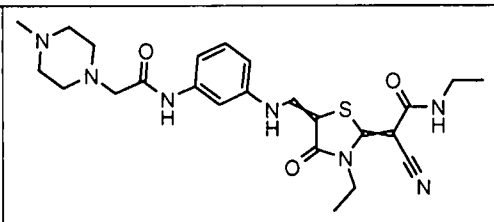
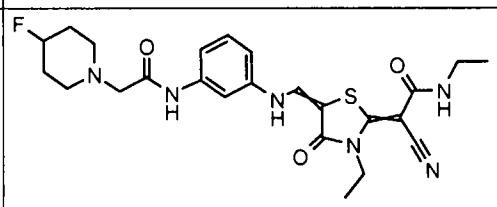
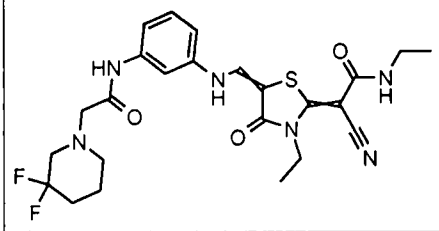
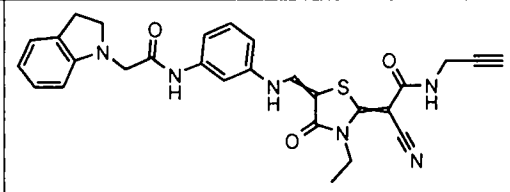
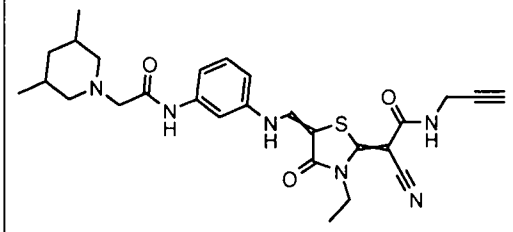
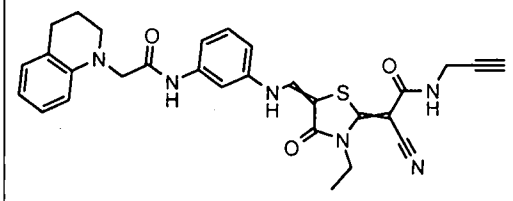
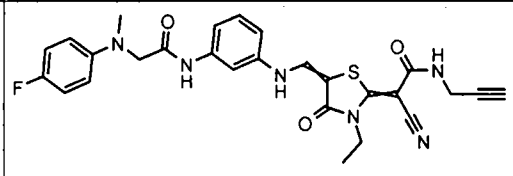
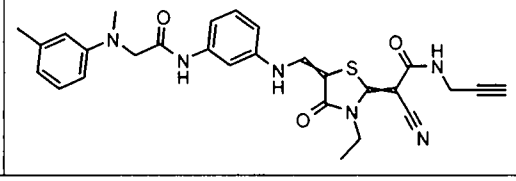
to: m/z = 548 ($[M+H]^+$)

Ejemplo N°	Estructura	Tiempo de retención [min]	PM calc.	PM hallado	Método
378		9,7	516	517	PSM 1
379		7,12	510	511	PSM 1
380		10,15	530	531	PSM 1
381		6,68	498	499	PSM 1
382		9,3	522	523	PSM 1

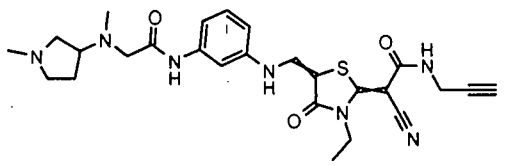
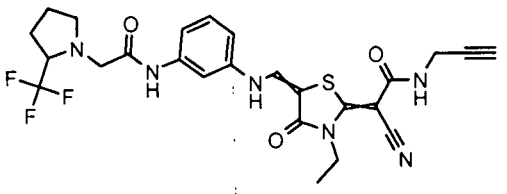
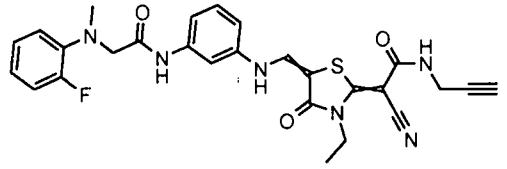
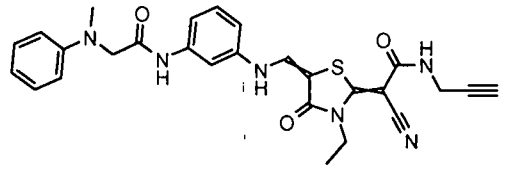
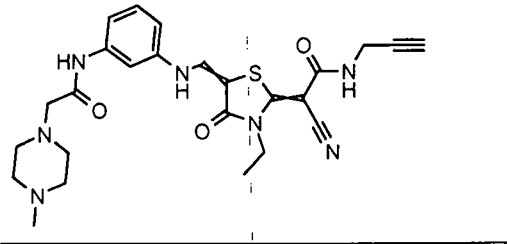
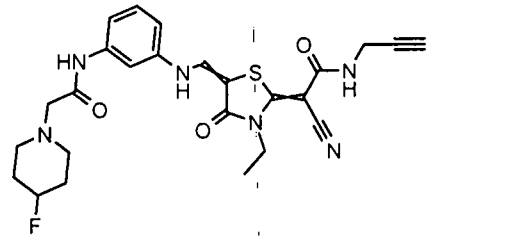
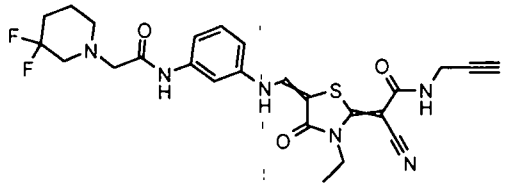
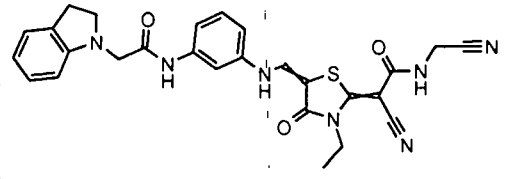
1002

383		9,68	518	519	PSM 1
384		9,7	534	535	PSM 1
385		9,36	534	535	PSM 1
386		7,33	532	533	PSM 1
387		9,49	522	523	PSM 1
388		9,35	532	533	PSM 1
389		6,42	512	513	PSM 1
390		9,25	504	505	PSM 1

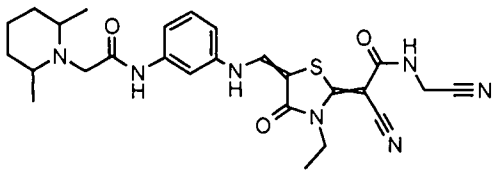
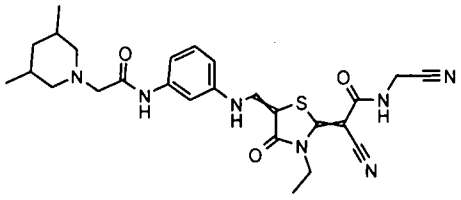
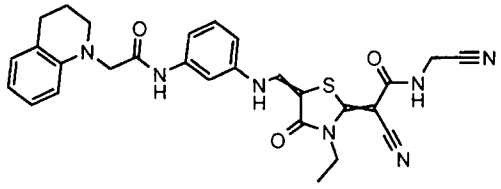
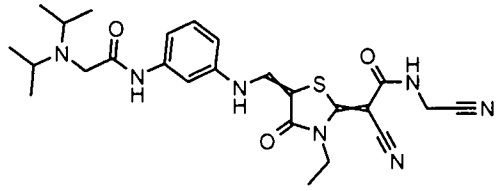
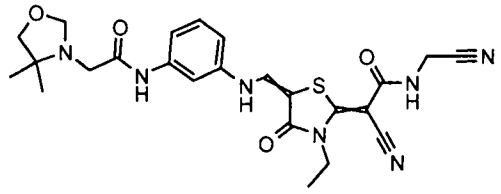
1003

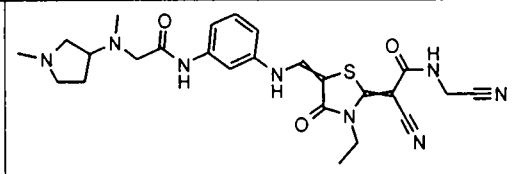
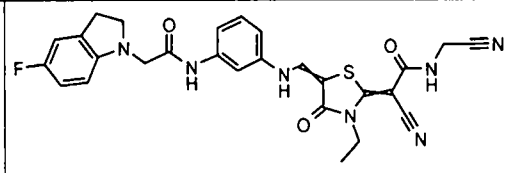
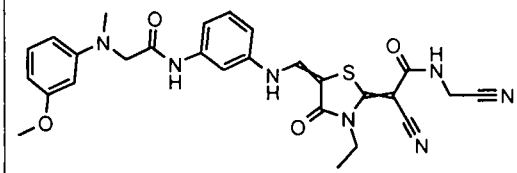
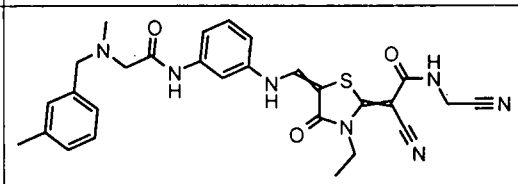
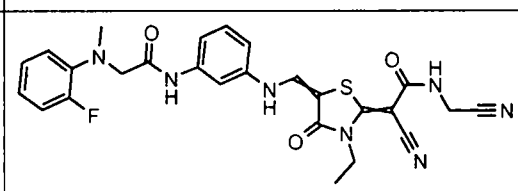
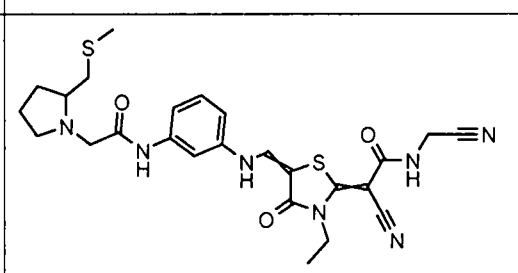
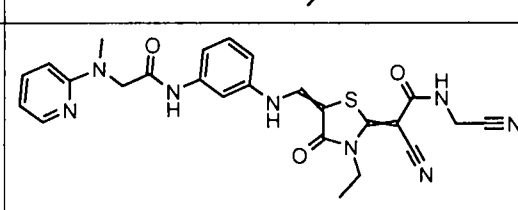
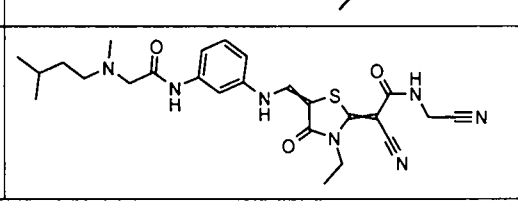
391		5,97	497	498	PSM 1
382		6,37	500	501	PSM 1
383		6,94	518	519	PSM 1
394		9,61	526	527	PSM 1
395		6,87	520	521	PSM 1
396		9,9	540	541	PSM 1
397		9,33	532	533	PSM 1
398		9,44	528	529	PSM 1

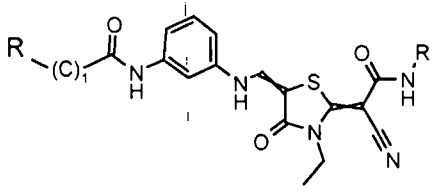
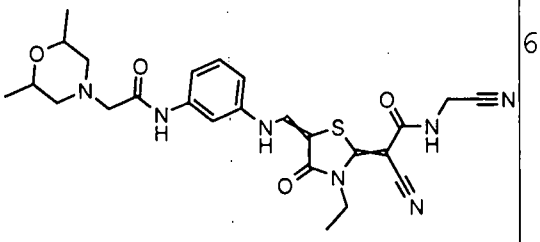
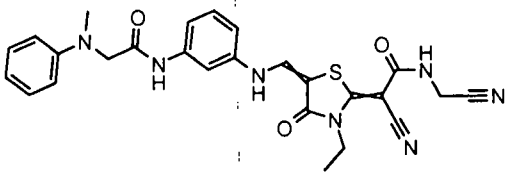
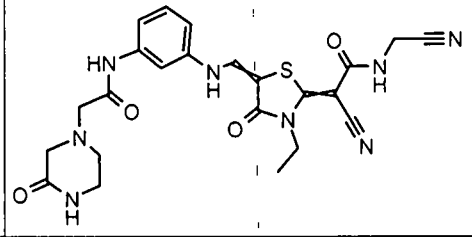
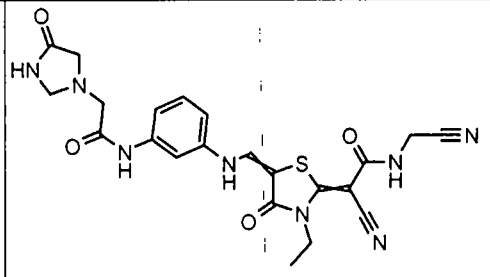
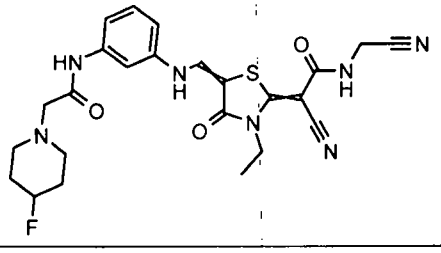
1609

399		5,81	521	522	PSM 1
400		9,42	546	547	PSM 1
401		9,32	532	533	PSM 1
402		9,27	514	515	PSM 1
403		6,04	507	508	PSM 1
404		6,47	510	511	PSM 1
405		6,98	528	529	PSM 1
406		9,32	527	528	PSM 2

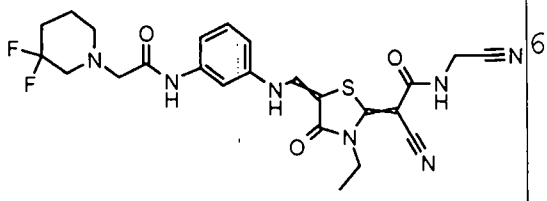
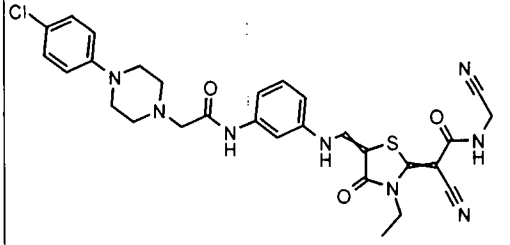
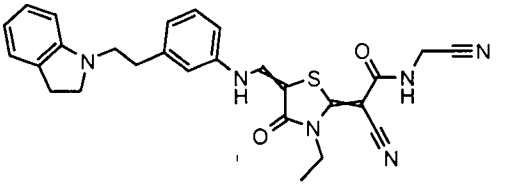
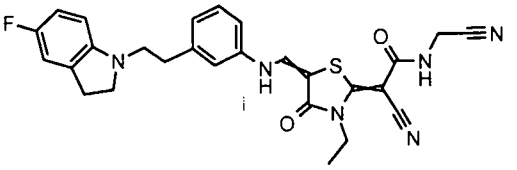
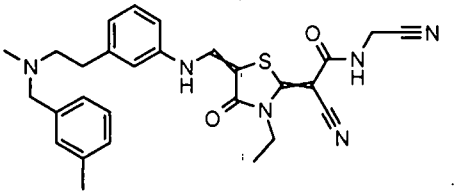
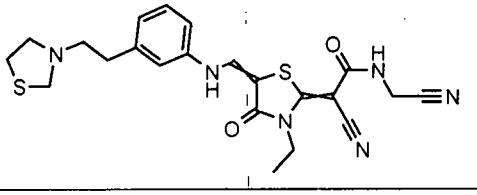
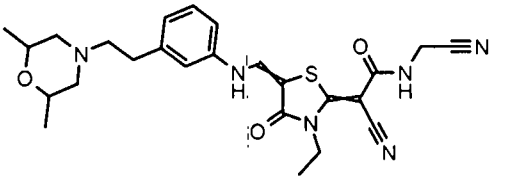
1005

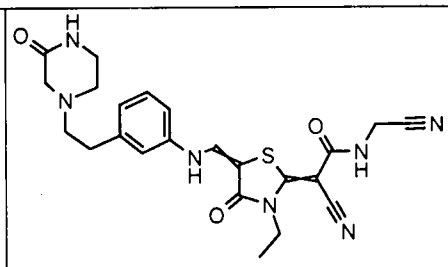
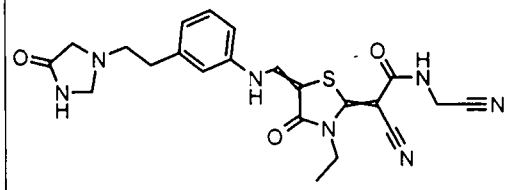
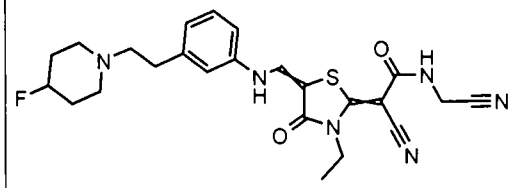
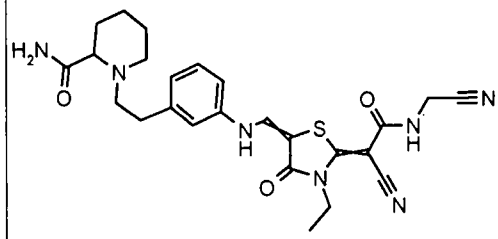
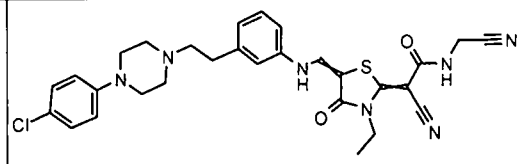
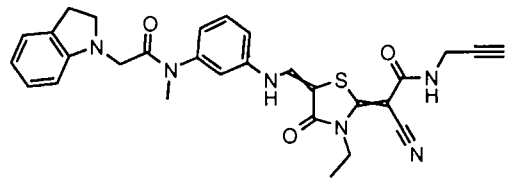
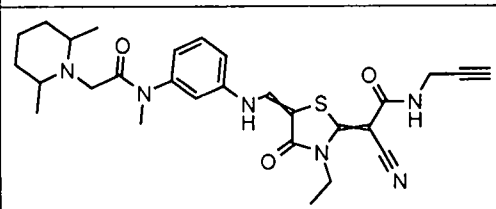
407		6,73	521	522	PSM 2
408		6,8	521	522	PSM 2
409		9,65	541	542	PSM 2
410		6,55	509	510	PSM 2
411	**Error: no es posible proveer objetos mediante el procesamiento de funciones de campo**	9,0	533	534	PSM 2
412	**Error: no es posible proveer objetos mediante el procesamiento de funciones de campo**	9,0	529	530	PSM 2
413		6,01	509	510	PSM 2

414		5,68	522	523	PSM 2
415		9,2	545	546	PSM 2
416		8,94	545	546	PSM 2
417		7,18	543	544	PSM 2
418		9,09	533	534	PSM 2
419		6,72	539	540	PSM 2
420		6,27	516	517	PSM 2
421		6,95	509	510	PSM 2

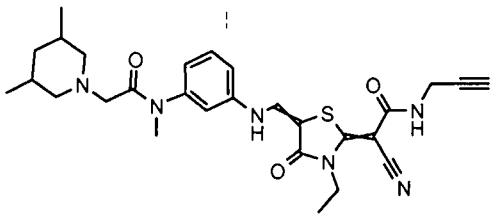
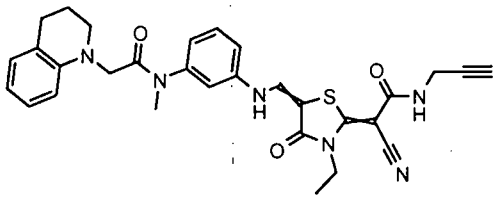
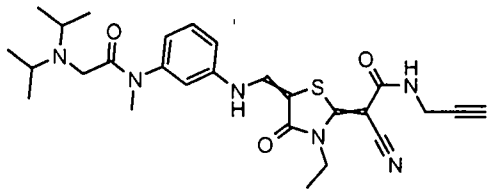
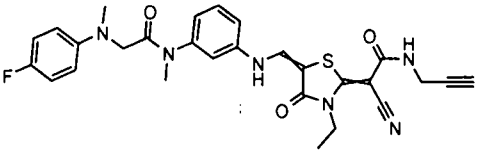
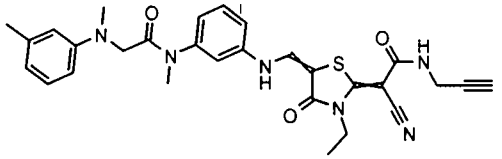
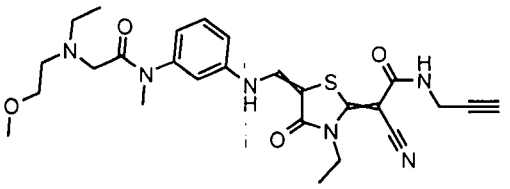
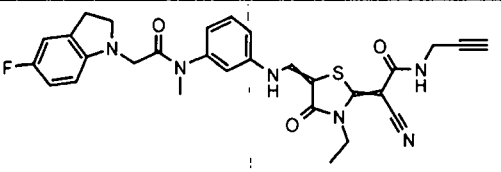
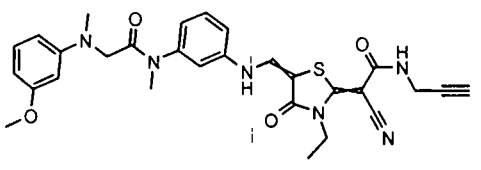
422		6,48	497	498	PSM 2
423		6,4	523	524	PSM 2
424		8,8	515	516	PSM 2
425		5,92	508	509	PSM 2
426		5,92	494	495	PSM 2
427		6,37	511	512	PSM 2

1008

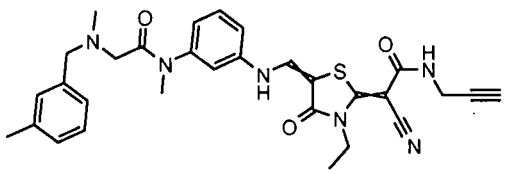
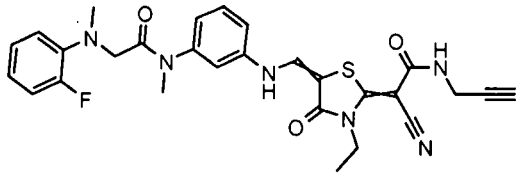
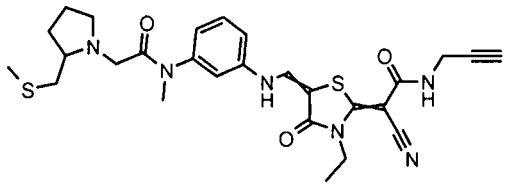
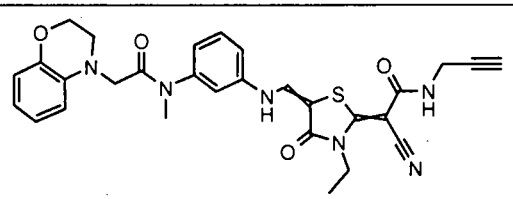
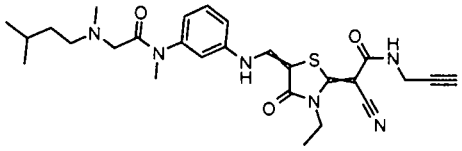
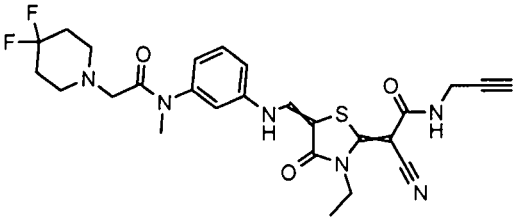
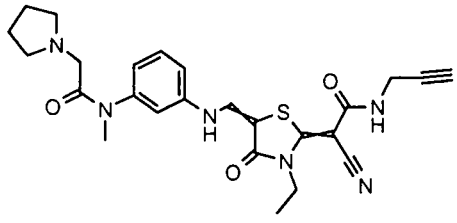
428		6,66	529	530	PSM 2
429		0,0	604	605	PSM 2
430		8,44	498	499	PSM 1
431		8,89	516	517	PSM 1
432		7,28	514	515	PSM 1
433		6,37	468	469	PSM 1
434		6,45	494	495	PSM 1

435		5,75	479	480	PSM 1
436		5,92	465	466	PSM 1
437		6,52	482	483	PSM 1
438		5,97	507	508	PSM 1
439		7,72	575	576	PSM 1
440		8,77	540	541	PSM 2
441		7,02	534	535	PSM 2

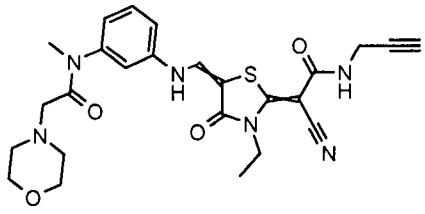
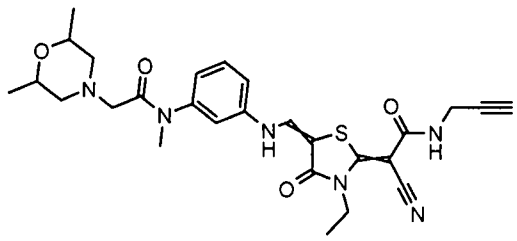
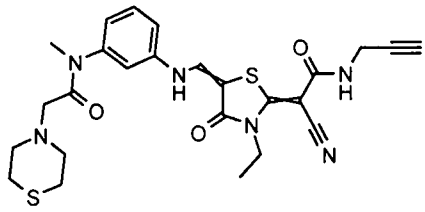
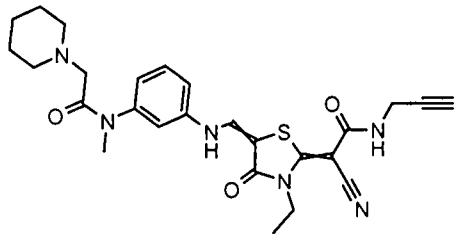
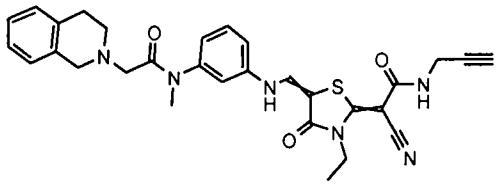
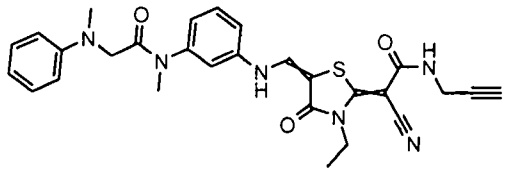
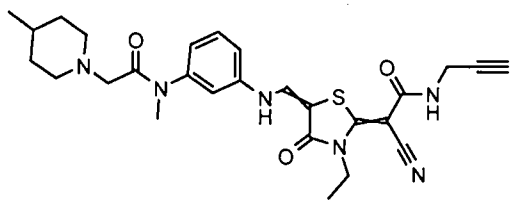
1010

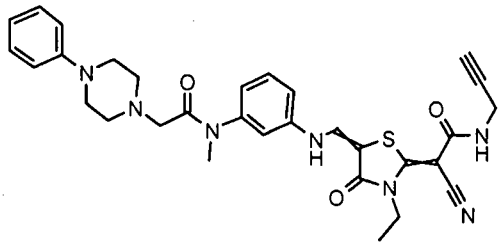
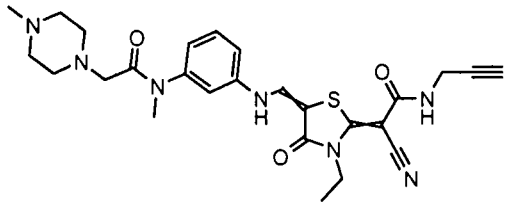
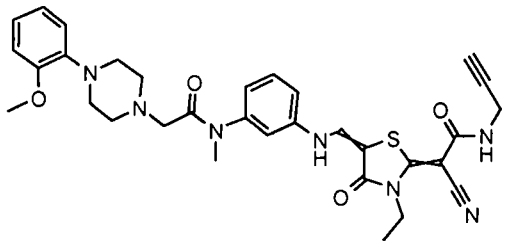
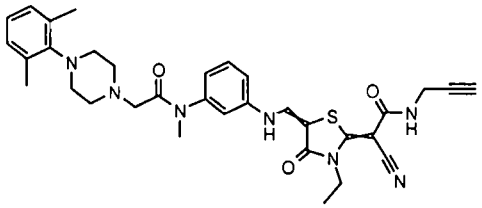
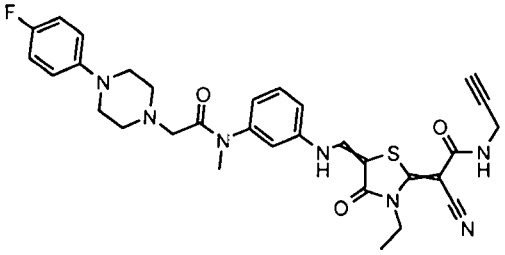
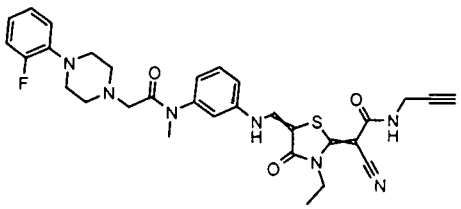
442		7,12	534	535	PSM 2
443		9,7	554	555	PSM 2
444		7,44	522	523	PSM 2
445		8,82	546	547	PSM 2
446		8,64	542	543	PSM 2
447		6,75	524	525	PSM 2
448		8,9	558	559	PSM 2
449		7,94	558	559	PSM 2

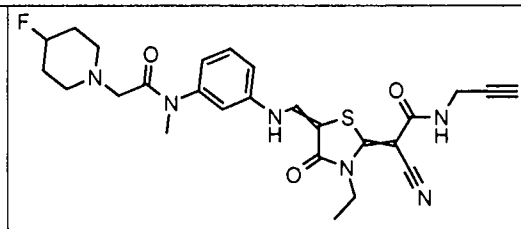
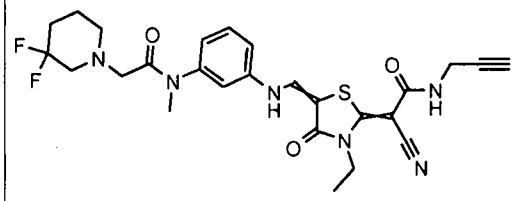
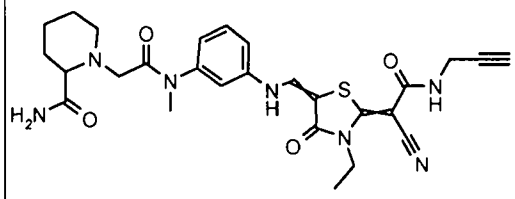
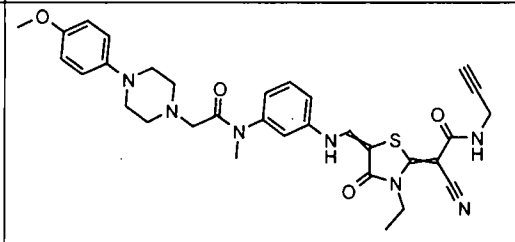
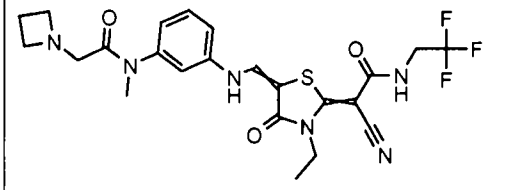
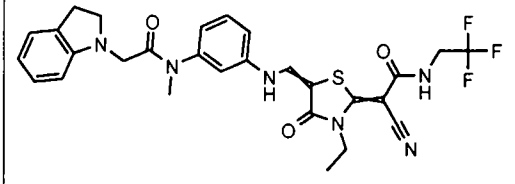
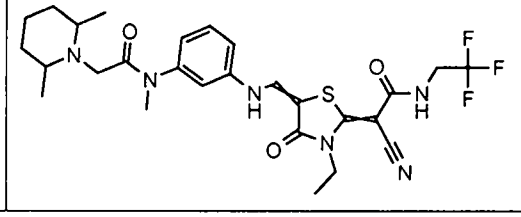
1011

450		7,27	556	557	PSM 2
451		9,2	546	547	PSM 2
452		6,89	552	553	PSM 2
453		9,22	556	557	PSM 2
454		7,1	522	523	PSM 2
455		6,83	542	543	PSM 2
456		6,53	492	493	PSM 2

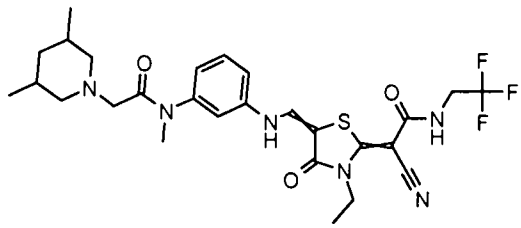
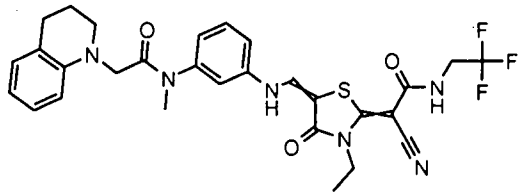
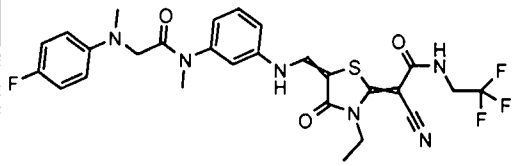
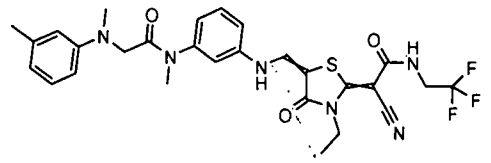
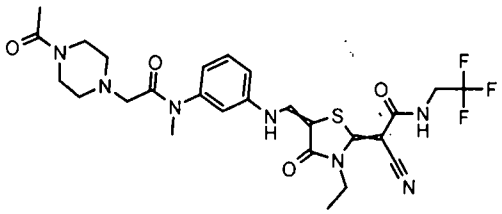
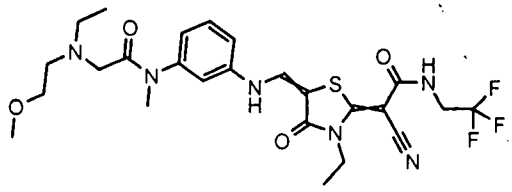
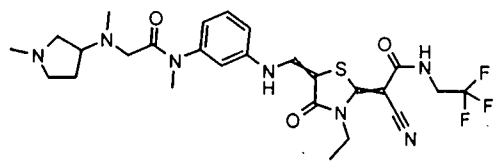
10P2

457		6,24	508	509	PSM 2
458		6,67	536	537	PSM 2
459		6,59	524	525	PSM 2
460		6,65	506	507	PSM 2
461		7,05	554	555	PSM 2
462		8,62	528	529	PSM 2
463		6,84	520	521	PSM 2

464		7,43	583	584	PSM 2
465		5,74	521	522	PSM 2
466		7,33	613	614	PSM 2
467		7,96	611	612	PSM 2
468		7,5	601	602	PSM 2
469		7,49	601	602	PSM 2

470		6,53	524	525	PSM 2
471		6,77	542	543	PSM 2
472		6,29	549	550	PSM 2
473		7,24	613	614	PSM 2
474		6,77	522	523	PSM 2
475		9,37	584	585	PSM 2
476		7,43	578	579	PSM 2

1015

477		7,49	578	579	PSM 2
478		10,2	598	599	PSM 2
479		9,32	590	591	PSM 2
480		9,13	586	587	PSM 2
481		6,44	593	594	PSM 2
482		7,1	568	569	PSM 2
483		6,05	579	580	PSM 2

1016