

Organización CSA Ltda

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

07-89742

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: TIAZOLIDINONAS, SU PREPARACION Y SU USO COMO
MEDICAMENTO

SOLICITANTE: BAYER SCHEERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT

CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL: A61K31/435 // A61K31/41
A61P35/00

DIRECCIÓN: Müllerstrasse 178, 13353, Berlin, Alemania.

PODERADO: J. IAN RAISBECK

BOGOTÁ 31 de Agosto de 2007

22607/000132

50707099

SS

Olarte Raisbeck



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-089742-00000-0000

Fecha: 2007-08-31 16:30:26

Dep. 2020 NUECREACIONE

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 379 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 522

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2007/000132

1

SOLICITUD DE:

3/ sep 2007



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.

ver folio 544



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. ☒ 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/EP2006/001037

Fecha Febrero 2, 2006

Publicación Internacional No. WO 2006/082107

Fecha Agosto 10, 2006

6

Título (54): TIAZOLIDINONAS, SU PREPARACION Y SU USO COMO MEDICAMENTO.

7

Clasificación Internacional (51) C07D 277/14, C07D 417/12, C07D 417/06, C07D 417/14,
A61K 31/435, A61K 31/41, A61P 35/00.

8

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

DE

US

(32) Fecha

Febrero 3, 2005

Febrero 10, 2005

(31) Número de Solicitud

10 2005 005 395.5

60/651.232

9

Comprobante de pago No. 07-68.046

Fecha 23 de Agosto de 2007

10

ANEXOS

☒

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.

☒

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.

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☐

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☒

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

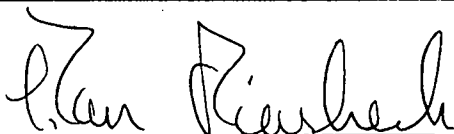
Otros. Búsqueda Internacional

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: J. IAN RAISBECK

FIRMA:


C.C. 79.376.996 Btá T.P. 135.799

3

LISTA DE INVENTORES PCT/EP2006/001037

Volker SCHULZE,
Ernststrasse 97
13509 Berlin, Alemania
de nacionalidad alemana

Knut EIS,
Walldürner Weg 13
13587 Berlin, Alemania
de nacionalidad alemana

Lars WORTMANN,
Rockenhauser Strasse 11
13583 Berlin, Alemania
de nacionalidad alemana

Dirk KOSEMUND,
Ulan-Bator-Strasse 51
99091 Erfurt, Alemania
de nacionalidad alemana

Olaf PRIEN,
Lützenstrasse 12
10711 Berlin, Alemania
de nacionalidad alemana

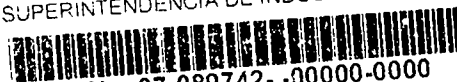
Gerhard SIEMEISTER,
Reimerswalder Steig 26
13503 Berlin, Alemania
de nacionalidad alemana

Holger HESS-STUMPP,
Wildganssteig 97
13503 Berlin, Alemania
de nacionalidad alemana

Uwe EBERSPAECHER,
Zerndorfer Weg 59
13465 Berlin, Alemania
de nacionalidad alemana

Damian O. ARNAIZ,
5237 Amend Road
El Sobrante, CA 94803, E.E.U.U.
de nacionalidad estadounidense

4
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-089742- -00000-0000

Fecha: 2007-08-31 16:30:26

Dep. 2020 NUECREACION

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 379 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 522

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 68,046
FECHA : AGOSTO 23 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
DLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	68289260	22/08/2007	4,424,000.00

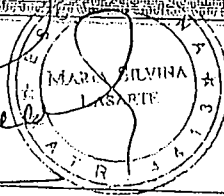
***** CONCEPTO *****

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

1 FOLIO 85.- PRIMERA COPIA.- ESCRITURA NÚMERO: VEINTICUATRO.-
2 SUSTITUCIÓN PARCIAL DE PODER: MESSERER, Dagmar a favor de
3 OLARTE, Carlos Reinaldo y otro del Poder otorgado por BAYER SCHERING
4 PHARMA AG.- En la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Capital de la República
5 Argentina, el día NUEVE de MARZO del año DOS MIL SIETE, ante mí María
6 Silvina Lasarte, Escribana Autorizante, titular del Registro Notarial número 1788,
7 COMPARECE: Dagmar MESSERER, argentina, nacida el 28 de mayo de 1.968,
8 hija de Walter Messerer y Elsa Onelia Romanelli, soltera, titular del Documento Na-
9 cional de Identidad Número 20.383.892, Clave Única de Identificación Tributaria 27-
10 20383892-7, con domicilio especial en la Avenida Leandro N. Alem 1.134, Piso 10º,
11 de esta Ciudad de Buenos Aires.- La compareciente es mayor de edad.- INTERVIE-
12 NE: por su propio derecho.- Y la compareciente EXPRESA: PRIMERO: Que la
13 Sociedad "BAYER SCHERING PHARMA AG", con domicilio en Müllerstrasse
14 178, 13353, Berlín, Alemania, le confirió con fecha 22 de enero de 2007 en dicho pa-
15 ís, un Poder, el cual mediante escritura número 14 de fecha 16 de febrero de 2007,
16 otorgada ante la Escribana Mariela Vanina Scardaccione, al folio 44, protocolo co-
17 rriente de este Registro Notarial interinamente a su cargo, fue incorporado y transcrip-
18 to al mismo, cuya primera copia tengo para este acto a la vista, doy fe y en lo perti-
19 nente transcribiré en la presente.- SEGUNDO: Manifiesta bajo juramento que el refe-
20 rido poder se encuentra plenamente vigente en virtud de no haberle sido revocado,
21 suspendido ni limitado en ninguna de sus partes.- TERCERO: En consecuencia, DI-
22 CE: Que en uso de la facultad conferida SUSTITUYE PARCIALMENTE el poder
23 mencionado a favor de Carlos Reinaldo OLARTE y/o James Ian RAISBECK, al
24 solo y único objeto de que en nombre y representación de la Sociedad "BAYER
25 SCHERING PHARMA AG", y actuando en forma individual, indistinta y/o alterna-

CECBA - Y404 GCBA

LEGALIZACION

070312117346



13:51:46

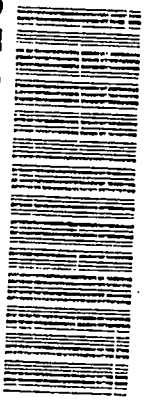
\$20.00

12/03/2007

CECBA - LEY404 GCBA

POSTERIZA

070312054713



\$39.00

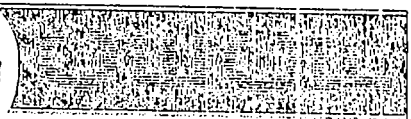
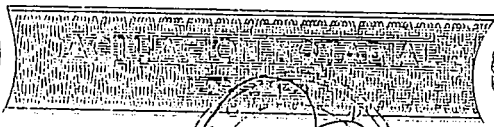
13:51:54

12/03/2007

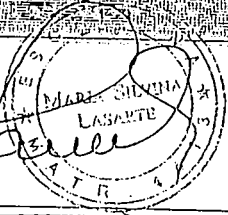


N 007422051

damamente, se presente exclusivamente ante las autoridades de COLOMBIA que co-
rrespondan 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 jura-
mento.- Yo, la Autorizante, hago constar: a) Que el instrumento de poder cuya incor-
poración y transcripción a este protocolo solicita la compareciente, se encuentra ex-
tendido 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 mani-
festado tiene interés legítimo en su requerimiento.- En consecuencia, me hace entrega
en este acto del original del instrumento de poder relacionado con su respectiva tra-
ducción al idioma nacional, el que agrego a la presente y transcripto dice: "MOE-



[Handwritten signature]



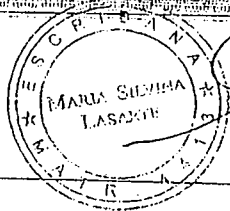
N 007422052

1 LLER & CO. (Sigue aclaración en idioma inglés) - PODER Los abajo firmante/s
2 BAYER SCHERING PHARMA AG domiciliados en Müllerstrasse 178 13353 Berlín
3 Alemania declaran por el presente otorgar a Dagmar MESSERER poder general am-
4 plio y suficiente para recabar de las autoridades ..., sud y centroamericanas ... que co-
5 rrespondan, la obtención de patentes de invención, el registro y la renovación de mar-
6 cas y modelos y/o derechos de propiedad intelectual y/o nombres de dominio, a cuyo
7 efecto los faculta/n para llevar a cabo ante dichas autoridades todas las gestiones nece-
8 sarias al objeto indicado, presentar solicitudes, formular descripciones, oposiciones,
9 protestos, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, justificar explota-
10 ciones, solicitar testimonios, aceptar transferencias, recibir documentos y valores, per-
11 cibir y hacer cuanto fuere necesario ante las autoridades administrativas de cualquier
12 orden. Por otra parte, les confieren mandato para que en su nombre y representación
13 puedan iniciar y proseguir cualquier juicio que actualmente los que suscriben tengan o
14 en el futuro tuvieran ..., en Sudamérica, Centroamérica ..., con motivo de su nombre,
15 marcas de fábrica o de comercio, patentes de invención y modelos y/o de sus derechos
16 de propiedad intelectual que actualmente posean o adquieran en lo sucesivo, promover
17 juicios de cualquier jurisdicción, criminales, correccionales, civiles o comerciales,
18 contra los falsificadores, usurpadores o imitadores y contra los tenedores de artículos
19 que infrinjan su nombre, marcas o patentes de invención, seguir los juicios por oposi-
20 ción u otros en que fueran parte como actores o demandados, defender el nombre, las
21 marcas, patentes y modelos y/o de derechos de propiedad intelectual y/o nombres de
22 dominio, haciendo las protestas del caso o diciendo de nulidad. Al efecto, podrán pre-
23 sentarse con escritos, querellas, pedidos, y lo que fuere necesario ante cualquier auto-
24 ridad judicial, presentar testigos, documentos y demás justificativos, rendir pruebas de
25 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 renunciaciones, 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 transcrita 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 negati-
va.- Las firmas trazadas ante mí 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 comer-
cial 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
283, que la Sociedad “Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft”, con sede en Ber-
lín, está inscrita 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
pública sobre precinto:) Dimitri Rempen, Escribano de Berlín.- 9101ª E-F.- APOSTI-
LLA – (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.- Certifica-
do en Berlín, el 24 de enero de 2007, por el Presidente del Tribunal Regional de Ber-
lín, con el N° 9101 a E-F 536/07 - Sello (hay un sello:) el Presidente del Tribunal Re-
gional de Berlín – Firma el Funcionario autorizado (firmado y aclarado:) Holldorf –
Juez Principal del Tribunal Regional.- ES TRADUCCIÓN FIEL de las partes perti-
nentes 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 TRADUCTO-
RES 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 N° 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 N° 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-

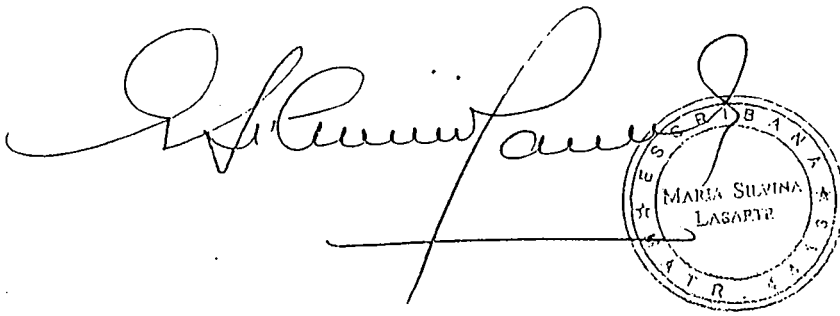
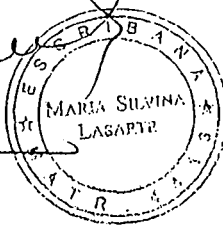


8

N 007422054

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

13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25



N 007422054

26

27

28

29

30

31

32

33

34

35

36

37

38

39

40

41

42

43

44

45

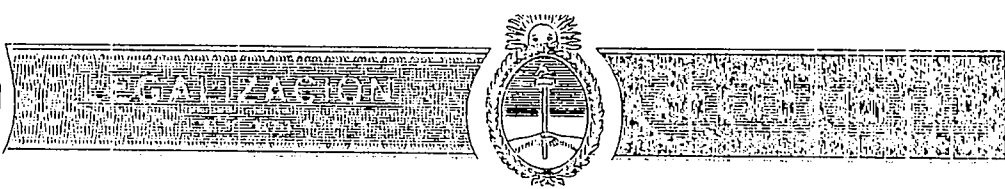
46

47

48

49

50



L 007495419

El COLEGIO DE ESCRIBANOS de la Ciudad de Buenos Aires, Capital Federal de la Republica Argentina, en virtud de las facultades que le confiere la ley vigente, **LEGALIZA** la firma y sello del escribano MARIA SILVINA LASARTE obrantes en el documento anexo, presentado en el día de la fecha bajo el N° 070312117346/0 La presente legalización no juzga sobre el contenido y forma del documento.

Buenos Aires, Lunes 12 de Marzo de 2007



[Handwritten signature]

ESC. EDDA ENRIQUETA SINELLI
COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERA

CONSEJERO

9

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)

Bajo el número: 070312054713

Sello / Timbre



10. Firma

EDDA ENRIQUETA SINELLI
COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERA

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
10. August 2006 (10.08.2006)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2006/082107 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07D 277/14 (2006.01) A61K 31/435 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01) A61K 31/41 (2006.01)
C07D 417/06 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)

Steig 26, 13503 Berlin (DE). **HESS-STUMPP**, Hol-
ger [DE/DE]; Wildganssteig 97, 13503 Berlin (DE).
EBERSPAECHER, Uwe [DE/DE]; Zemdorfer Weg 59,
13465 Berlin (DE). **ARNAIZ**, Damian O. [US/US]; 5237
Amend Road, El Sobrante, California 94803 (US).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2006/001037

(22) Internationales Anmeldedatum:

2. Februar 2006 (02.02.2006)

(25) Einreichungssprache:

Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache:

Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

10 2005 005 395.5 3. Februar 2005 (03.02.2005) DE
60/651,232 10. Februar 2005 (10.02.2005) US

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

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **SCHULZE**, Volker
[DE/DE]; Ernststrasse 97, 13509 Berlin (DE). **EIS**,
Knut [DE/DE]; Walldürner Weg 13, 13587 Berlin (DE).
WORTMANN, Lars [DE/DE]; Rockenhauser Strasse
11, 13583 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

(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, CK, 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).

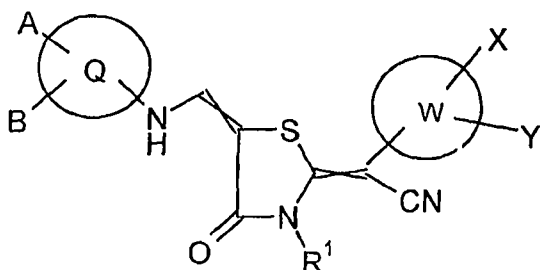
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

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

(54) Title: THIAZOLIDINONES FOR USE AS INHIBITORS OF POLO-LIKE KINASE (PLK)

(54) Bezeichnung: THIAZOLIDINONE ALS INHIBITOREN DER POLO LIKE KINASE (PLK) ALS ARZNEIMITTEL



(I)

(57) Abstract: The invention relates to the thiazolidinones
of general formula (I), to the production and use thereof as in-
hibitors of Polo-like kinase (Plk) for use in the treatment of
various diseases.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Thiazolidi-
none der allgemeinen Formel (I) deren Herstellung und Ver-
wendung als Inhibitoren der Polo Like Kinase (Plk) zur Be-
handlung verschiedener Erkrankungen.

WO 2006/082107 A1

12

THIAZOLIDINONE ALS INHIBITOREN DER POLO LIKE KINASE (PLK)

Die Erfindung betrifft Thiazolidinone, deren Herstellung und Verwendung als

5 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.

10 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-Zyklus sondern auch an der Koordination mit anderen Vorgängen während der Mitose und Zytokinese (Ausbildung des Spindelapparates, 15 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).

20 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.

25 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).

30 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).

3

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

5 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).

10 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).

15 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).

20 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.,
25 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.

30

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

14

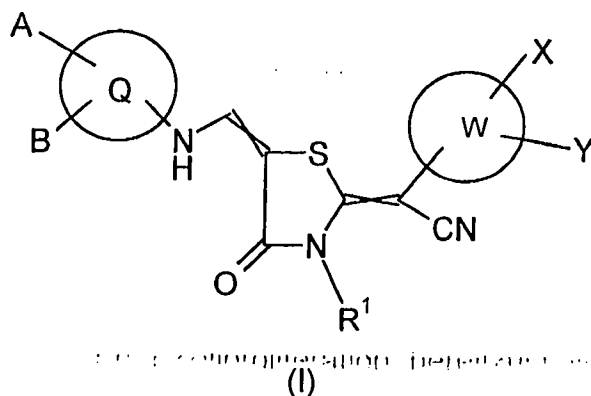
Inhibitors kann die Wirkung aber auch selektiv oder bevorzugt an nur einer Kinase der Polo-Familie erfolgen.

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

Die Eigenschaften der Verbindungen des Standes der Technik sind jedoch immer noch verbesserungswürdig.

Es ist somit eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung gegenüber dem Stand der Technik verbesserte Verbindungen, insbesondere verbessert in der Inhibition der Polo-like Kinasen und/oder der Zellproliferation, bereitzustellen und/oder alternative Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die Kinasen, insbesondere Polo-like Kinasen und/oder die Zellproliferation inhibieren.

Es wurde nun überraschenderweise gefunden, dass Verbindungen der allgemeinen Formel I



in der

Q

A und B

für Aryl oder Heteroaryl steht,

unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Amino oder Nitro stehen

oder

für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₂-C₉ Heterocycloalkyl oder mit der Gruppe -NR³R⁴ oder -CO(NR³)-M substituiertes C₁-C₆-Alkyl

15

oder C₁-C₆-Alkoxy stehen, 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 -SO₂- 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 oder mit ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen substituiertes C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₁-C₆-Hydroxyalkyl oder mit der Gruppe -COR² oder -NR³R⁴ substituiert sein kann, oder

für -NR³R⁴, -NR³(CO)-L, -NR³(CO)-NR³-L, -COR², -CO(NR³)-M, -NR³(CS)NR³R⁴, -NR³SO₂-L, -SO₂-NR³R⁴ oder -SO₂(NR³)-M stehen,

L

für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, C₁-C₆-Hydroxyalkoxy, C₁-C₆-Alkoxyalkoxy, C₂-C₆-Heterocycloalkyl oder mit der Gruppe -NR³R⁴, substituiertes C₁-C₆-Alkyl oder Heteroaryl, 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 -SO₂- 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 oder mit ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen substituiertem C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₁-C₆-Hydroxyalkyl oder mit der Gruppe -COR² oder -NR³R⁴ substituiert sein kann, steht,

M

für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit der Gruppe -NR³R⁴ oder C₂-C₆-Heterocycloalkyl substituiertes C₁-C₆-Alkyl steht, wobei das Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält

76

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 oder mit ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen substituiertem C_1-C_6 -Alkyl, C_3-C_6 -Cycloalkyl, C_1-C_6 -Hydroxyalkyl oder mit der Gruppe $-COR^2$ oder $-NR^3R^4$ substituiert sein kann, steht, für Heteroaryl oder C_2-C_9 -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,

W

X und Y

unabhängig voneinander für Wasserstoff oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C_1-C_6 -Alkoxy, C_1-C_6 -Alkylthio oder Aryl substituiertes C_1-C_6 -Alkyl oder Aryl, oder für die Gruppe $-COOR^5$ oder $-CONR^3R^4$ stehen, oder

X und Y

gemeinsam vom gleichen Atom oder von benachbarten Atomen von W aus einen C_3-C_6 -Cycloalkylring oder einen, C_2-C_6 -Heterocycloalkylring bilden, 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 C_1-C_6 -Alkyl, C_3-C_6 -Cycloalkyl, C_1-C_6 -Hydroxyalkyl oder mit der Gruppe $-NR^3R^4$ substituiert sein kann,

17

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

R^2 für Hydroxy, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy oder die Gruppe $-NR^3R^4$ steht,

R^3 und R^4 unabhängig voneinander für Wasserstoff stehen oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C_2 - C_6 -Heterocycloalkyl, C_1 - C_6 -Hydroxyalkoxy oder mit der Gruppe $-NR^3R^4$ substituiertes C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, $-\text{CO}-C_1$ - C_6 -Alkyl oder Aryl stehen, 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 $-(\text{CO})$ - oder $-\text{SO}_2$ - Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und wobei der C_2 - C_6 -Heterocycloalkylring selbst jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Halogen, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Hydroxyalkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, C_3 - C_6 -Cycloalkyl, oder mit der Gruppe $-NR^3R^4$ oder $-\text{CO}-NR^3R^4$ substituiert sein kann, oder

R^3 und R^4 gemeinsam einen C_2 - C_6 -Heterocycloalkylring bilden, 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 $-(\text{CO})$ - oder $-\text{SO}_2$ - Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und der Heterocycloalkylring selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, C_1 - C_6 -Alkyl, C_3 - C_6 -Cycloalkyl, C_1 - C_6 -Hydroxyalkyl, C_1 - C_6 -Alkoxyalkyl, Cyano, Hydroxy oder mit der Gruppe $-NR^3R^4$ substituiert sein kann und

R^5 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C_2 - C_6 -Heterocycloalkyl, C_1 - C_6 -

18

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

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

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, kardiovaskuläre Erkrankungen, wie Stenosen, Arteriosklerosen und Restenosen, infektiöse Erkrankungen, wie z. B. durch einzellige Parasiten, wie Trypanosoma, Toxoplasma oder Plasmodium, oder durch Pilze hervorgerufen, nephrologische Erkrankungen, wie z. B. Glomerulonephritis, chronische neurodegenerative Erkrankungen, wie Huntington's Erkrankung, amyotropisch laterale Sklerose, Parkinsonsche Erkrankung, AIDS, Dementia und Alzheimer'sche Erkrankung, akute neurodegenerative Erkrankungen, wie Ischämien des Gehirns und Neurotraumata, virale Infektionen, wie z. B. Cytomegalus-Infektionen, Herpes, Hepatitis B und C, und HIV Erkrankungen basiert.

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

Die Alkylgruppen von den Substituenten A, B, L, M, X, Y, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^5 der allgemeinen Formel (I) haben die im vorstehenden Absatz genannte Bedeutung. Für

die Substituenten A, B, M, R², R³, R⁴, R⁵ bevorzugt sind C₁-C₆-Alkylreste und besonders bevorzugt C₁-C₃-Alkylreste. Eine für M ganz besonders bevorzugte Alkylgruppe ist Propyl. Für R³ und R⁴ ganz besonders bevorzugte Alkylgruppen sind Methyl und Ethyl. Eine für R⁵ ganz besonders bevorzugte Alkylgruppe ist Methyl. Für die Substituenten L, X und Y bevorzugt sind C₁-C₆-Alkylreste und besonders bevorzugt C₁-C₄-Alkylreste. Für den Substituenten R¹ bevorzugt ist eine C₁-C₄-Alkylgruppe und besonders bevorzugt eine Ethylgruppe.

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

Die Alkoxygruppen von den Substituenten der allgemeinen Formel (I) haben die im vorstehenden Absatz genannte Bedeutung. Bevorzugt sind C₁-C₆-Alkoxygruppen und besonders bevorzugt sind C₁-C₃-Alkoxygruppen. Bevorzugte Alkoxyalkoxygruppen bei den Substituenten der allgemeinen Formel (I) sind C₁-C₃-Alkoxy-C₁-C₃-Alkoxygruppen. Besonders bevorzugt ist eine C₁-Alkoxy-C₂-Alkoxygruppe.

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 Alkynyl ist jeweils ein geradkettiger oder verzweigter Alkynyl-Rest zu verstehen, der 2 - 6, bevorzugt 2 - 4 C-Atome enthält. Beispielsweise seien die folgenden Reste genannt: Acetylenyl, 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, 3-Methyl-but-1-in-3-yl etc.

C₂-C₉-Heterocycloalkyl steht für einen 2 - 9 Kohlenstoffatome umfassenden Heterocycloalkylring, wobei der Heterocycloalkylring zusätzlich mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff enthält und der Ring gegebenenfalls durch ein oder mehrere -(CO)-, -(CS)- oder -SO₂- Gruppen unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere

W

Doppelbindungen im Ring enthalten sein kann und der Ring selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann. Es sind allerdings nur diejenigen Kombinationen gemeint, die aus Sicht eines Fachmanns sinnvoll sind, insbesondere in Bezug auf die Ringspannung.

- 5 Als Heterocycloalkyl seien z. B. genannt: Oxiranyl, Oxethanyl, Dioxolanyl, Dithianyl, Dioxanyl, Aziridinyl, Azetidiny, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydropyranly, Dihydrooxazolyl, Tetrahydrooxazolyl, Tetrahydrothiazolyl, Tetrahydroisochinoliny, Octahydroisochinoliny, Decahydroisochinoliny, Tetrahydrochinoliny, Octahydrochinoliny, Tetrahydroimidazolonyl, Pyrazolidiny, Pyrrolidinyl, Pyrolidonyl, 10 Piperidinyl, Piperidonyl, Piperazinyl, Piperazinonyl, N-Methylpyrrolidinyl, 2-Hydroxymethylpyrrolidinyl, 3-Hydroxypyrolidinyl, N-Methylpiperazinyl, N-Benzyl-Piperazinyl, N-Acetylpiperazinyl, N-Methylsulfonylpiperazinyl, 4-Hydroxypiperidinyl, 4-Aminocarbonylpiperidinyl, 2-Hydroxyethylpiperidinyl, 4-Hydroxymethylpiperidinyl, Imidazolidiny, Tetrahydroimidazolonyl, Morpholiny, Thiomorpholiny, 1,1-Dioxo- 15 thiomorpholiny, Trithianyl, Tetrahydrotriazinthionyl, Triazinthionyl, Chinuclidiny, Nortropiny, Pydridonyl etc.

oder Ringe von den vorgenannten, die benzokondensiert sind, wie beispielsweise Benzopyrrolidinyl, Benzomorpholiny, ect.

- 20 Die Substituenten A, B und W gemäß der allgemeinen Formel (I) haben als bevorzugte Heterocycloalkyle solche, die 5, 6 oder 10 Ringatome besitzen. Die Heterocycloalkyle vom Substituenten W haben noch bevorzugter 5 oder 6 Ringatome und am bevorzugtesten 5 Ringatome. Die Heterocycloalkyle mit 5, 6 oder 10 Ringatomen haben 1 bis 4 Stickstoffatome und/oder 1 bis 2 Sauerstoffatome 25 und/oder 1 bis 2 Schwefelatome, die in allen Unterkombinationen im Ringsystem auftreten können, solange sie die für das jeweilige Heteroatom festgelegte Anzahl und in der Summe die Höchstzahl von vier Heteroatomen nicht überschreiten. Besonders bevorzugte Heterocycloalkyle für die Substituenten A und B gemäß der allgemeinen Formel (I) sind Pyrrolidin, Piperidin, Piperazin, Morpholin, Thiomorpholin, 30 Tetrahydroisochinolin und/oder Decahydroisochinolin. Ganz besonders bevorzugt steht das Heterocycloalkyl der Substituenten A und B gemäß der allgemeinen Formel (I) für Pyrrolidin und/oder Decahydroisoquinolin. Besonders bevorzugte Heterocycloalkyle für den Substituenten W gemäß der allgemeinen Formel (I) sind hydrierte Oxazole und insbesondere 4,5-Dihydrooxazol,

21

Die Substituenten L, M, X, Y, R³, R⁴ und R⁵ gemäß der allgemeinen Formel (I) haben als bevorzugte Heterocycloalkyle solche, die einen 2 – 6 Kohlenstoffatome umfassenden Heterocycloalkylring besitzen. Für L, M, X, Y, R³, R⁴ und R⁵ weiter
5 bevorzugte Heterocycloalkyle sind solche, die 5 oder 6 Ringatome besitzen und 1 bis 4 Stickstoffatome und/oder 1 bis 2 Sauerstoffatome und/oder 1 bis 2 Schwefelatome haben, die in allen Unterkombinationen im Ringsystem auftreten können, solange sie die für das jeweilige Heteroatom festgelegte Anzahl und in der Summe die Höchstzahl von vier Heteroatomen nicht überschreiten. Besonders bevorzugte
10 Heterocycloalkyle für den Substituenten L und M gemäß der allgemeinen Formel (I) sind Pyrrolidin, Piperidin, Piperazin, Morpholin, Thiomorpholin und/oder Decahydroisochinolin. Ganz besonders bevorzugt steht das Heterocycloalkyl von L gemäß der allgemeinen Formel (I) für Piperidin und/oder Morpholin. Ganz besonders bevorzugt steht das Heterocycloalkyl von M gemäß der allgemeinen Formel (I) für
15 Pyrrolidin.

Substituenten am Heterocycloalkylring können beispielsweise sein:

Cyano, Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkoxyalkyl, C₁-C₆-Hydroxyalkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, Aryl oder mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach,
20 gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy oder C₁-C₆-Alkylthio substituiertes C₁-C₆-Alkyl
oder ein Substituent aus der Gruppe -(CO)-C₁-C₆-Alkyl, -(CO)-O-C₁-C₆-Alkyl, -(SO₂)-C₁-C₆-Alkyl, -(SO₂)-Phenyl, -NH₂, -N(C₁-C₆-Alkyl)₂, -NH(C₁-C₆-Alkyl) etc.

25 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. Bevorzugt steht für den Substituenten X und Y der allgemeinen Formel (I) das Cycloalkyl für
30 Cyclopentyl oder Cyclohexyl. Bevorzugt steht für den Substituenten R¹ der allgemeinen Formel (I) das Cycloalkyl für Cyclopropyl.

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

22

Der Heteroarylrest umfaßt ein monovalentes, aromatisches Ringsystem mit jeweils 5 - 16 Ringatomen, bevorzugt 5 bis 10 Ringatomen und besonders bevorzugt 5 bis 6 Ringatomen und mit mindestens einem von einem Kohlenstoff verschiedenen

5 Heteroatom, wie Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel. Der Heteroarylrest kann mono-, bi- oder tricyclisch sein, und kann zusätzlich jeweils benzokondensiert sein. Es sind allerdings nur diejenigen Kombinationen gemeint, die aus Sicht eines Fachmanns sinnvoll sind, insbesondere in Bezug auf die Ringspannung.

10 Beispielsweise seien genannt:

Thienyl, Furanyl, Pyrrolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, Oxadiazolyl, Triazolyl, Thiadiazolyl, etc. und Benzoderivate davon, wie z. B. Benzofuranyl, Benzothienyl, Benzoxazolyl, Benzimidazolyl, Indazolyl, Indolyl, Isoindolyl, etc.; oder Pyridyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Triazinyl, etc. und
15 Benzoderivate davon, wie z. B. Chinolyl, Isochinolyl, etc.; oder Oxepinyl, Azocinyl, Indolizinyl, Indolyl, Indolinyl, Isoindolyl, Indazolyl, Benzimidazolyl, Benzothiazolyl, Purinyl, Cinnolinyl, Phthalazinyl, Chinazolinyl, Chinoxalanyl, Naphthyridinyl, Pteridinyl, Carbazolyl, Acridinyl, Phenazinyl, Phenothiazinyl, Phenoxazinyl, Xanthenyl, Tetralinyl etc.

20

Bevorzugte Heteroarylreste sind Thienyl, Furanyl, Oxazolyl, Oxadiazolyl, Triazolyl, Thiazolyl, Thiophenyl, Imidazolyl, Indolyl, Indazolyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Triazinyl, Chinolinyl, Pyrrolyl, Isochinolinyl und Benzoderivate davon.

25 Für den Substituenten Q gemäß der allgemeinen Formel (I) ist ein besonders bevorzugter Heteroarylrest ein Pyridyl, Chinolinyl, Benzimidazolyl, Indolyl, Indazolyl, Thiazolyl, Imidazolyl oder Pyrimidinyl. Noch bevorzugter steht der Heteroarylrest des Substituenten Q entsprechend der allgemeinen Formel (I) für Pyridyl, Indolyl oder Pyrimidinyl und am bevorzugtesten für Pyridyl. Für den Substituenten W gemäß der
30 allgemeinen Formel (I) ist ein besonders bevorzugter Heteroarylrest ein Oxazolyl, Oxadiazolyl, Triazolyl, Thiazolyl, Pyridinyl, Thienyl, Benzo[b]thiophenyl, Benzoimidazolyl, Benzothiazolyl oder ein Pyrrolyl.

23

Der Arylrest umfaßt jeweils 3 – 12 Kohlenstoffatome und kann jeweils benzokondensiert sein.

Beispielsweise seien genannt: Cyclopropenyl, Cyclopentadienyl, Phenyl, Tropy, Cyclooctadienyl, Indenyl, Naphthyl, Azulenyl, Biphenyl, Fluorenyl, Anthracenyl,

5 Tetralinyl etc. Ein bevorzugter Arylrest dieser Erfindung ist ein Phenylrest mit 6 Kohlenstoffatomen und/oder ein Napthylrest mit 10 Kohlenstoffatomen. Besonders bevorzugt ist ein Phenylrest.

10 So wie in dieser Anmeldung verwendet bezeichnet „C₁-C₆“, zum Beispiel im Zusammenhang mit der Definition von „C₁-C₆-Alkyl“ eine Alkylgruppe mit einer endlichen Anzahl von 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, d.h. 1,2,3,4,5, oder 6 Kohlenstoffatome. Weiter wird die Definition „C₁-C₆“ so interpretiert, dass jeder mögliche Teilbereich, wie beispielsweise, C₁-C₆, C₂-C₆, C₃-C₆, C₄-C₆, C₅-C₆, C₂-C₅, C₃-C₄, C₁-C₂, C₁-C₃, C₁-C₄, C₁-C₅, C₁-C₆ mitbeinhaltet ist.

15 Analog dazu bezeichnet „C₁-C₆“, zum Beispiel in Zusammenhang mit der Definition von „C₁-C₆-Alkoxy“ eine Alkoxygruppe mit einer endlichen Anzahl von 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, d.h. 1,2,3,4,5 oder 6 Kohlenstoffatome. Die Definition „C₁-C₆“ wird so interpretiert, dass jeder mögliche Teilbereich, wie beispielsweise C₁-C₆, C₂-C₆,
20 , C₃-C₆, C₄-C₆, C₅-C₆, C₂-C₅, C₃-C₄, C₁-C₂, C₁-C₃, C₁-C₄, C₁-C₅, C₁-C₆ in der Definition mitbeinhaltet ist.

Alle hier nicht explizit aufgeführten Bereichsangaben der Anmeldung sind analog wie die oben exemplarisch genannten Bereiche „C₁-C₆ definiert.

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

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

24

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

- 5 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

- 10 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.

- 15 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
20 chirales Zentrum vorhanden ist, auch die Racemate und Enantiomeren. Hierunter sind auch Doppelbindungsisomeren zu verstehen.

- Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Form von Solvaten, insbesondere von Hydraten vorliegen, wobei die erfindungsgemäßen Verbindungen
25 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.
30 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-

25

glukamin, Lysin, 1,6-Hexadiamin, Ethanolamin, Glukosamin, Sarkosin, Serinol, Tris-hydroxy-methyl-amino-methan, Aminopropandiol, Sovak-Base, 1-Amino-2,3,4-butantriol.

- 5 Ist eine basische Funktion enthalten, sind die physiologisch verträglichen Salze organischer und anorganischer Säuren geeignet wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Äpfelsäure u.a.
- 10 Bevorzugt von diesen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) sind solche Verbindungen, in der
- Q für Phenyl, Pyridyl, Naphthyl, Chinoliny, Benzimidazolyl, Indolyl, Indazolyl, Thiazolyl, Imidazolyl oder Pyrimidinyl steht,
- sowie deren Solvate, Hydrate, Stereoisomere, Diastereomere, Enantiomere und
- 15 Salze.

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

- Q für Phenyl, Pyridyl, Naphthyl, Indolyl oder Pyrimidinyl steht,
- M für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden
- 20 mit C₂-C₆-Heterocycloalkyl substituiertes C₁-C₆-Alkyl steht, wobei das Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält.
- R³ und R⁴ unabhängig voneinander für Wasserstoff stehen oder für
- 25 gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Hydroxyalkoxy substituiertes C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy oder -CO-C₁-C₆-Alkyl stehen,
- R⁵ für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden
- 30 mit Halogen, Hydroxy, C₂-C₆-Heterocycloalkyl, C₁-C₆-Hydroxyalkoxy oder mit der Gruppe -NR³R⁴ substituiertes C₁-C₆-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 -SO₂- Gruppen im Ring

unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können bedeuten, sowie deren Solvate, Hydrate, Stereoisomere, Diastereomere, Enantiomere und Salze.

5

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

Q für Phenyl oder Pyridyl steht,

W für Oxazol, 4,5-Dihydrooxazol, Oxadiazol, Triazol, Thiazol, Pyridin, Thiophen, Benzo[b]thiophen, Benzoimidazol, Benzothiazol oder Pyrrol steht,

10

X und Y unabhängig voneinander für Wasserstoff oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylthio oder Aryl substituiertes C₁-C₆-Alkyl oder Aryl, oder für die Gruppe -COOR⁵ oder -CONR³R⁴ stehen

15

oder

X und Y gemeinsam vom gleichen Atom oder von benachbarten Atomen von W aus einen Cyclopropylring, Cyclobutylring, Cyclopentylring oder Cyclohexylring bilden,

20

R¹ für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen substituiertes C₁-C₄-Alkyl steht,

R⁵ für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Hydroxyalkoxy substituiertes C₁-C₆-Alkyl steht,

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

Wiederum bevorzugt sind solche Substanzen der allgemeinen Formel (I), in der

A und B unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Halogen stehen oder

30

für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Tetrahydroisochinolinyl oder Decahydroisochinolinyl substituiertes C₁-C₃-Alkyl oder C₁-C₆-

- Alkoxy stehen, wobei Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Tetrahydroisochinolinyl oder Decahydroisochinolinyl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen oder mit
- 5 gegebenfalls ein oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen substituiertem C₁-C₆-Alkyl oder mit der Gruppe -COR² substituiert sein kann,
- oder
- für -NR³R⁴, -NR³(CO)-L oder -CO(NR³)-M stehen,
- 10 L für gegebenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxyalkoxy, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl oder Decahydroisochinolinyl substituiertes C₁-C₆-Alkyl steht, wobei Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl,
- 15 Thiomorpholinyl oder Decahydroisochinolinyl selbst gegebenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen oder mit gegebenfalls ein oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen substituiertem C₁-C₆-Alkyl oder mit der Gruppe -COR² substituiert sein kann,
- 20 M für gegebenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Pyrrolidinyl substituiertes C₁-C₆-Alkyl steht,
- X und Y unabhängig voneinander für Wasserstoff oder gegebenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylthio oder Phenyl substituiertes C₁-C₆-Alkyl oder Phenyl, oder für die Gruppe -COOR⁵ oder -CONR³R⁴
- 25 stehen
- oder
- X und Y gemeinsam vom gleichen Atom oder von benachbarten Atomen von W aus einen Cyclopentylring oder Cyclohexylring bilden,
- 30 R² für C₁-C₆-Alkyl steht,
- R³ und R⁴ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl stehen und
- R⁵ für C₁-C₆-Alkyl steht

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

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

5 A und B unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Halogen stehen
oder

für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden
mit Pyrrolidiny, Piperidiny, Piperazinyl, Morpholinyl,
Thiomorpholinyl, Tetrahydroisochinolinyl oder

10 Decahydroisochinolinyl substituiertes C₁-C₃-Alkyl stehen,
oder

für -NR³R⁴, -NR³(CO)-L oder -CO(NR³)-M stehen,

 L für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden
mit Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-alkoxy substituiertes C₁-C₆-
15 Alkyl steht,

 M für mit Pyrrolidiny substituiertes C₁-C₆-Alkyl steht,

 R¹ für C₁-C₄-Alkyl steht;

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

20

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

 A und B unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Halogen stehen
oder

25 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden
mit Pyrrolidiny oder Decahydroisoquinolinyl substituiertes C₁-
C₃-Alkyl stehen,

oder

für -NR³R⁴, -NR³(CO)-L oder -CO(NR³)-M stehen,

 L für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden
mit Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxyalkoxy substituiertes Isopropyl, tert.
30 Butyl oder Methyl steht,

 M für mit Pyrrolidiny substituiertes C₁-C₃-Alkyl steht,

 X und Y unabhängig voneinander für Wasserstoff oder gegebenenfalls
ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, C₁-C₆-

29

Alkoxy, C₁-C₆-Alkylthio oder Phenyl substituiertes Methyl, Ethyl, Isopropyl, Propyl, Isobutyl, tert. Butyl oder Phenyl, oder für die Gruppe -COOR⁵ oder -CONR³R⁴ stehen

oder

- 5 X und Y gemeinsam vom gleichen Atom oder von benachbarten Atomen von W aus einen Cyclopentylring oder Cyclohexylring bilden,
- R¹ für Ethyl steht,
- R³ und R⁴ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkyl stehen und
- 10 R⁵ für Methyl steht,
- bedeuten, sowie deren Solvate, Hydrate, Stereoisomere, Diastereomere, Enantiomere und Salze.

- 15 Ein weiterer bevorzugter Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß einem der Ansprüche 1-7, worin R¹ für C₁-C₄-Alkyl, beziehungsweise bevorzugt für Ethyl steht.

- 20 Ein weiterer bevorzugter Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß einem der Ansprüche 1-7, worin R² für C₁-C₆-Alkyl steht.

- 25 Ein weiterer bevorzugter Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß einem der Ansprüche 1-7, worin R³ und R⁴ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl, beziehungsweise bevorzugt für Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkyl steht.

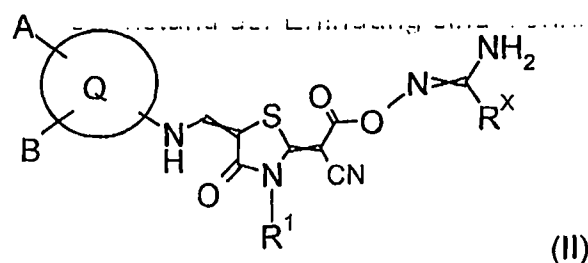
- 30 Ein weiterer bevorzugter Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß einem der Ansprüche 1-7, worin R⁵ für C₁-C₆-Alkyl, bevorzugt für C₁-C₃-Alkyl und noch bevorzugt für Methyl steht.

Ein weiterer bevorzugter Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß einem der Ansprüche 1-7, worin X und Y unabhängig voneinander für Wasserstoff oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylthio oder Phenyl

30

substituiertes C₁-C₆-Alkyl oder Phenyl, oder für die Gruppe -COOR⁵ oder -CONR³R⁴ stehen oder X und Y gemeinsam vom gleichen Atom oder von benachbarten Atomen von W aus einen Cyclopentylring oder Cyclohexylring bilden.

- 5 Ein weiterer bevorzugter Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß einem der Ansprüche 1-7, worin M für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Pyrrolidinyl substituiertes C₁-C₆-Alkyl, bevorzugt jedoch für mit Pyrrolidinyl substituiertes C₁-C₃-Alkyl steht.
- 10 Ein weiterer bevorzugter Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß einem der Ansprüche 1-7, in der Q für Phenyl, Pyridyl, Naphthyl, Indolyl oder Pyrimidinyl steht, Ganz besonders bevorzugt steht Q dabei für Phenyl oder Pyridyl.
- 15 Ein weiterer bevorzugter Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß einem der Ansprüche 1-7, worin W für Oxazol, 4,5-Dihydrooxazol, Oxadiazol, Triazol, Thiazol, Pyridin, Thiopen, Benzo[b]thiophen, Benzoimidazol, Benzothiazol oder Pyrrol steht.
- 20 Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung beinhaltet Zwischenprodukte der allgemeinen Formel (II)



- 25 in der A, B, Q und R¹ die in der allgemeinen Formel (I), gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, angegebene Bedeutung haben und R^x für C₁-C₃-Alkyl steht, sowie deren Solvate, Hydrate, Stereoisomere, Diastereomere, Enantiomere und Salze zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I).

31

Ein weiterer bevorzugter Gegenstand der vorliegenden Erfindung beinhaltet Zwischenprodukte der allgemeinen Formel (II), in der Q für Phenyl steht A und B unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für die Gruppe -NH(CO)-C₁-C₆-Alkyl oder -NH(CO)-C₁-C₆-Alkoxyalkoxy stehen, R¹ für Ethyl steht und R^x für Methyl steht.

Ein besonders bevorzugter Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind

Zwischenprodukte der allgemeinen Formel (II) mit folgenden Formeln: 3-[[2-[1-Cyano-1-((S)-2-hydroxy-1-methyl-ethylcarbamoyl)-meth-(E oder Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5-(E/Z))-ylidenemethyl]-amino}-N-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-benzamide,

3-[[2-[1-Cyano-1-((S)-1-hydroxymethyl-propylcarbamoyl)-meth-(E oder Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5-(E/Z))-ylidenemethyl]-amino}-N-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-benzamide,

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-((1S,2S)-2-hydroxy-cyclopentyl)-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-propyl)-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-((1S,2S)-2-hydroxy-cyclohexyl)-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-((1R,2S)-2-hydroxy-1-methyl-2-phenyl-ethyl)-acetamide,

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-((1S,2S)-2-hydroxy-cyclopentyl)-acetamide,

2-Cyano-2-[3-ethyl-5-[1-[3-[2-(2-methoxy-ethoxy)-acetyl-amino]-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-((1S,2S)-2-hydroxy-cyclopentyl)-acetamide,

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-((1S,2S)-2-hydroxy-cyclopentyl)-acetamide,

2-Cyano-2-[3-ethyl-5-[1-[6-[2-(2-methoxy-ethoxy)-acetyl-amino]-pyridin-2-ylamino]-

32

meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-((1S,2S)-2-hydroxy-cyclopentyl)-acetamide und
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-((1S,2S)-2-hydroxy-cyclopentyl)-acetamide.

5

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung beinhaltet die Verwendung der Zwischenprodukte der allgemeinen Formel (II) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I).

- 10 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,
- 15 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
- 20 Emulgatoren; Salze zur Veränderung des osmotischen Drucks oder Puffer. Diese pharmazeutischen Präparate sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

- Für die parenterale Anwendung sind insbesondere Injektionslösungen oder
- 25 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
- 30 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,

33

Mais- oder Kartoffelstärke, geeignet. Die Anwendung kann auch in flüssiger Form erfolgen, wie zum Beispiel als Saft, dem gegebenenfalls ein Süßstoff beigelegt 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. Ein weiterer 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.

3A

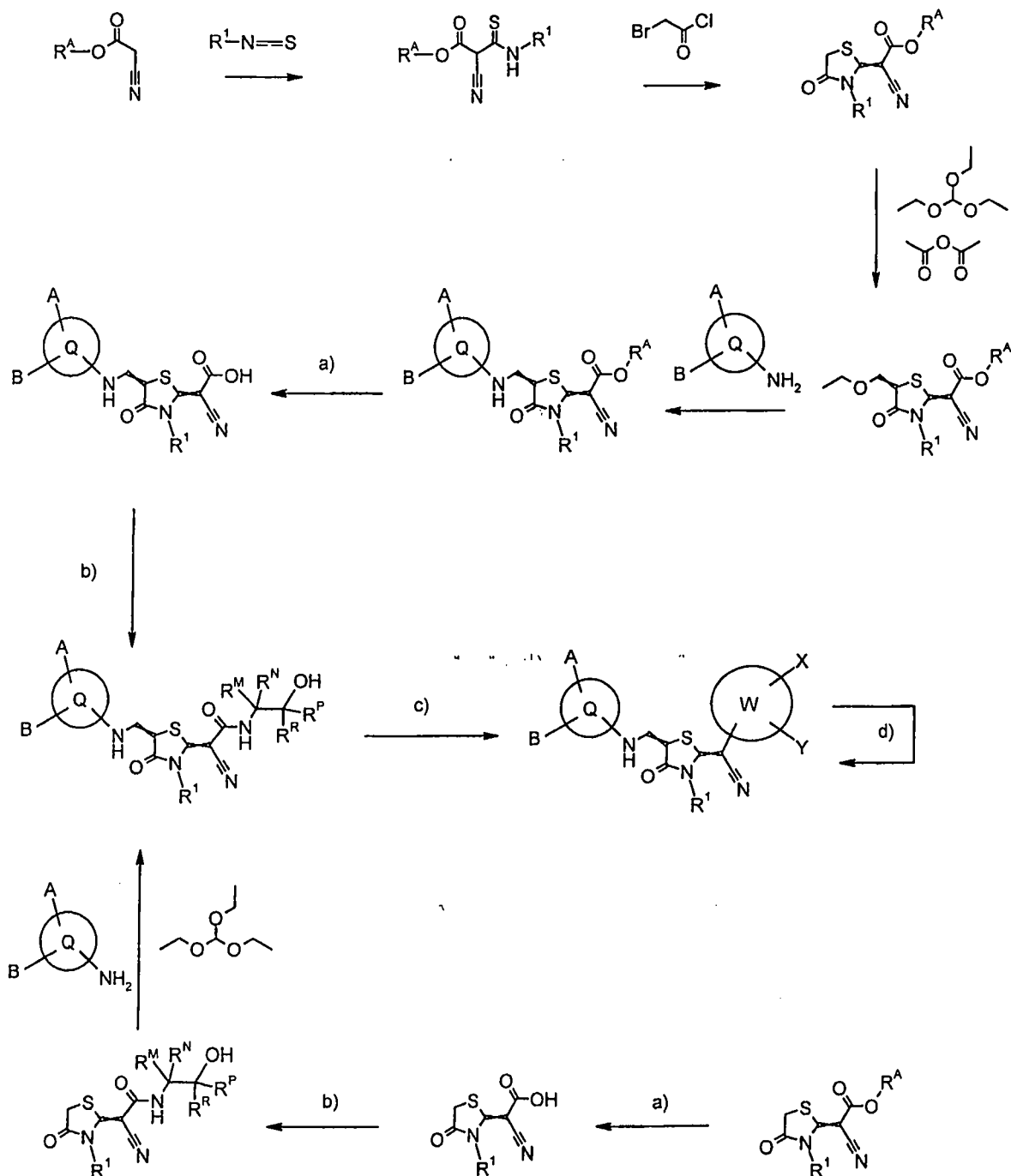
Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I sind unter anderem hervorragende Inhibitoren der Polo-like Kinasen, wie Plk1, Plk2, Plk3 und Plk4.

- 5 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
- 10 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
- 15 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.

Syntheseschemata

Syntheseschema 1:



a) Esterspaltung; b) Kupplungsreaktion; c) Cyclisierung; d) Folgereaktion

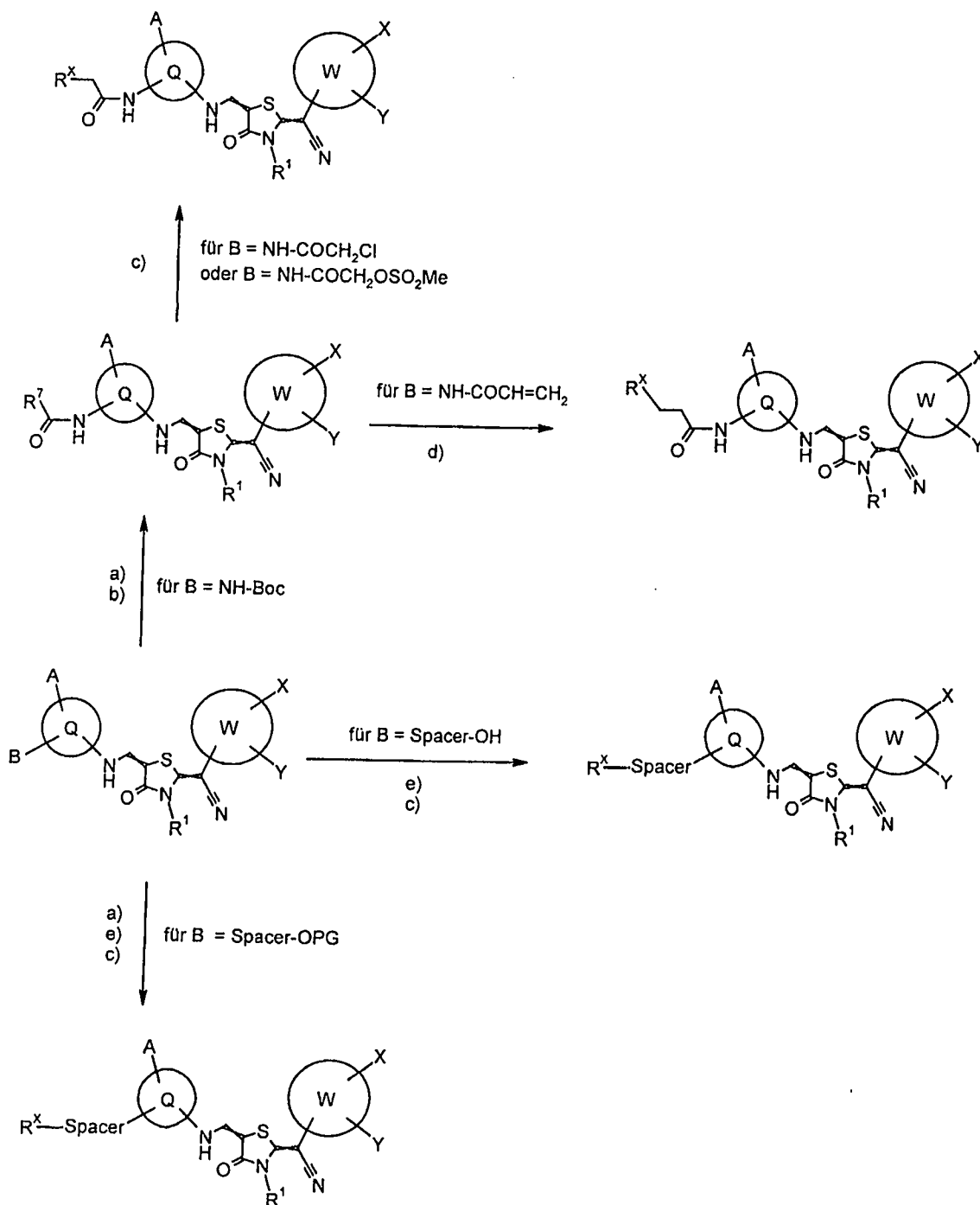
Wobei R^1 , A, B, X, Y, Q und W die in den allgemeinen Formel (I) angegebene Bedeutung haben.

R^A = Ethyl, Allyl

10 R^M, R^N, R^P und $R^R = H$ oder X oder Y

36

Syntheschema 2:



5

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

PG = Schutzgruppe

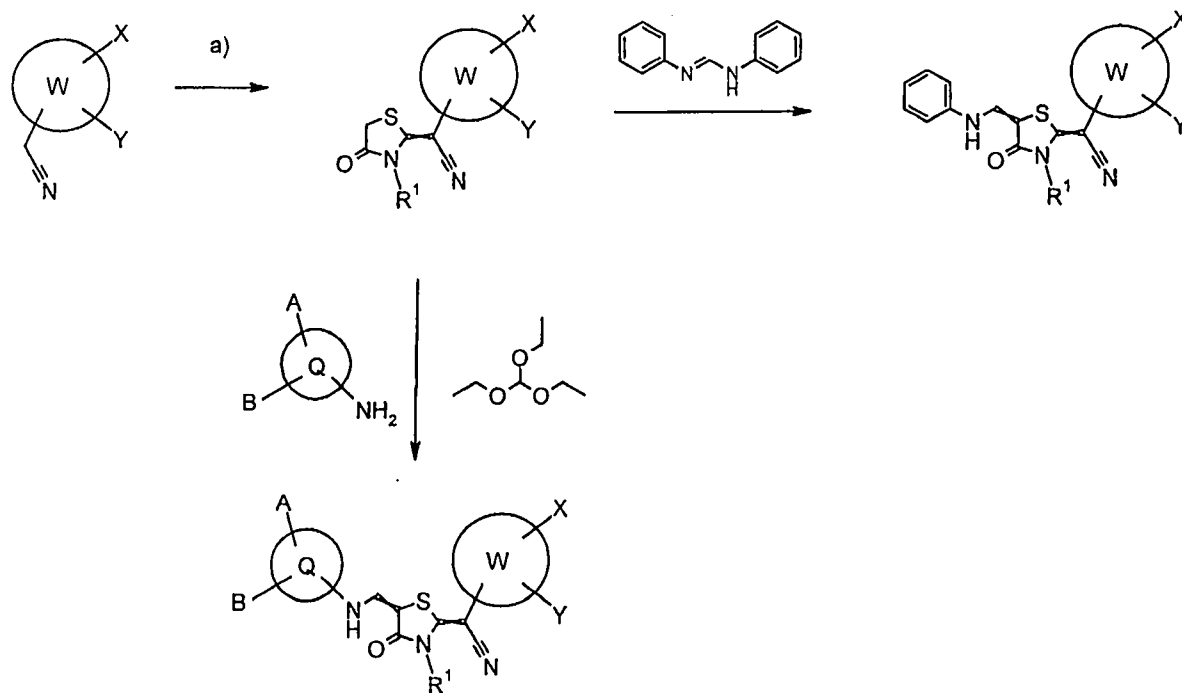
Spacer = C₁-C₆-Alkyl oder NH-(CO)-C₁-C₆-Alkyl.

37

$R^X = -NR^3R^4$ oder C_2-C_6 -Heterocycloalkyl, 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 oder mit ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen substituiertem C_1-C_6 -Alkyl, C_3-C_6 -Cycloalkyl, C_1-C_6 -Hydroxyalkyl oder mit der Gruppe $-COR^2$ oder $-NR^3R^4$ substituiert sein kann.

Wobei R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , A, B, X, Y, Q und W die in der allgemeinen Formel (I) angegebene Bedeutung haben.

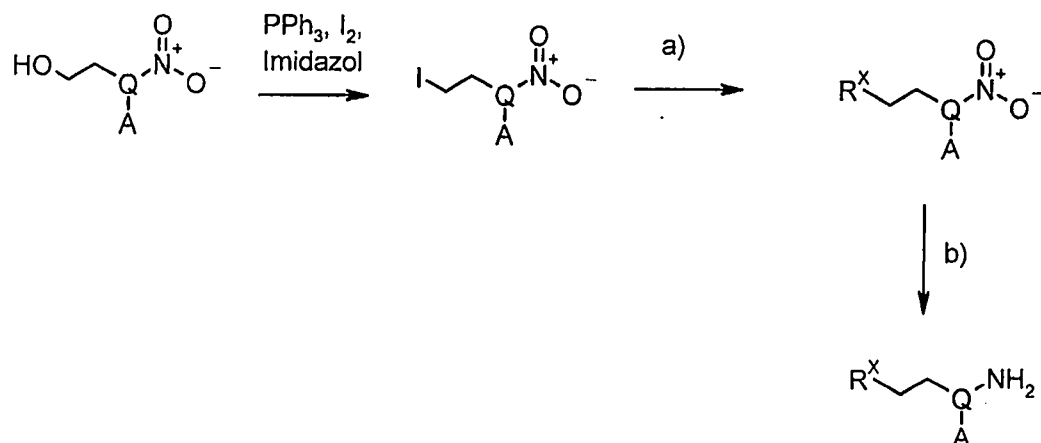
Syntheschema 3:



a) Deprotonierung und sukzessive Umsetzung mit Isothiocyanat R^1NCS und Bromacetylchlorid oder Chloracetylchlorid.

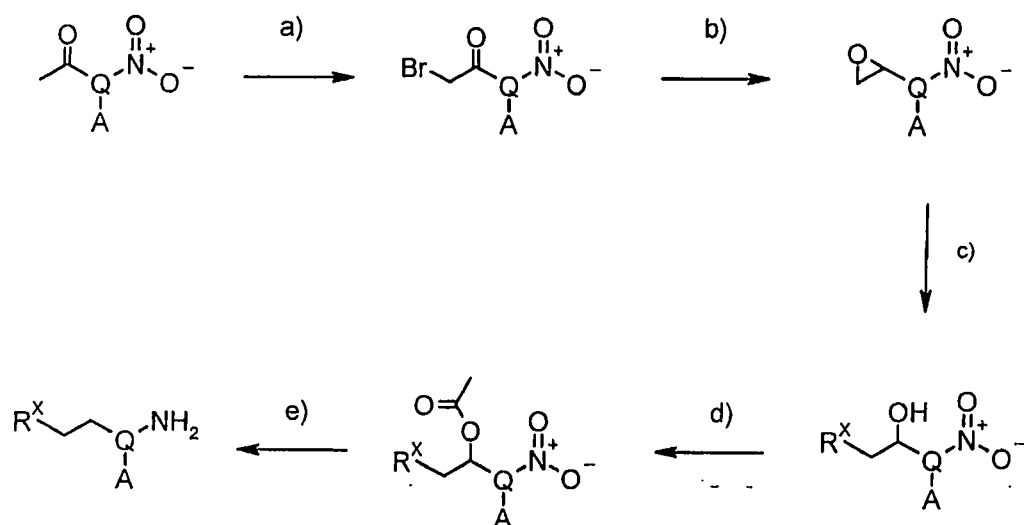
Wobei R^1 , A, B, X, Y, Q und W die in den allgemeinen Formel (I) angegebene Bedeutung haben.

38

Schema Nr 1 zur Synthese von Anilinen:

- 5 a) Substitution, b) Reduktion

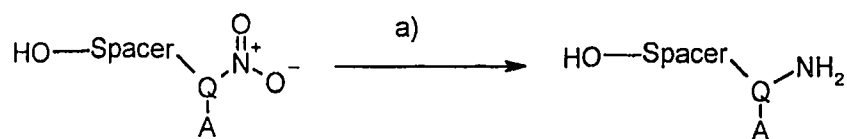
Wobei A, Q und R^x die in Syntheschema 2 angegebene Bedeutung haben.

10 Schema Nr 2 zur Synthese von Anilinen:

- a) Bromierung, b) Reduktion des Ketons, gefolgt von Cyclisierung, c) Epoxid-Öffnung mit R^x, d) Acetylierung, e) Reduktion

Wobei A, Q und R^x die in Syntheschema 2 angegebene Bedeutung haben.

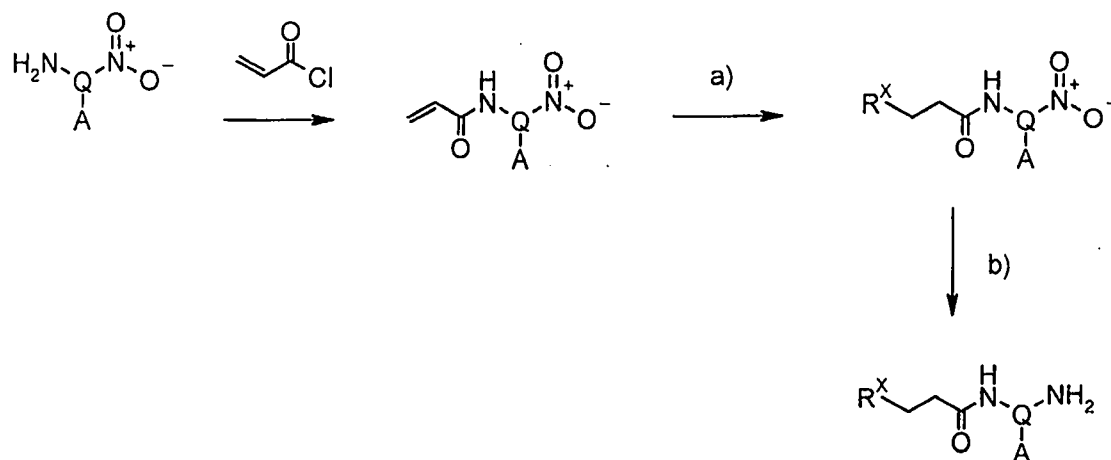
39

Schema Nr 3 zur Synthese von Anilinen:

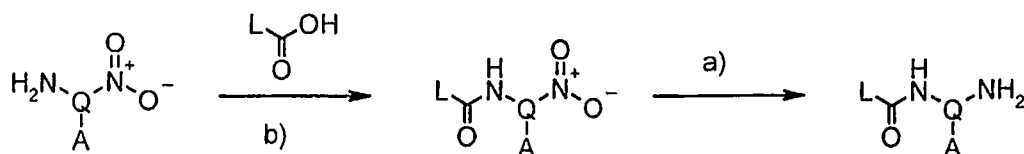
a) Reduktion

Wobei A, Q und Spacer die in Syntheschema 2 angegebene Bedeutung haben.

5

Schema Nr 4 zur Synthese von Anilinen:

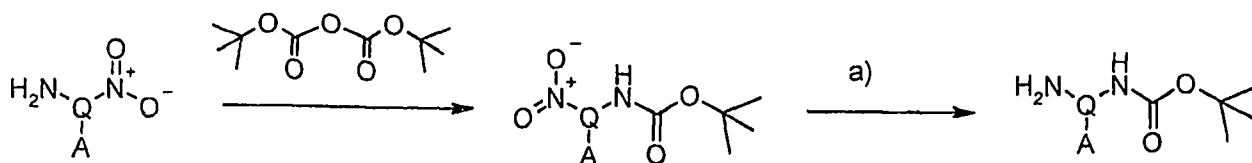
10 a) 1,4-Addition, b) Reduktion

Wobei A, Q und R^x die in Syntheschema 2 angegebene Bedeutung haben.**Schema Nr 5 zur Synthese von Anilinen:**

a) Reduktion; b) Kupplungsreagenz

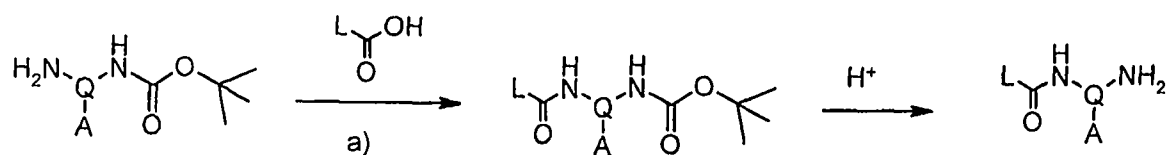
Wobei A, Q und L die in der allgemeinen Formel (I) angegebene Bedeutung haben.

20

Schema Nr 6 zur Synthese von Anilinen:

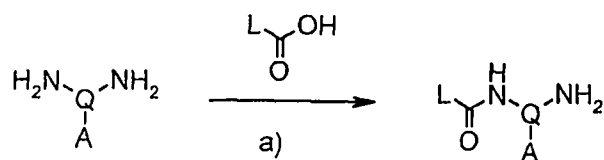
5 a) Reduktion

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

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

a) Kupplungsreagenz

15 Wobei A, Q und L die in der allgemeinen Formel (I) angegebene Bedeutung haben.

Schema Nr 8 zur Synthese von Anilinen:

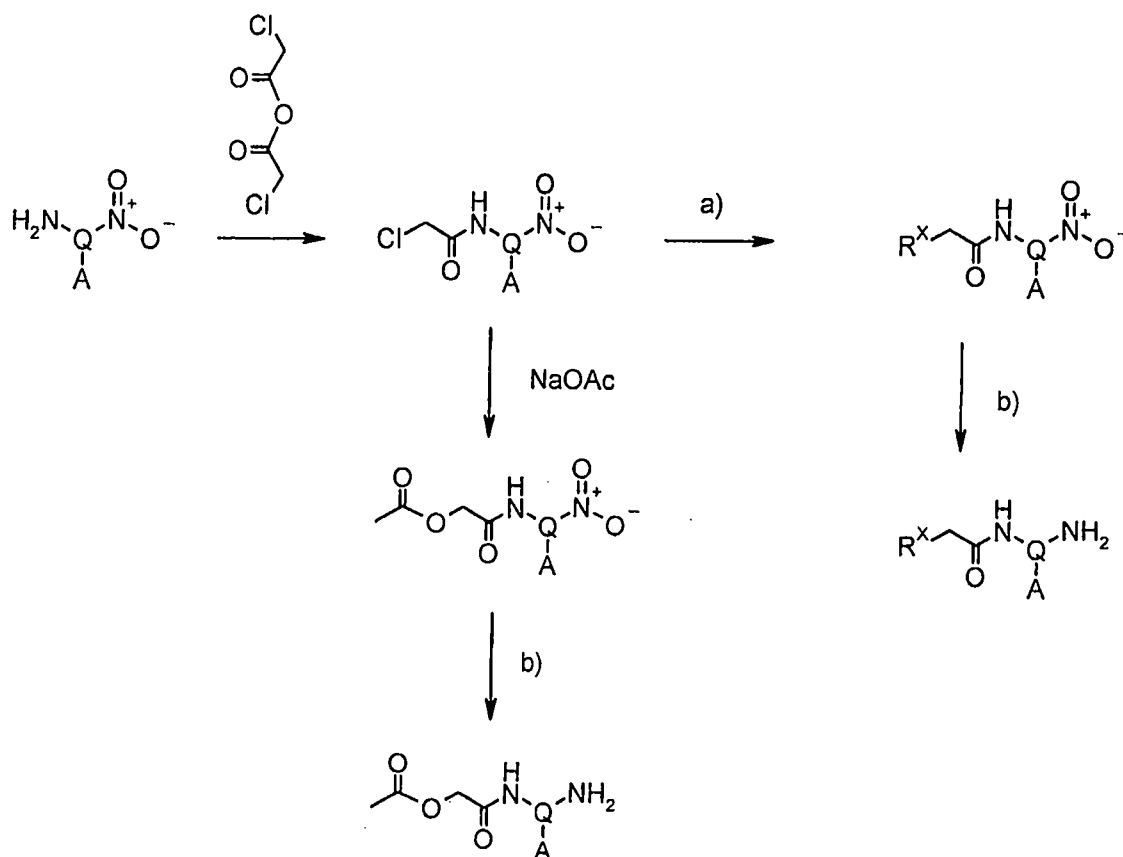
20

a) Kupplungsreagenz

Wobei A, Q und L die in der allgemeinen Formel (I) angegebene Bedeutung haben.

25

41

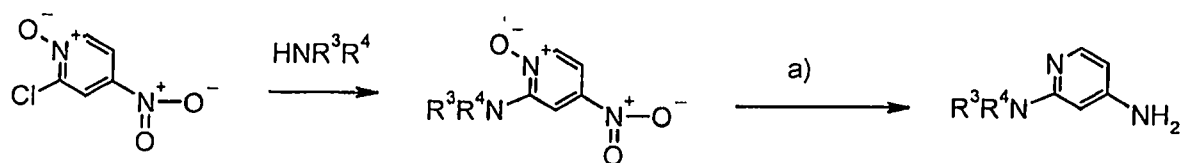
Schema Nr 9 zur Synthese von Anilinen:

a) Substitution, b) Reduktion

5 Wobei A, Q und R^X die in Syntheschema 2 angegebene Bedeutung haben.

Schema Nr 10 zur Synthese von Anilinen:

10

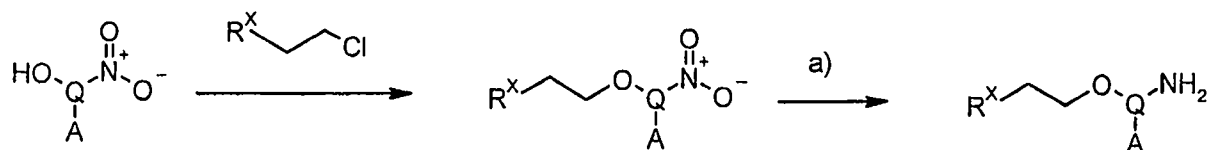


a) Reduktion

Wobei R^3 und R^4 die in der allgemeinen Formel (I) angegebene Bedeutung haben.

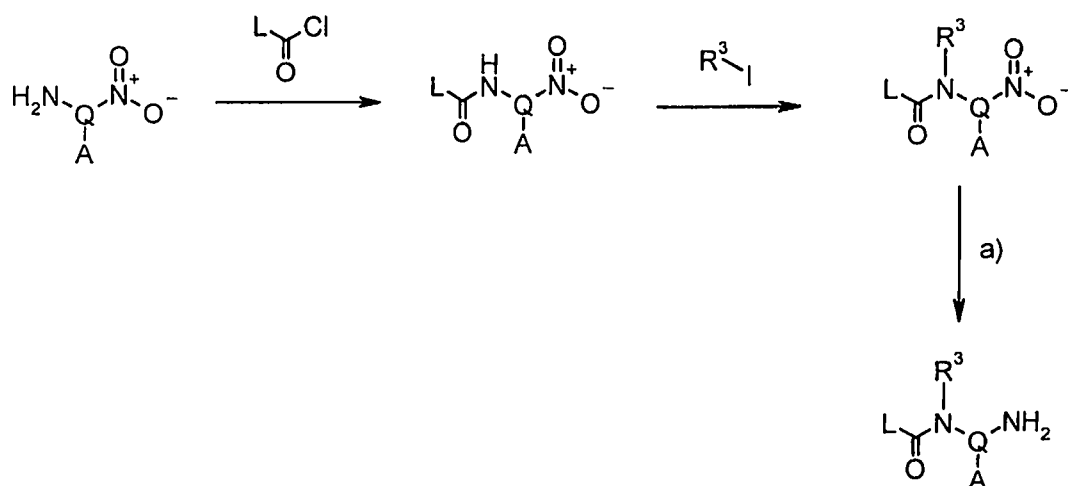
15

UR

Schema Nr 11 zur Synthese von Anilinen:

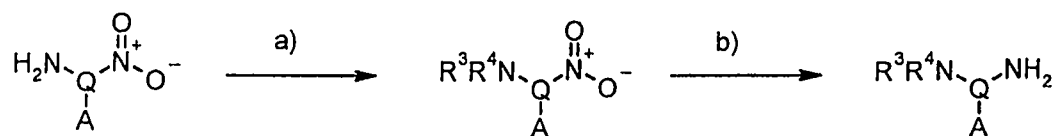
a) Reduktion

5 Wobei A, Q und R^x die in Syntheschema 2 angegebene Bedeutung haben.

Schema Nr 12 zur Synthese von Anilinen:

a) Reduktion

10 Wobei A, Q, R³ und L die in Syntheschema 2 angegebene Bedeutung haben.

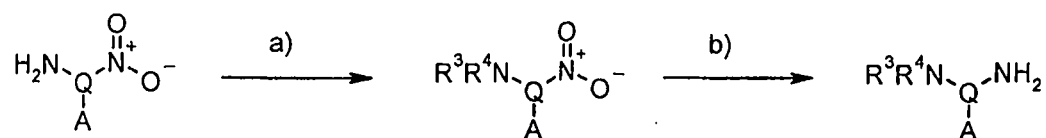
Schema Nr 13 zur Synthese von Anilinen:

a) Reduktive Aminierung; b) Reduktion

15 Wobei A, Q, R³ und R⁴ die in Syntheschema 2 angegebene Bedeutung haben.

20 Wobei R³ oder R⁴ = H.

AB

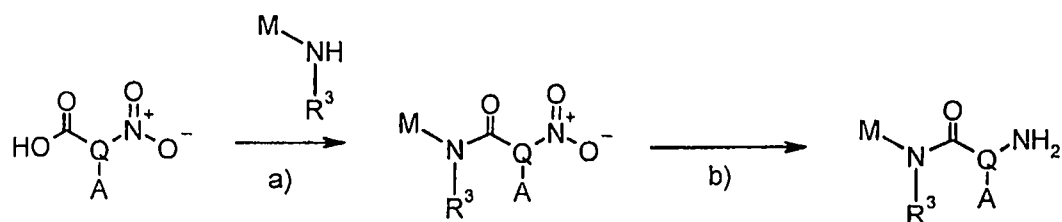
Schema Nr 14 zur Synthese von Anilinen:

a) Substitution; b) Reduktion

- 5 Wobei A, Q, R³ und R⁴ die in Syntheschema 2 angegebene Bedeutung haben.
Wobei R³ oder R⁴ = H.

Schema Nr 15 zur Synthese von Anilinen:

10



a) Kupplungsreagenz; b) Reduktion

Wobei A, Q, R³ und M die in der allgemeinen Formel (I) angegebene Bedeutung haben.

15

44

Synthese von Zwischenprodukten

Intermediat INT1

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

5



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

10 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.

15 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.

Intermediat INT2

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



20

1,88 g der unter **Intermediat INT1**) beschriebenen Verbindung werden in 10 ml Dimethylformamid gelöst, langsam mit 0,85 ml Pyrrolidin versetzt und 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird im Hochvakuum abkondensiert, der

25 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.

30 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.

45

Intermediat INT3**3-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethyl)-phenylamine**

5

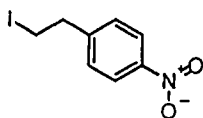
650 mg der unter **Intermediat INT2**) beschriebenen Verbindung werden in 250 ml Ethanol gelöst und mit 130 mg Palladium auf Kohle (10 %ig) versetzt. Es wird 15 Stunden unter Wasserstoffatmosphäre bei Raumtemperatur gerührt. Nach Filtration über Kieselgur und Abkondensieren des Lösungsmittels am Rotationverdampfer

10 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.

Intermediat INT4

15 **1-(2-Iodo-ethyl)-4-nitro-benzene**

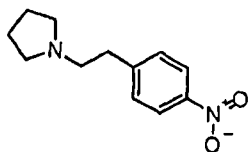


15 g 4-Nitrophenylethanol, 28,1 g Triphenylphosphin und 9,2 g Imidazol werden in 500 ml THF gelöst, portionsweise mit 27,77 g Iod versetzt und 2 Stunden bei

20 Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Ammoniumchloridlösung versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird nacheinander mit Natriumthiosulfatlösung und Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel werden 23,22 g der Titelverbindung erhalten.

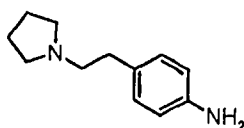
25 ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 3,30 (t, 2H); 3,54 (t, 2H); 7,57 (d, 2H); 8,18 (d, 2H) ppm.

26

Intermediat INT5**1-[2-(4-Nitro-phenyl)-ethyl]-pyrrolidine**

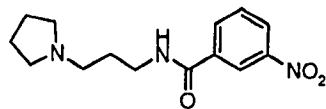
- 5 8 g der unter **Intermediat INT4**) beschriebenen Verbindung, 26,4 g Kaliumcarbonat und 3,6 ml Pyrolidin werden in 20 ml Dimethylformamid gelöst und 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird im Hochvakuum abkondensiert, der Rückstand wird in Essigsäureethylester aufgenommen und dreimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet. Nach
- 10 Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel werden 5,6 g der Titelverbindung erhalten.
- $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 1,68 (m, 4H); 2,48 (m, 4H); 2,67 (t, 2H); 2,89 (t, 2H); 7,52 (d, 2H); 8,13 (d, 2H) ppm.

15 **Intermediat INT6**

4-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethyl)-phenylamine

- 5,67 g der unter **Intermediat INT5**) beschriebenen Verbindung werden in 500 ml
- 20 Ethanol gelöst und mit 1 g Palladium auf Kohle (10 %ig) versetzt. Es wird 2 Stunden unter Wasserstoffatmosphäre bei Raumtemperatur gerührt. Nach Filtration über Kieselgur und Abkondensieren des Lösungsmittels am Rotationverdampfer werden 4,8 g der Titelverbindung erhalten.
- $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 1,67 (m, 4H); 2,31-2,60 (m, 8H); 4,81 (s, 2H); 6,48 (d, 2H);
- 25 6,84 (d, 2H) ppm.

47

Intermediat INT7**3-Nitro-N-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-benzamide**

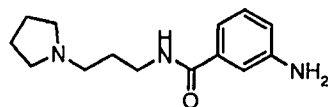
500 mg 4-Nitrobenzoesäure werden in 20 ml Dimethylformamid gelöst, mit 370 µl

- 5 Triethylamin, 342 mg N-(3-Aminopropyl)-pyrrolidin und 866 mg TBTU versetzt und 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit halb-gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Lösung wird mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, eingeeengt und nach Reinigung durch
- 10 Chromatographie an Kieselgel werden 502 mg der Titelverbindung erhalten.

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

Intermediat INT8

15 **3-Amino-N-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-benzamide**

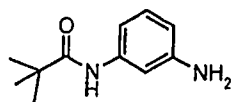


1 g der unter **Intermediat INT7**) beschriebenen Verbindung werden in 50 ml THF gelöst und mit 1g Raney Nickel versetzt. Es wird 3 Stunden unter

- Wasserstoffatmosphäre bei Raumtemperatur gerührt. Nach Filtration über Kieselgur und Abkondensieren des Lösungsmittels am Rotationverdampfer werden 810 mg der
- 20 Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (DMSO d₆): δ = 1.79 (m, 6H), 2.57 (m, 4H), 2.69 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.73 (s, 2H), 6.76 (dd, 1H), 7.02 (m, 1H), 7.17 (m, 2H), 8.52 (s, 1H) ppm.

25 **Intermediat INT9**

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

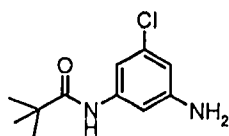
48

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, eingeeengt 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.

10 Intermediat INT10

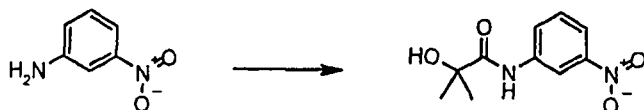
N-(3-Amino-5-chlor-phenyl)-2,2-dimethyl-propionamide



- 15 5,0 g 5-Chlor-1,3-diaminobenzol werden in 50 mL Dichlormethan und 5 mL Dimethylformamid gelöst und bei 0 °C mit 18,5 mL Diisopropylethylamin und 8,5 mL Pivalinsäureanhydrid versetzt. Es wird eine Stunde bei 0 °C und 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit halb-gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und mit einer Mischung aus
- 20 Essigsäureethylester und Hexan (1:3) extrahiert. Die organische Lösung wird mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, eingeeengt und nach Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel werden 2,5 g der Titelverbindung erhalten.
- 1H-NMR (DMSO-d₆): (DMSO-d₆): δ = 5,37 (s,b, 2H); 6,28 (s,b, 1H); 6,88 (s,b, 1H);
- 25 7,48 (s, 1H); 9,00 (s, 1H) ppm.

Intermediat INT11**1-(2-Iodo-ethyl)-3-nitro-benzene**

49



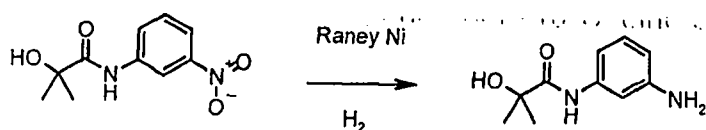
5

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

10 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

15 erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,49$ (s, 6H); 2,35 (s, 1H); 7,50 (t, 1H); 7,98 (d, 2H); 8,49 (s, 1H); 8,98 (s,b, 1H) ppm.

Intermediat INT12**20 N-(3-Amino-phenyl)-2-hydroxy-2-methyl-propionamide**

1,92 g der unter **Intermediat INT11**) beschriebenen Verbindung werden in 400 ml

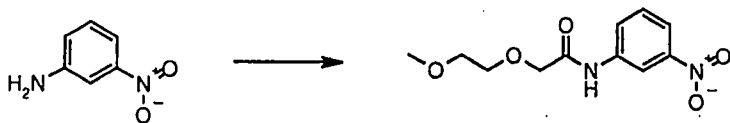
25 Ethanol gelöst und mit 50 mg Raney Nickel versetzt. Es wird 18 Stunden unter Wasserstoffatmosphäre bei Raumtemperatur gerührt. Nach Filtration über Kieselgur und Abkondensieren des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer werden 1,9 g der Titelverbindung erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,51$ (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.

30

Intermediat INT13**2-(2-Methoxy-ethoxy)-N-(3-nitro-phenyl)-acetamide**

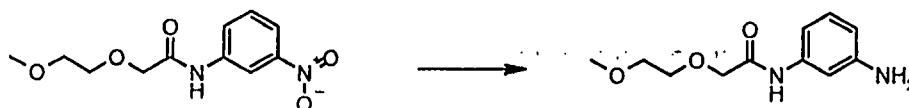
50



- 5 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
- 10 Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Lösung wird mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, eingeeengt 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.

15

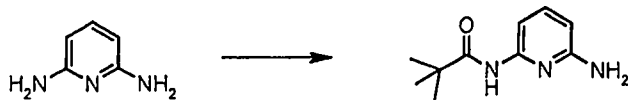
Intermediat INT14**N-(3-Amino-phenyl)-2-(2-methoxy-ethoxy)-acetamide**

- 20 7,5 g der unter **Intermediat INT13**) 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.

25 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 INT15**N-(6-Amino-pyridin-2-yl)-2,2-dimethyl-propionamide**

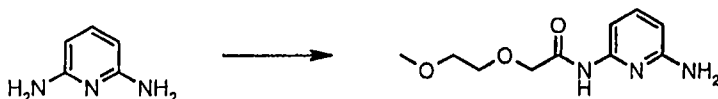
51



5

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.

Intermediat INT16**N-(6-Amino-pyridin-2-yl)-2-(2-methoxy-ethoxy)-acetamide**

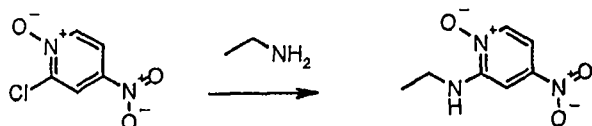
4,9 mL (2-Methoxyethoxy)-essigsäure werden in 500 ml Tetrahydrofuran gelöst. Es werden 9,7 mL Triethylamin und 5,6 mL Isobutylchloroformat bei 0°C zugegeben, und es wird 30 Minuten bei 0 °C gerührt. 3,96 g 2,6-Diaminopyridin werden zugegeben und es wird weitere 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit halb-gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Lösung wird mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, eingeeengt 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.

30

Intermediat INT17**Ethyl-(4-nitro-1-oxy-pyridin-2-yl)-amine**

52



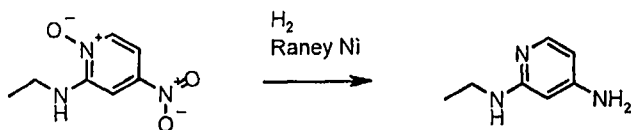
5

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.

10 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.

Intermediat INT18**4-Amino-2-ethylamino-pyridin**

15



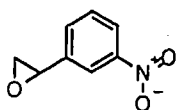
20

800 mg der unter **Intermediat INT17**) 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 Rotationsverdampfer 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.

25

Intermediat INT19**2-(3-Nitro-phenyl)-oxirane**



53

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

- 5 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.

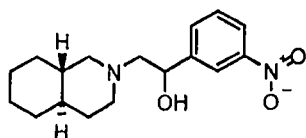
10 ^1H NMR (CDCl_3):

$\delta = 2.79$ (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.

15 Intermediat INT20

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

(Diastereomerengemisch)



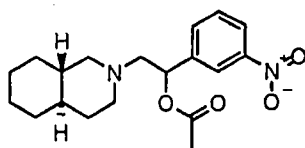
- 5.0 g der unter INT19 beschriebenen Verbindung werden in 50 mL Tetrahydrofuran
20 gelöst und mit 7.3 g trans-Decahydroisochinolin versetzt und 20 Stunden unter Rückfluß gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abdestilliert, und nach Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel werden 5.75 g der Titelverbindung erhalten.

^1H NMR (CDCl_3):

- 25 $\delta = 0.72$ - 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.

Intermediat INT21

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



SA

5,75 g der unter **INT20** 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.

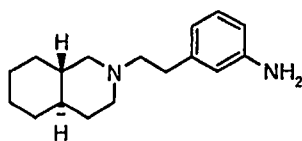
- Die Hälfte des Lösungsmittels wird am Rotationsverdampfer abdestilliert, es werden 100 mL halbgesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung zugegeben und es wird dreimal mit je 150 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Nach Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel werden und anschließendes Umkristallisieren werden 4.07 g der
- Titelverbindung erhalten.

¹H NMR (CDCl₃; 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 INT22

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



4.07 g der unter **INT21**) 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 und Abkondensieren des Lösungsmittels am Rotationverdampfer werden 2.57 g der Titelverbindung erhalten.

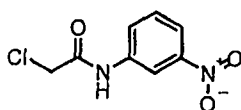
5 ^1H NMR (CDCl_3):

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.

10

Intermediat INT23

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



15

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, eingeeengt und nach Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel werden 20,0 g der Titelverbindung erhalten.

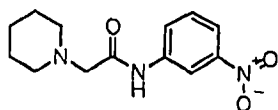
20

^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ = 4,31 (s, 2H); 7,64 (t, 1H); 7,89-8,00 (m, 2H); 8,61 (s, 1H); 10,79 (b, 1H) ppm.

25

Intermediat INT24

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



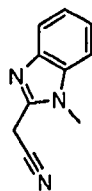
30

2,14 g der unter **Intermediat INT23**) 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, eingeeengt und nach Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel werden 1,97 g der Titelverbindung erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (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.

Intermediat INT25

(1-Methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-acetonitrile

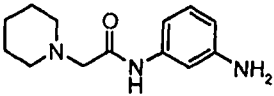


Zu einer Lösung von (1H-Benzimidazol-2-yl)-acetonitrile (3,13 g, 19,91 mmol) und Kaliumcarbonat (2,75 g, 19,91 mmol) in 20 mL Dimethylformamid wird Methyljodid (1,24 mL, 19,19 mmol) hinzugegeben. Es wird 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und weiteres Kaliumcarbonat (2,8 g, 20,27 mmol) und weiteres Methyljodid (1,3 mL, 20,12 mmol) werden zugegeben. Es wird weitere 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, Wasser und Methanol werden zugegeben und die Lösungsmittel werden im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird mit 200 mL Wasser versetzt und dreimal nacheinander mit je 200 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, eingeeengt und nach Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel werden 502 mg der Titelverbindung erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 3,75 (s, 3H); 4,52 (s, 2H); 7,23 (m, 2H); 7,54 (d, 1H); 7,62 (d, 1H) ppm.

Die nachfolgenden Verbindungen werden analog der oben beschriebenen Verfahren hergestellt.

Tabelle 1: Anilin-Intermediate

Inter- mediat Nr.	Struktur und Name	¹ H-NMR	Mol. Gewicht / / MS (ESI) [M+1] ⁺	Edukt / Syn- these analog
INT26	 N-(3-Amino-phenyl)-2-piperidin- 1-yl-acetamide	(DMSO-d6): δ = 1,45 (m, 2H); 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.		INT20 / INT3

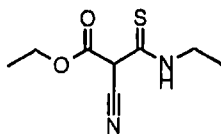
Synthese weiterer Zwischenprodukte

58

Intermediat INTT1)

Cyano-ethylthiocarbamoyl-essigsäureethylester

5



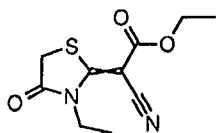
Zu einer Mischung aus 5 g Cyanessigsäureethylester und 5 ml Triethylamin werden bei 25°C 4,25 ml Ethylisothiocyanat addiert. Anschließend läßt man 6 Stunden bei 50°C nachrühren. Danach wird das Reaktionsgemisch im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird in Ethanol aufgenommen und auf 150 ml eiskalte 1 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.

15

Intermediat INTT2)

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



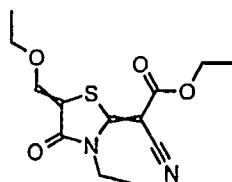
7,82 g der unter **Intermediat INTT1)** beschriebenen Verbindung werden in 100 ml Tetrahydrofuran gelöst. Man addiert langsam eine Lösung von 3,9 ml Bromacetylchlorid und läßt 8 Stunden bei 25°C nachrühren. Dann wird das Reaktionsgemisch auf gesättigte wäßrige Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen. Man läßt 1 Stunde nachrühren und extrahiert anschließend mit Ethylacetat. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. 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.

30

Intermediat INTT3)

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

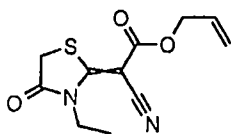


- 5 Eine Mischung aus 1,54 g der unter **Intermediat INTT2)** beschriebenen Substanz, 2,5 ml Triethylorthoformiat und 3,5 ml Essigsäureanhydrid werden 8 Stunden unter Rückfluß gekocht. Anschließend wird das Reaktionsgemisch auf Eiswasser gegossen. Man läßt 3 Stunden nachrühren und filtriert dann den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

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 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



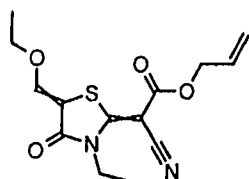
- 15 Zu einer Suspension von 12,8 g Natriumhydrid (60 %ig) in 200 ml Dimethylformamid wird bei 0°C eine Lösung von 37,6 mL Cyanessigsäureallylester in 60 ml Dimethylformamid addiert. Man rührt 10 Minuten bei 0°C nach und addiert dann eine Lösung von 28,0 mL Ethylisothiocyanat in 60 ml Dimethylformamid. Anschließend
- 20 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
- 25 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.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,23 (3H); 4,11 (2H); 4,71 (2H); 5,25 (1H); 5,37 (1H); 5,90-6,04 (1H) ppm.

60

Intermediat INTT5)

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

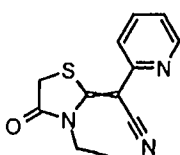


Analog zu **Intermediat INTT3)** werden aus 12,8 g der unter **Intermediat INTT4)** beschriebenen Verbindung, 20,9 ml Triethylorthoformiat und 29,4 ml Essigsäureanhydrid 14,8 g Produkt erhalten.

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)

[3-Ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-pyridin-2-yl-acetonitrile



Zu 10 mL Dimethylformamid wird bei 0°C und unter Stickstoff-Schutzgasatmosphäre Natriumhydrid (60%ig in Öl; 0,73 g, 18,25 mmol) gegeben. 2-Pyridylacetonitrile (2 mL, 17,93 mmol), gelöst in 30 mL Dimethylformamid wird innerhalb von fünf Minuten tropfenweise zugegeben. Es wird 10 Minuten gerührt, und anschließend wird eine Lösung von Ethylisothiocyanat (1,6 mL, 18,36 mmol) in 10 mL Dimethylformamid innerhalb von 5 Minuten tropfenweise zugegeben. Die Lösung wird zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt, erneut auf 0°C abgekühlt, und anschließend wird eine Lösung von Bromacetylchlorid (2,3 mL, 27,59 mmol) in 10 mL Dimethylformamid tropfenweise zugegeben. Es wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, die Reaktionsmischung wird auf 300 mL kalte, gesättigte

Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen und dreimal nacheinander mit je 300 mL Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 900 mL gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, eingeeengt und nach Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel werden 1,83 g der

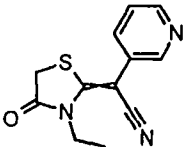
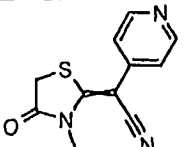
5 Titelverbindung erhalten.

^1H NMR (DMSO- d_6 , Hauptisomer): δ = 1,28 (t, 3H); 3,84 (s, 2H); 4,22 (q, 2H); 7,27 (dd, 1H); 7,61 (d, 1H); 7,90 (t, 1H); 8,58 (d, 1H) ppm.

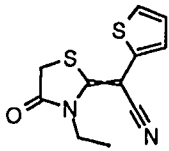
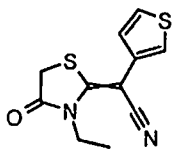
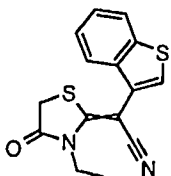
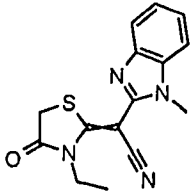
10

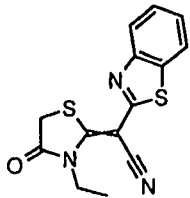
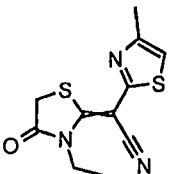
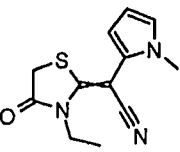
Die nachfolgenden Verbindungen werden analog der oben beschriebenen Verfahren hergestellt.

15 Tabelle 2: Intermediate

Bei- spiel Nr.	Struktur und Name	^1H -NMR	Mol. Gewicht / MS (ESI) [M+1] $^+$	Edukt / Syn- these analog
INTT7	 [3-Ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-pyridin-3-yl-acetonitrile	(DMSO- d_6 , Hauptisomer): δ = 1,28 (t, 3H); 3,97 (s, 2H); 4,09 (q, 2H); 7,50 (dd, 1H); 7,86 (d, 1H); 8,59 (dd, 1H); 8,62 (d, 1H) ppm.	MW: 245,30 MS (ES+) [M+1] $^+$: 246	Comme rcial / INTT6
INTT8	 [3-Ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-pyridin-3-yl-acetonitrile	(DMSO- d_6 , Hauptisomer): δ = 1,28 (t, 3H); 4,02 (s, 2H);	MW: 245,30 MS	Comme rcial / INTT6

62

	[3-Ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-pyridin-4-yl-acetonitrile	4,11 (q, 2H); 7,49 (d, 2H); 8,66 (d, 2H) ppm.	(ES+) [M+1] ⁺ : 246	
INTT9	 [3-Ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-thiophen-2-yl-acetonitrile	(DMSO-d ₆ , Hauptisomer): δ = 1,26 (t, 3H); 4,00 (s, 2H); 4,09 (q, 2H); 7,13 (t, 1H); 7,21 (d, 1H); 7,69 (d, 1H) ppm.	MW: 250,34 MS (ES+) [M+1] ⁺ : 251	Comme rcial / INTT6
INTT10	 [3-Ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-thiophen-3-yl-acetonitrile	(DMSO-d ₆ , Hauptisomer): δ = 1,26 (t, 3H); 3,97 (s, 2H); 4,09 (q, 2H); 7,19 (t, 1H); 7,68 (d, 2H) ppm.	MW: 250,34 MS (ES+) [M+1] ⁺ : 251	Comme rcial / INTT6
INTT11	 Benzo[b]thiophen-3-yl-[3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetonitrile		MW: 300,40 MS (ES+) [M+1] ⁺ : 301	Comme rcial / INTT6
INTT12	 [3-Ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-(1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-acetonitrile		MW: 298,37 MS (ES+) [M+1] ⁺ : 299	INT25 / INTT6

INTT13	 Benzothiazol-2-yl-[3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetonitrile	(DMSO-d ₆ , Hauptisomer): δ = 1,29 (t, 3H); 4,04 (s, 2H); 4,19 (q, 2H); 7,42 (t, 1H); 7,52 (t, 1H); 7,91 (d, 1H); 8,11 (d, 1H) ppm.		Comme rcial / INTT6
INTT14	 3-Ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-(4-methyl-thiazol-2-yl)-acetonitrile	(DMSO-d ₆ , Hauptisomer): δ = 1,28 (t, 3H); 2,37 (s, 3H); 3,96 (s, 2H); 4,13 (q, 2H); 7,24 (s, 1H) ppm.		Comme rcial / INTT6
INTT15	 [3-Ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-(1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-acetonitrile		MW: 247,32 MS (ES+) [M+1] ⁺ : 248	Comme rcial / INTT6

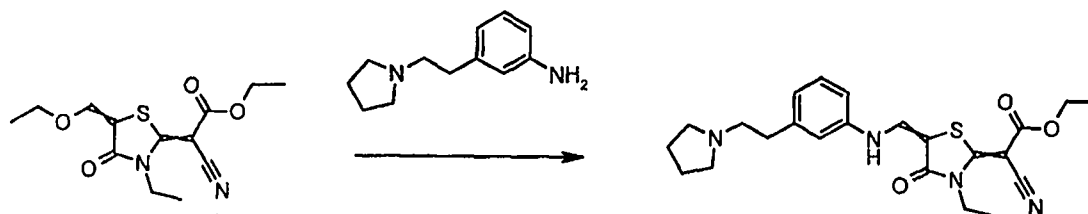
63

64

Synthese weiterer Zwischenprodukte

Intermediat INTE1

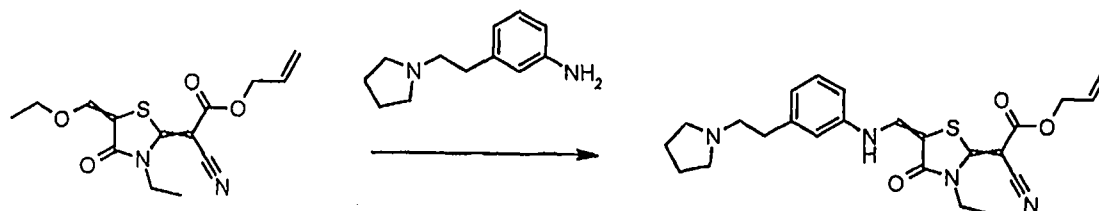
- 5 **Cyano-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-[3-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid ethyl ester**



- 10 740 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
- 15 abhängiges 5-(E/Z)-Isomerengemisch erhalten.
- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Hauptisomer): $\delta = 1,38$ (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.

20 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



- 25 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

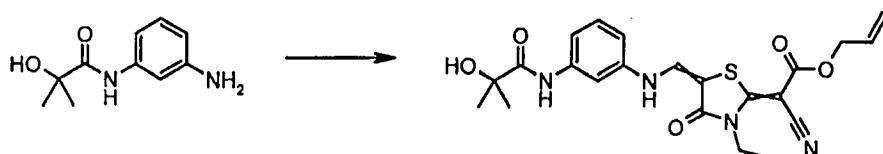
wird am Rotationsverdampfer abkondensiert. Nach Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel werden 2,2 g der Titelverbindung als pH abhängiges 5-(E/Z)-Isomerengemisch erhalten.

65

¹H-NMR (DMSO-d₆, über K₂CO₃ 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



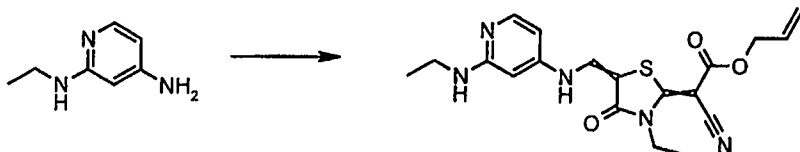
1,26 g der unter Intermediat **INT12**) beschriebenen Verbindung werden in 400 ml Ethanol gelöst. Es werden 2,0 g der unter Intermediat **INTT5**) beschriebenen Verbindung zugegeben und 6 Stunden unter Rückfluß gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsmischung filtriert und der erhaltene Feststoff 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 eingeeengt. 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.

66

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



5

0,94 g der unter Intermediat **INT18**) 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

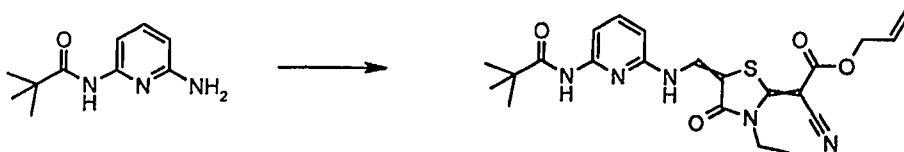
10 Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel 1,48 g der Titelverbindung als pH abhängiges 5-(E/Z)-Isomerengemisch.

¹H-NMR (DMSO-d₆, über K₂CO₃ 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);

15 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



20

1,35 g der unter Intermediat **INT15**) 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

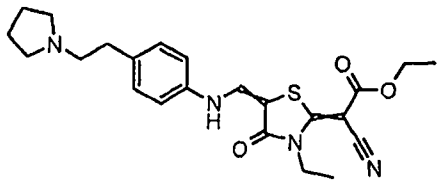
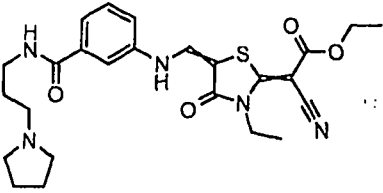
25 umkristallisiert. Man erhält 2,47 g der Titelverbindung als pH abhängiges 5-(E/Z)-Isomerengemisch.

¹H-NMR (DMSO-d₆, über K₂CO₃ 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.

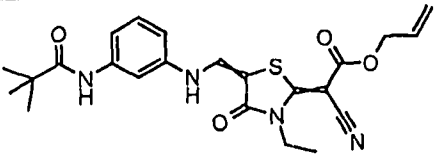
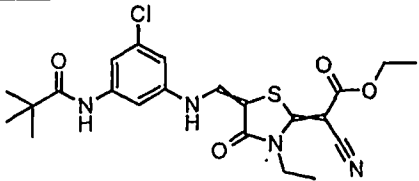
67

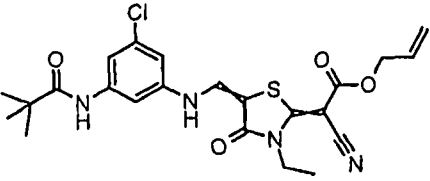
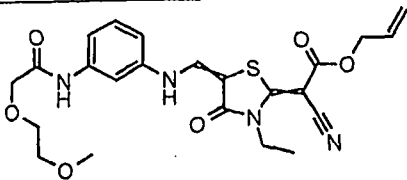
Die nachfolgenden Verbindungen werden analog der oben beschriebenen Verfahren hergestellt.

Tabelle 3: Ester -Intermediate

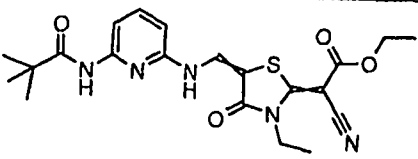
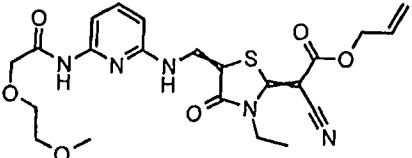
Bei- spiel Nr.	Struktur und Name	¹ H-NMR	Mol. Gewicht / MS (ESI) [M+1] ⁺	Edukt / Syn- these analog
INTE6	 Cyano-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid ethyl ester	¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , über K ₂ CO ₃ gelagert, Hauptisomer): δ = 1,16-1,33 (m, 6H); 1,59-1,75 (m, 4H); 2,38-2,50 (m, 4H); 2,59 (t, 2H); 2,69 (t, 2H); 4,13-4,31 (m, 4H); 7,10-7,29 (m, 4H); 8,19 (s, 1H); 10,53 (s, 1H) ppm.	MW: 440.57 MS (ESI) [M+1] ⁺ : 441	INTT3 / INTE1
INTE7	 Cyano-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-[3-(3-pyrrolidin-1-yl-propylcarbamoyl)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-	¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , über K ₂ CO ₃ gelagert, Hauptisomer): δ = 1,15-1,32 (m, 6H); 1,61-1,75 (m, 6H); 2,38-2,49 (m, 6H);	MW: 497.62 MS (ESI) [M+1] ⁺ : 498	INTT3 / INTE1

60

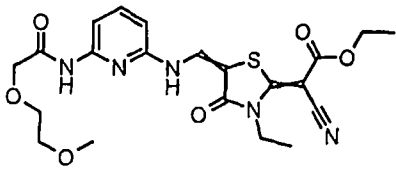
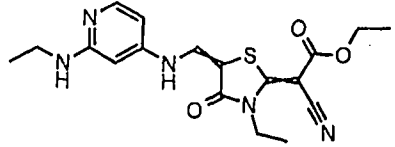
	thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid ethyl ester	3,18-3,33 (m, 2H); 4,18 (q, 2H); 4,23 (q, 2H); 7,29 (d, 1H); 7,38 (t, 1H); 7,48 (d, 1H); 7,61 (s, 1H); 8,36 (s, 1H); 8,58 (t, 1H); 10,61 (s, 1H) ppm.		
INTE8	 Cyano-[5-[1-[3-(2,2-dimethylpropionylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid allyl ester	(DMSO-d6, über K₂CO₃ gelagert, Hauptisomer): δ = 1,19-1,32 (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
INTE9	 [5-[1-[3-Chloro-5-(2,2-dimethylpropionylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid ethyl ester	(DMSO-d6, über K₂CO₃ gelagert, Hauptisomer): δ = 1,17-1,30 (m, 15H); 4,16-4,30 (m, 4H);	476.98 / 477	INTT3 / INTE1

	meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-cyano-acetic acid ethyl ester	7,01 (s, 1H); 7,51 (s, 1H); 7,63 (s, 1H); 8,15 (s, 1H); 9,33 (s, 1H); 10,60 (s, 1H) ppm.		
INTE10	 [5-[1-[3-Chloro-5-(2,2-dimethylpropionylamino)-phenylamino]-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 = 1,17-1,31 (m, 12H); 4,26 (q, 2H); 4,72 (d, 1H); 5,26 (d, 1H); 5,38 (d, 1H); 5,91-6,08 (m, 1H); 7,06 (s, 1H); 7,52 (s, 1H); 7,70 (s, 1H); 8,13 (s, 1H); 9,38 (s, 1H); 10,61 (s, 1H) ppm.	488.99 / 489	INTT5 / INTE2
INTE11	 Cyano-[3-ethyl-5-[1-[3-(2-methoxy-ethoxy)-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 = 1,25 (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);	486.55 / 487	INTT5 / INTE2

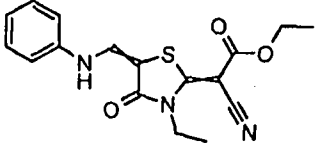
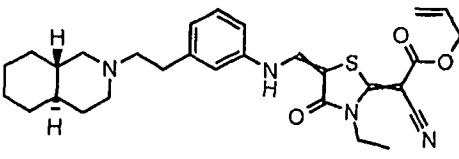
69

		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.		
INTE12	 Cyano-[5-[1-[6-(2,2-dimethylpropionylamino)-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 ₂ CO 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
INTE13	 Cyano-[3-ethyl-5-[1-[6-[2-(2-methoxy-ethoxy)-acetylamin]-pyridin-2-ylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid allyl ester	(DMSO-d6, über K ₂ CO 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);	487.53 / 488	INTT5 / INTE2

71

		6,80 (d, 1H); 7,70-7,83 (m, 2H); 8,80 (s, 1H); 9,97 (s, 1H); 11,01 (s, 1H) ppm.		
INTE14	 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 K₂CO₃ 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
INTE15	 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 K₂CO₃ 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);	387.46 / 388	INTT3 / INTE1

72

		10,46 (s, 1H) ppm.		
INTE16	 Cyano-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-phenylamino-meth-(E)-ylidene]-thiazolidin-(2Z)-ylidene]-acetic acid ethyl ester	(DMSO-d₆, über K₂CO₃ gelagert, Hauptisomer): δ = 1,18-1,31 (m, 6H); 4,15-4,31 (m, 4H); 7,10 (m, 1H); 7,28-7,41 (m, 4H); 8,20 (d, 1H); 10,52 (d, 1H) ppm.	343.41 / 344	INTT3 / INTE1
INTE17	 Cyano-[3-ethyl-5-[1-{3-[(4aR,8aS)-2-(decahydro-isoquinolin-2-yl)-ethyl]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid allyl ester	(DMSO-d₆, über K₂CO₃ gelagert, Hauptisomer): δ = 0.72-1.28 (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); 7.08 (d, 1H); 7.15-7.26 (m, 2H); 8.19 (s, 1H); 10.49 (s,b, 1H) ppm.		INTT5 / INTE2

B

Synthese weiterer Zwischenprodukte

5

Intermediat INTA1

Herstellungsvariante 1

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



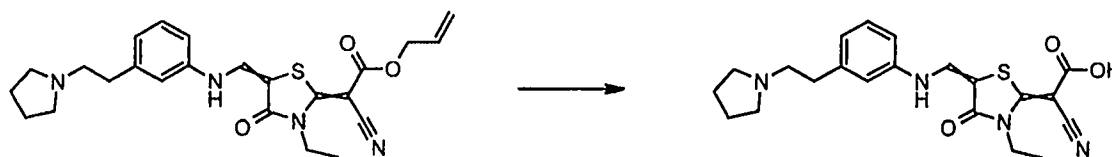
10

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.

15

MW: 412.51; MS (ESI) [M+1]⁺: 413

20 Herstellungsvariante 2



300 mg der unter Intermediat **INTE2**) beschriebenen Verbindung, 80 mg Pd(PPh₃)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.

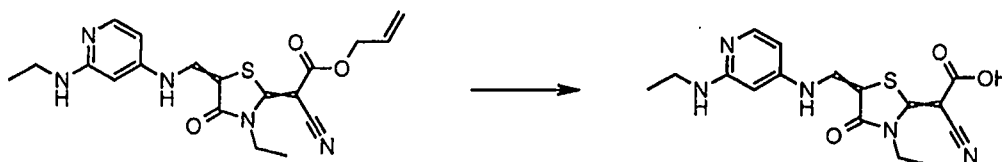
25

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 K₂CO₃ 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.

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



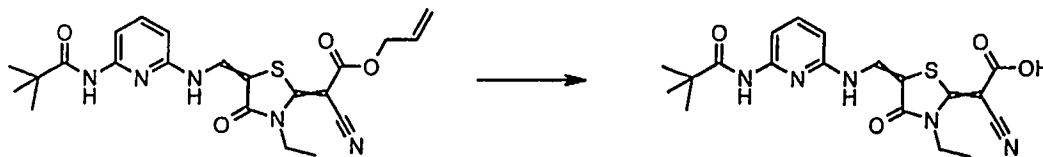
1,2 g der unter Intermediat **INTE4**) beschriebenen Verbindung, 350 mg Pd(PPh₃)₄ und 2,6 ml Morpholin werden in 60 mL Tetrahydrofuran gelöst und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 40 mL Hexan wird der erhaltene Feststoff abfiltriert, im Vakuum getrocknet und in 20 mL Dimethylformamid 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 K₂CO₃ 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



5

2,2 g der unter Intermediat **INTE5**) beschriebenen Verbindung, 560 mg $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 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

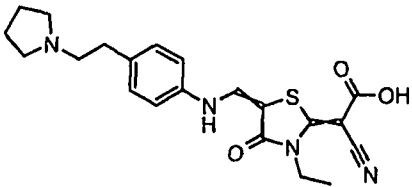
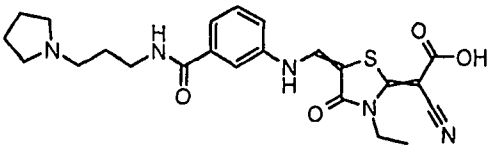
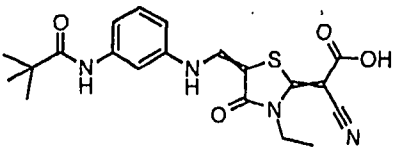
10 Lösung wird zu einer Suspension von 9,6 g PL-MIA Resin der Firma Polymer Laboratories GmbH in 50 mL Dimethylformamid gegeben und 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird filtriert und das Lösungsmittel wird im Hochvakuum abkondensiert. Es werden 2,1 g der Titelverbindung als Rohprodukt erhalten.

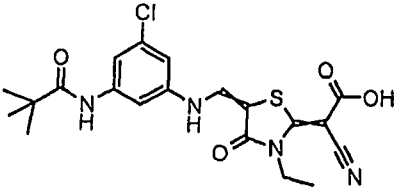
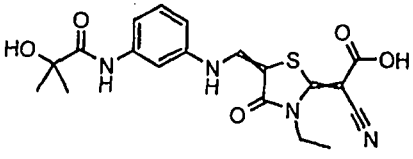
15 MW: 415.47; MS (ESI) $[\text{M}+1]^+$: 416

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 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.

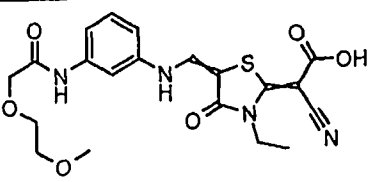
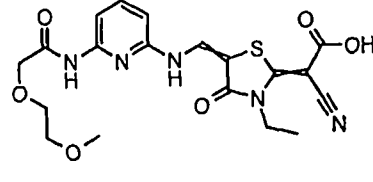
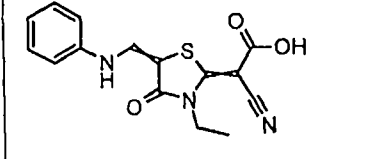
Die nachfolgenden Verbindungen werden analog der oben beschriebenen Verfahren hergestellt.

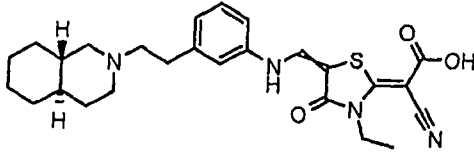
Tabelle 4: Säure-Intermediate

Bei- spiel Nr.	Struktur und Name	¹ H-NMR	Mol. Gewicht / MS (ESI) [M+1] ⁺	Edukt / Syn- these analog
INTA4	 Cyano-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid		MW: 412.51 MS (ESI) [M+1] ⁺ : 413	INTE6 / INTA1
INTA5	 Cyano-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-[3-(3-pyrrolidin-1-yl-propylcarbamoyl)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid		MW: 469.56 MS (ESI) [M+1] ⁺ : 470	INTE7 / INTA1
INTA6			MW: 414.49 MS	INTE8 / INTA3

	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		(ESI) [M+1] ⁺ : 415	
INTA7	 [5-[1-[3-Chloro-5-(2,2-dimethyl-propionylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-cyano-acetic acid		MW: 448.93 MS (ESI) [M+1] ⁺ : 449	INTE1 0 / INTA3
INTA8	 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	(DMSO-d6, über K ₂ CO ₃ gelagert, Hauptisomer): δ = 1,20 (t, 3H); 1,36 (s, 6H); 4,18 (q, 2H); 5,88 (s, 1H); 6,90 (d, 1H); 7,20 (t, 1H); 7,38 (d, 1H); 7,75 (s, 1H); 7,81 (d, 1H); 9,67 (s, 1H); 9,89 (d, 1H) ppm.	MW: 416.45 MS (ESI) [M+1] ⁺ : 417	INTE3 / INTA3

78

INTA9	 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 K₂CO₃ 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	INTE1 1 / INTA3
INTA10	 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 K₂CO₃ 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	INTE1 3 / INTA3
INTA11			315.35 / 316	INTE1 6/ INTA1

INTA12	 Cyano-[3-ethyl-5-({3-[(4aR,8aS)-2-(decahydro-isoquinolin-2-yl)-ethyl]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetic acid		480.63 / 481	INTE1 7 / INTA3
--------	--	--	--------------------	--------------------------

80

Synthese weiterer Zwischenprodukte

Intermediat INTB1

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



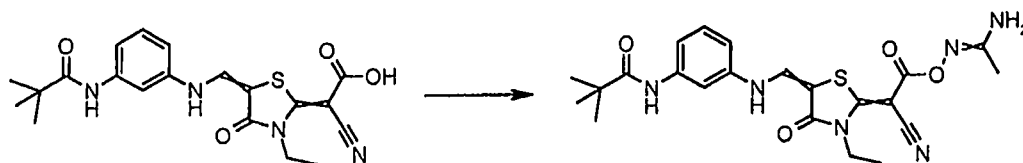
170 mg des unter Intermediat **INTA1**) beschriebenen Rohproduktes (ca. 0.42 mmol) werden in 10 ml Dimethylformamid gelöst, mit 248 mg Natriumhydrogencarbonat, 62 μ L 2-Amino-2-methyl-propan-1-ol, und 200 mg TBTU versetzt und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit halb-gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Lösung wird mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, eingeeengt und nach Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel werden 61 mg der Titelverbindung als pH abhängiges 5-(E/Z)-Isomerengemisch erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 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.

81

Intermediat INTB2

N-[3-[[[2-[(E oder Z)-2-[(1-Aminoethylidene)amino]oxy]-1-cyano-2-oxoethylidene]-3-ethyl-4-oxothiazolidin-5-(E/Z)-ylidene]methyl]amino]phenyl]-2,2-dimethylpropanamide



5

1,39 g des unter Intermediat **INTA6**) beschriebenen Rohproduktes (ca. 1.0 mmol) werden in 12 ml Dichlormethan und 12 ml Dioxan gelöst, mit 0,94 ml

Diisopropylethylamin, 103 mg Acetamidoxim, und 622 mg PyBOP versetzt und 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit halb-

10 gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der erhaltene Feststoff wird aus Ethanol umkristallisiert. Man erhält 354 mg der

1H-NMR (DMSO-d₆, über K₂CO₃ gelagert, Hauptisomer): δ = 1,24 (s, 9H); 1,27 (t, 3H); 1,81 (s, 3H); 4,26 (q, 2H); 5,30-6,90 (b, 2H); 6,98 (d, 1H); 7,27 (t, 1H); 7,38 (d, 1H); 7,75 (s, 1H); 8,12 (s, 1H); 9,27 (s, 1H); 10,65 (s, 1H) ppm.

15

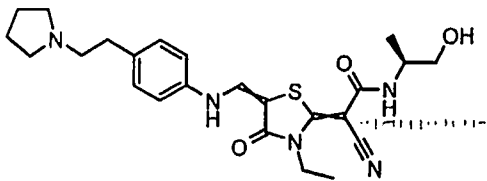
Die nachfolgenden Verbindungen werden analog der oben beschriebenen Verfahren hergestellt.

20

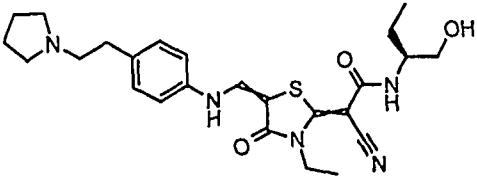
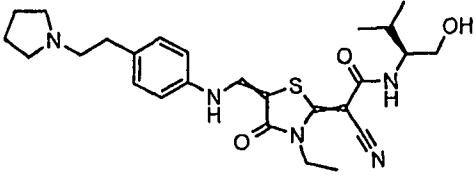
Tabelle 5:

Bei- spiel Nr.	Struktur und Name	¹ H-NMR	Mol. Gewicht / MS (ESI) [M+1] ⁺	Edukt / Syn- these analog
INTB3		(DMSO-d ₆ , über K ₂ CO ₃ gelagert, Hauptisomer): δ =	483.63 / 484	INTA4 / INTB1

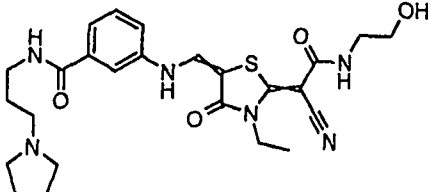
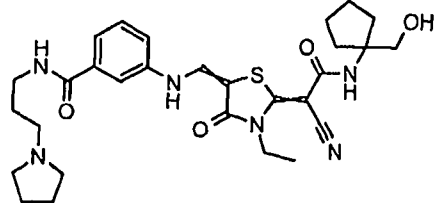
82

	2-Cyano-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-(2-hydroxy-1,1-dimethyl-ethyl)-acetamide	1,22 (t, 3H); 1,29 (s, 6H); 1,68 (m, 4H); 2,45 (m, 4H); 2,58 (m, 2H); 2,69 (m, 2H); 3,38 (d, 2H); 4,20 (q, 2H); 5,20 (t, 1H); 6,66 (s, 1H); 7,15-7,25 (m, 4H); 8,08 (s, 1H); 10,25 (s, 1H) ppm.		
INTB4	 2-Cyano-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-((S)-2-hydroxy-1-methyl-ethyl)-acetamide	(DMSO-d ₆ , über K ₂ CO ₃ gelagert, Hauptisomer): δ = 1,11 (d, 3H); 1,25 (t, 3H); 1,68 (m, 4H); 2,47 (m, 4H); 2,59 (m, 2H); 2,70 (m, 2H); 3,41 (m, 1H); 3,91 (m, 1H); 4,21 (q, 2H); 4,83 (t, 1H); 7,03 (d, 1H); 7,13-7,24 (m, 4H); 8,08 (s, 1H); 10,28 (s, 1H) ppm.	469.61 / 470	INTA4 / INTB1

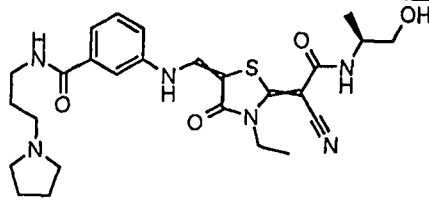
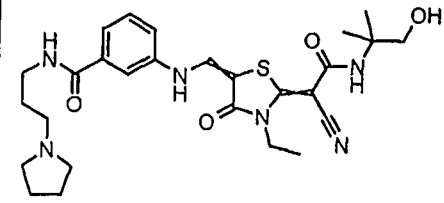
93

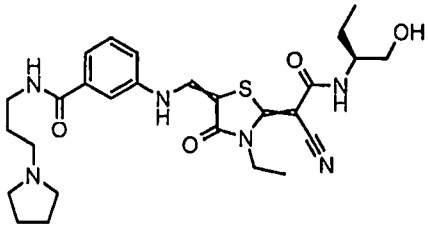
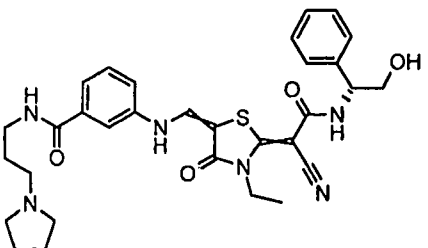
INTB5	 2-Cyano-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-((S)-1-hydroxymethyl-propyl)-acetamide	(CDCl₃, über K₂CO₃ gelagert, Hauptisomer): δ = 1,00 (t, 3H); 1,27 (t, 3H); 1,47-1,73 (m, 2H); 1,81 (m, 4H); 2,57 (m, 2H); 2,67 (m, 2H); 2,80 (m, 2H); 3,60-3,79 (m, 2H); 3,97 (m, 1H); 4,38 (q, 2H); 6,22 (d, 1H); 7,00 (d, 2H); 7,21 (d, 2H); 7,54 (d, 1H); 10,47 (d, 1H) ppm.	483.63 / 484	INTA4 / INTB1
INTB6	 2-Cyano-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-((S)-1-hydroxymethyl-2-methyl-propyl)-acetamide	(CDCl₃, über K₂CO₃ gelagert, Hauptisomer): δ = 0,90-1,03 (m, 6H); 1,40 (t, 3H); 1,80 (m, 4H); 1,96 (m, 1H); 2,57 (m, 4H); 2,67 (m, 2H); 2,80 (m, 2H); 3,63-3,90 (m, 3H); 4,38 (q, 2H); 6,30 (d, 2H);	497.67 / 498	INTA4 / INTB1

84

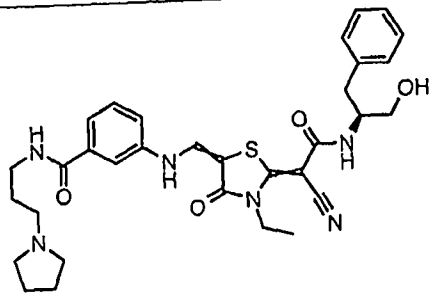
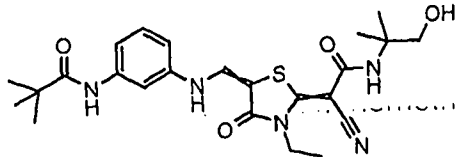
		6,99 (d, 2H); 7,20 (d, 2H); 7,52 (d, 1H); 10,47 (d, 1H) ppm.		
INTB7	 3-[[2-[1-Cyano-1-(2-hydroxyethyl)carbamoyl]-meth-(E oder Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5-(E/Z))-ylidenemethyl]-amino}-N-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-benzamide	(DMSO-d₆, über K₂CO₃ gelagert, Hauptisomer): δ = 1,27 (t, 3H); 1,58-1,77 (m, 6H); 2,32-2,47 (m, 6H); 3,18-3,32 (m, 4H); 3,48 (q, 2H); 4,24 (q, 2H); 4,75 (t, 1H); 7,34-7,56 (m, 4H); 7,73 (s, 1H); 8,19 (s, 1H); 8,62 (t, 1H); 10,40 (s, 1H) ppm.	MW: 512.63 MS (ESI) [M+1]⁺: 513	INTA5 / INTB1
INTB8	 3-[[2-[1-Cyano-1-(1-hydroxymethylcyclopentyl)carbamoyl]-meth-(E oder Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5-(E/Z))-ylidenemethyl]-amino}-N-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-benzamide	(DMSO-d₆, über K₂CO₃ gelagert, Hauptisomer): δ = 1,24 (t, 3H); 1,40-1,80 (m, 12H); 1,91 (m, 2H); 2,33-2,48 (m, 6H); 3,24-3,38 (m, 2H); 3,42 (s, 2H); 4,24 (q, 2H); 5,11 (s, 1H); 6,71 (s, 1H);	MW: 566.72 MS (ESI) [M+1]⁺: 567	INTA5 / INTB1

85

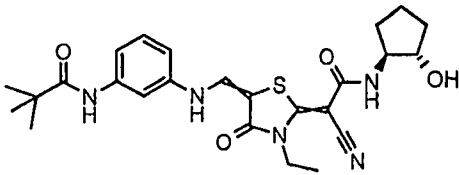
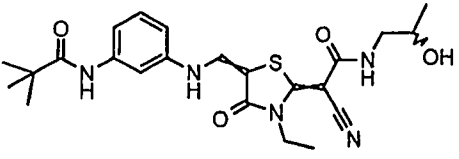
		7,31-7,42 (m, 2H); 7,49 (m, 1H); 7,70 (s, 1H); 8,20 (s, 1H); 8,61 (t, 1H); 10,35 (s,b, 1H) ppm.		
INTB9	 3-[[2-[1-Cyano-1-((S)-2-hydroxy-1-methyl-ethylcarbamoyl)-meth-(E oder Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5-(E/Z))-ylidenemethyl]-amino}-N-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-benzamide		526.66 / 527	INTA5 / INTB1
INTB10	 3-[[2-[1-Cyano-1-(2-hydroxy-1,1-dimethyl-ethylcarbamoyl)-meth-(E oder Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5-(E/Z))-ylidenemethyl]-amino}-N-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-benzamide	(DMSO-d6, über K ₂ CO ₃ gelagert, Hauptisomer): δ = 1,25 (t, 3H); 1,30 (s, 6H); 1,60-1,78 (m, 6H); 2,36-2,48 (m, 6H); 3,21-3,45 (m, 4H); 4,21 (q, 2H); 5,20 (s, 1H); 6,68 (s, 1H); 7,33-7,42 (m, 2H); 7,50 (m, 1H); 7,72 (s, 1H);	MW: 540.68 MS (ESI) [M+1] ⁺ : 541	INTA5 / INTB1

		8,20 (s, 1H); 8,61 (t, 1H); 10,37 (s,b, 1H) ppm.		
INTB11	 3-[[2-[1-Cyano-1-((S)-1-hydroxymethyl-propylcarbamoyl)-meth-(E oder Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5-(E/Z))-ylidenemethyl]-amino}-N-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-benzamide		540.69 / 541	INTA5 / INTB1
INTB12	 3-[[2-[1-Cyano-1-((R)-2-hydroxy-1-phenyl-ethylcarbamoyl)-meth-(E oder Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5-(E/Z))-ylidenemethyl]-amino}-N-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-benzamide	(DMSO-d ₆ , über K ₂ CO ₃ gelagert, Hauptisomer): δ = 1,26 (t, 3H); 1,60-1,77 (m, 6H); 2,35-2,48 (m, 6H); 3,21-3,40 (m, 2H); 3,62-3,79 (m, 2H); 4,23 (q, 2H); 4,89 (q, 1H); 5,06 (s, 1H); 7,18-7,43 (m, 8H); 7,49 (m, 1H); 7,71 (s, 1H); 8,19 (s, 1H); 8,60 (s, 1H); 10,35 (s,b, 1H)	MW: 588.72 MS (ESI) [M+1] ⁺ : 589	INTA5 / INTB1

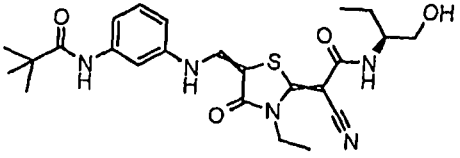
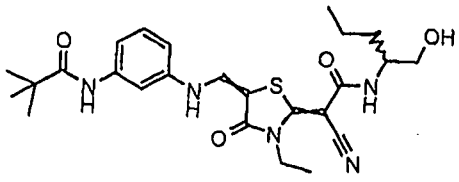
87

		ppm.		
INTB13	 3-{{2-[1-((S)-1-Benzyl-2-hydroxy-ethylcarbamoyl)-1-cyano-meth-(E oder Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5-(E/Z))-ylidenemethyl]-amino}-N-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-benzamide	(DMSO-d₆, über K₂CO₃ gelagert, Hauptisomer): δ = 1,25 (t, 3H); 1,60-1,78 (m, 6H); 2,35-2,50 (m, 6H); 2,74-2,92 (m, 2H); 3,20-3,51 (m, 4H); 4,05 (m, 1H); 4,23 (q, 2H); 4,94 (s, 1H); 7,05-7,34 (m, 6H); 7,34-7,45 (m, 2H); 7,49 (m, 1H); 7,72 (s, 1H); 8,19 (s, 1H); 8,61 (s, 1H); 10,35 (s,b, 1H) ppm.	MW: 602.75 MS (ESI) [M+1]⁺: 603	INTA5 / INTB1
INTB14	 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	(DMSO-d₆, über K₂CO₃ gelagert, Hauptisomer): δ = 1,17-1,28 (m, 12H); 1,30 (s, 6H); 3,38 (d, 2H); 4,20 (q, 2H); 5,19 (t, 1H); 6,68 (s, 1H); 6,94 (d, 1H); 7,23 (t, 1H); ppm.	MW: 485.60 MS (ESI) [M+1]⁺: 486	INTA6 / INTB1

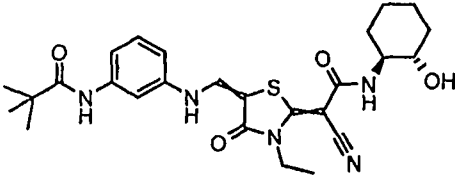


		7,37 (d, 1H); 7,70 (s, 1H); 8,01 (d, 1H); 9,23 (s, 1H); 10,38 (d, 1H) ppm.		
INTB15	 2-Cyano-2-[5-[1-[3-(2,2-dimethylpropionylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-((1S,2S)-2-hydroxy-cyclopentyl)-acetamide	(DMSO-d₆, über K₂CO₃ gelagert, Hauptisomer): δ = 1,11-1,31 (m, 12H); 1,32-1,69 (m, 4H); 1,75-2,02 (m, 2H); 3,78-3,91 (m, 1H); 3,91-4,04 (m, 1H); 4,22 (q, 2H); 4,78 (d, 1H); 6,94 (d, 1H); 7,24 (t, 1H); 7,35 (d, 1H); 7,72 (s, 1H); 8,01 (d, 1H); 9,24 (s, 1H); 10,39 (d, 1H) ppm.	MW: 497.62 MS (ESI) [M+1]⁺: 498	INTA6 / INTB1
INTB16	 2-Cyano-2-[5-[1-[3-(2,2-dimethylpropionylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-(2-hydroxy-propyl)-acetamide	(DMSO-d₆, über K₂CO₃ gelagert, Hauptisomer): δ = 1,04 (d, 3H); 1,16-1,30 (m, 12H); 2,99-3,14 (m, 1H); 3,14-3,29 (m, 1H); 3,74 (m, 1H); 4,23 (q, 1H);	MW: 471.58 MS (ESI) [M+1]⁺: 472	INTA6 / INTB1

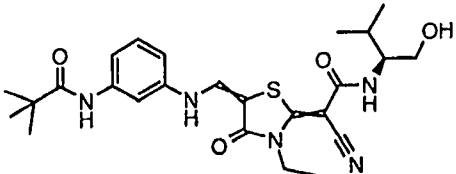
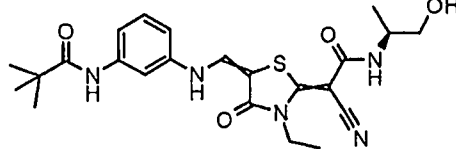
39

		4,80 (d, 1H); 6,92 (d, 1H); 7,23 (t, 1H); 7,28-7,40 (m, 2H); 7,19 (s, 1H); 8,02 (s, 1H); 9,22 (s, 1H); 10,40 (s, 1H) ppm.		
INTB17	 2-Cyano-2-[5-[1-[3-(2,2-dimethylpropionylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-((S)-1-hydroxymethyl-propyl)-acetamide	(DMSO-d ₆ , über K ₂ CO ₃ gelagert, Hauptisomer): δ = 0,85 (t, 3H); 1,20-1,31 (m, 12H); 1,40-1,68 (m, 2H); 3,45 (m, 2H); 3,76 (m, 1H); 4,23 (q, 2H); 4,28 (t, 1H); 6,94 (d, 1H); 7,00 (d, 1H); 7,24 (t, 1H); 7,36 (d, 1H); 7,72 (s, 1H); 8,02 (d, 1H); 9,24 (s, 1H); 10,38 (d, 1H) ppm.	MW: 485.60 MS (ESI) [M+1] ⁺ : 486	INTA6 / INTB1
INTB18	 2-Cyano-2-[5-[1-[3-(2,2-dimethylpropionylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-((S)-1-hydroxymethyl-propyl)-acetamide	(DMSO-d ₆ , über K ₂ CO ₃ gelagert, Hauptisomer): δ = 0,89 (t, 3H); 1,15-1,35 (m, 14H);	MW: 499.63 MS (ESI) [M+1] ⁺ :	INTA6 / INTB1

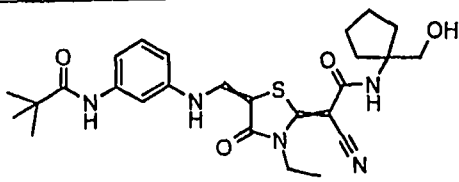
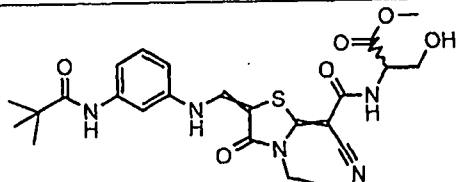
90

	meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-(1-hydroxymethyl-butyl)-acetamide	1,40-1,55 (m, 2H); 3,35-3,50 (m, 2H); 3,87 (m, 1H); 4,24 (q, 2H); 4,78 (t, 1H); 6,95 (d, 1H); 6,99 (d, 1H); 7,25 (t, 1H); 7,36 (d, 1H); 7,70 (s, 1H); 8,01 (d, 1H); 9,24 (s, 1H); 10,38 (d, 1H) ppm.	500	
INTB19	 2-Cyano-2-[5-[1-[3-(2,2-dimethylpropionylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-((1S,2S)-2-hydroxy-cyclohexyl)-acetamide	(DMSO-d₆, über K₂CO₃ gelagert, Hauptisomer): $\delta =$ 1,11-1,35 (m, 16H); 1,63 (s,b, 2H); 1,88 (s,b, 2H); 3,38-3,50 (m, 2H); 4,23 (q, 2H); 4,73 (d, 1H); 6,93 (d, 1H); 7,02 (s, 1H); 7,23 (t, 1H); 7,35 (d, 1H); 7,70 (s, 1H); 8,02 (s, 1H); 9,24 (s, 1H); 10,39 (s, 1H) ppm.	MW: 511.65 MS (ESI) [M+1]⁺: 512	INTA6 / INTB1

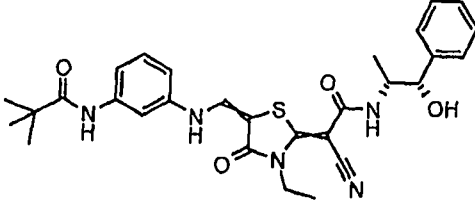
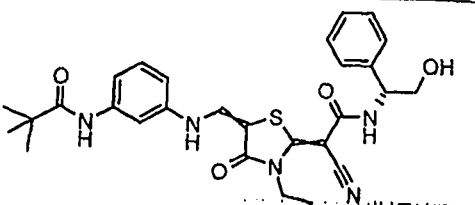
a1

INTB20	 2-Cyano-2-[5-[1-[3-(2,2-dimethylpropionylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-((S)-1-hydroxymethyl-2-methyl-propyl)-acetamide	(DMSO-d₆, über K₂CO₃ gelagert, Hauptisomer): δ = 0,85 (d, 3H); 0,90 (d, 3H); 1,17-1,30 (m, 12H); 1,90 (octett, 1H); 3,41-3,60 (m, 2H); 3,68 (m, 1H); 4,23 (q, 2H); 4,75 (t, 1H); 6,88 (d, 1H); 6,94 (d, 1H); 7,25 (t, 1H); 7,37 (d, 1H); 7,72 (d, 1H); 8,02 (d, 1H); 9,24 (s, 1H); 10,40 (d, 1H) ppm.	MW: 499.63 MS (ESI) [M+1]⁺: 500	INTA6 / INTB1
INTB21	 2-Cyano-2-[5-[1-[3-(2,2-dimethylpropionylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-((S)-2-hydroxy-1-methyl-ethyl)-acetamide	(DMSO-d₆, über K₂CO₃ gelagert, Hauptisomer): δ = 1,11 (d, 2H); 1,19-1,30 (m, 12H); 3,41 (m, 2H); 3,91 (m, 1H); 4,23 (q, 2H); 4,83 (t, 1H); 6,94 (d, 1H); 7,06 (d, 1H); 7,24 (t, 1H);	MW: 471.57 MS (ESI) [M+1]⁺: 472	INTA6 / INTB1

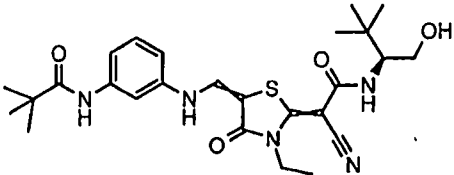
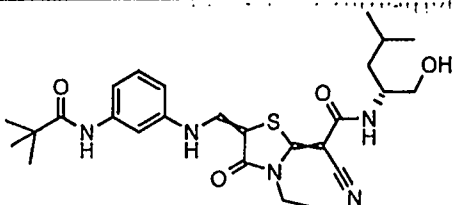
92

		7,36 (d, 1H); 7,71 (s, 1H); 8,02 (d, 1H); 9,25 (s, 1H); 10,40 (d, 1H) ppm.		
INTB22	 2-Cyano-2-[5-[1-[3-(2,2-dimethylpropionylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-(1-hydroxymethyl-cyclopentyl)-acetamide	(DMSO-d₆, über K₂CO₃ gelagert, Hauptisomer): δ = 1,17-1,30 (m, 12H); 1,44-1,59 (m, 2H); 1,59-1,84 (m, 4H); 1,84-2,00 (m, 2H); 3,42 (d, 2H); 4,21 (q, 2H); 5,10 (t, 1H); 6,70 (s, 1H); 6,91 (d, 1H); 7,22 (t, 1H); 7,35 (d, 1H); 7,69 (s, 1H); 8,04 (s, 1H); 9,21 (s, 1H); 10,38 (s, 1H) ppm.	MW: 511.64 MS (ESI) [M+1]⁺: 512	INTA6 / INTB1
INTB23	 2-{2-Cyano-2-[5-[1-[3-(2,2-dimethylpropionylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetyl-amino}-3-hydroxy-propionic	(DMSO-d₆, über K₂CO₃ gelagert, Hauptisomer): δ = 1,19-1,31 (m, 12H); 3,67 (s, 3H); 3,69-3,88 (m, 2H); 4,25 (q, 2H); 4,43 (m, 1H);	MW: 515.58 MS (ESI) [M+1]⁺: 516	INTA6 / INTB1

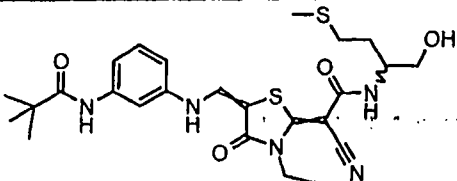
C13

	acid methyl ester	5,25 (t, 1H); 6,93 (d, 1H); 7,23 (t, 1H); 7,30-7,41 (m, 2H); 7,71 (s, 1H); 8,07 (s, 1H); 9,24 (s, 1H); 10,48 (s, 1H) ppm.		
INTB24	 2-Cyano-2-[5-[1-[3-(2,2-dimethylpropionylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-((1R,2S)-2-hydroxy-1-methyl-2-phenyl-ethyl)-acetamide	(DMSO-d6, über K₂CO₃ gelagert, Hauptisomer): δ = 0,97 (d, 3H); 1,11-1,30 (m, 12H); 3,99-4,11 (m, 1H); 4,21 (q, 2H); 4,75 (m, 1H); 5,60 (d, 1H); 6,91 (s,b, 1H); 7,05 (s,b', 1H); 7,15-7,29 (m, 2H); 7,29-7,41 (m, 5H); 7,69 (s, 1H); 8,06 (s, 1H); 9,22 (s, 1H); 10,42 (s, 1H) ppm.	MW: 547.68 MS (ESI) [M+1]⁺: 548	INTA6 / INTB1
INTB25	 2-Cyano-2-[5-[1-[3-(2,2-dimethylpropionylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-((1R,2S)-2-hydroxy-1-methyl-2-phenyl-ethyl)-acetamide	(DMSO-d6, über K₂CO₃ gelagert, Hauptisomer): δ = 1,19-1,32 (m, 12H); 3,71 (m, 2H); 4,24 (q, 2H);	MW: 533.65 MS (ESI) [M+1]⁺: 534	INTA6 / INTB1

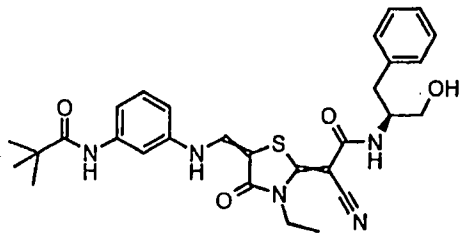
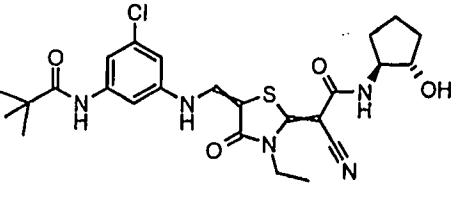
94

	meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-((R)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide	4,90 (q, 1H); 5,05 (t, 1H); 6,91 (d, 1H); 7,17-7,27 (m, 2H); 7,27-7,40 (m, 5H); 7,69 (s, 2H); 8,00 (s, 1H); 9,21 (s, 1H); 10,36 (s, 1H) ppm.		
INTB26	 2-Cyano-2-[5-[1-[3-(2,2-dimethylpropionylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-((S)-1-hydroxymethyl-2,2-dimethyl-propyl)-acetamide	(DMSO-d₆, über K₂CO₃ gelagert, Hauptisomer): δ = 0,91 (s, 9H); 1,20-1,32 (m, 12H); 3,58 (t, 2H); 3,73 (m, 1H); 4,25 (q, 2H); 4,68 (t, 1H); 6,75 (d, 1H); 6,95 (d, 1H); 7,24 (t, 1H); 7,36 (d, 1H); 7,72 (s, 1H); 8,02 (d, 1H); 9,24 (s, 1H); 10,40 (d, 1H) ppm.	MW: 513.65 MS (ESI) [M+1]⁺: 514	INTA6 / INTB1
INTB27	 2-Cyano-2-[5-[1-[3-(2,2-dimethyl-	(DMSO-d₆, über K₂CO₃ gelagert, Hauptisomer): δ = 0,83-0,94 (m, 6H); 1,18-1,65 (m, 15H);	MW: 513.65 MS (ESI) [M+1]⁺:	INTA6 / INTB1

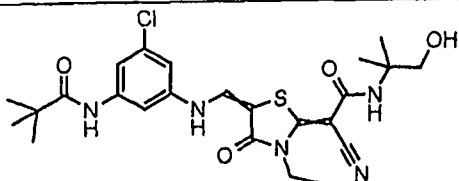
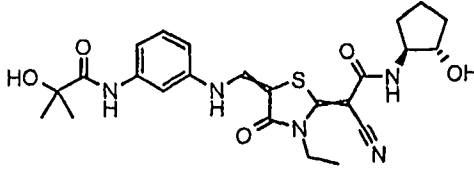
95

	propionylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-((R)-1-hydroxymethyl-3-methyl-butyl)-acetamide	3,41 (m, 2H); 3,97 (m, 1H); 4,21 (q, 2H); 4,78 (t, 1H); 6,54 (d, 1H); 7,00 (d, 1H); 7,23 (t, 1H); 7,35 (d, 1H); 7,71 (s, 1H); 8,00 (d, 1H); 9,24 (s, 1H); 10,39 (d, 1H) ppm.	514	
INTB28	 2-Cyano-2-[5-[1-[3-(2,2-dimethylpropionylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-(1-hydroxymethyl-3-methylsulfanyl-propyl)-acetamide	(DMSO-d₆, über K₂CO₃ gelagert, Hauptisomer): δ = 1,15-1,30 (m, 12H); 1,65-1,91 (m, 2H); 2,05 (s, 3H); 2,40-2,52 (m, 2H); 3,38-3,55 (m, 2H); 3,90-4,05 (m, 1H); 4,23 (q, 2H); 4,84 (t, 1H); 6,91 (d,b, 1H); 7,09 (s,b, 1H); 7,23 (t, 1H); 7,35 (d, 1H); 7,69 (s, 1H); 8,04 (s, 1H); 9,21 (s, 1H); 10,39 (s,b, 1H) ppm.	MW: 531.696 MS (ESI) [M+1]⁺: 532	INTA6 / INTB1

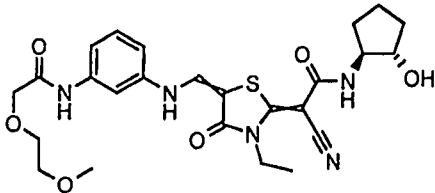
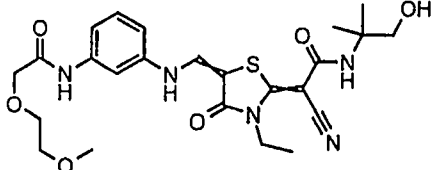
96

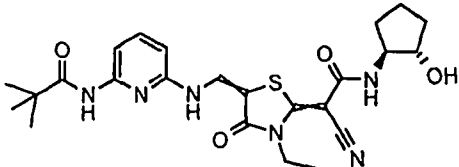
INTB29	 N-((S)-1-Benzyl-2-hydroxy-ethyl)-2-cyano-2-[5-[1-[3-(2,2-dimethylpropionylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetamide	(DMSO-d₆, über K₂CO₃ gelagert, Hauptisomer): δ = 1,13-1,30 (m, 12H); 2,72-2,93 (m, 2H); 3,44 (m, 2H); 3,98-4,08 (m, 1H); 4,21 (q, 2H); 4,94 (t, 1H); 6,93 (d, 1H); 7,08-7,39 (m, 8H); 7,70 (s, 1H); 8,02 (s, 1H); 9,23 (s, 1H); 10,40 (s, 1H) ppm.	MW: 547.67 MS (ESI) [M+1]⁺: 548	INTA6 / INTB1
INTB30	 2-[5-[1-[3-Chloro-5-(2,2-dimethylpropionylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-2-cyano-N-((1S,2S)-2-hydroxy-cyclopentyl)-acetamide	(DMSO-d₆, über K₂CO₃ gelagert, Hauptisomer): δ = 1,17-1,31 (m, 12H); 1,39-1,52 (m, 2H); 1,62 (m, 2H); 1,77-2,01 (m, 2H); 3,85 (m, 1H); 4,00 (m, 1H); 4,23 (q, 2H); 4,78 (d, 1H); 7,02 (s, 1H); 7,39 (s, 1H); 7,51 (s, 1H); 7,65 (s, 1H); 8,01 (s, 1H);	532.06 / 533	INTA7 / INTB1

97

		9,34 (s, 1H); 10,37 (s, 1H) ppm.		
INTB31	 2-[5-[1-[3-Chloro-5-(2,2-dimethylpropionylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-2-cyano-N-(2-hydroxy-1,1-dimethyl-ethyl)-acetamide	(DMSO-d₆, über K₂CO₃ gelagert, Hauptisomer): δ = 1,13-1,28 (m, 12H); 1,30 (s, 6H); 3,36 (d, 2H); 4,20 (q, 2H); 5,16 (s,b, 1H); 6,35-6,70 (s,b, 1H); 6,70-6,98 (s,b, 1H); 7,48 (s, 2H); 8,13 (s, 1H); 9,27 (s, 1H); 10,37 (s, 1H) ppm.	520.05 / 521	INTA7 / INTB1
INTB32	 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-((1S,2S)-2-hydroxy-cyclopentyl)-acetamide	(DMSO-d₆, über K₂CO₃ gelagert, Hauptisomer): δ = 1,26 (t, 3H); 1,35 (s, 6H); 1,40-1,54 (m, 2H); 1,54-1,69 (m, 2H); 1,75-2,03 (m, 2H); 3,85 (m, 1H); 3,99 (m, 1H); 4,23 (q, 2H); 4,78 (d, 1H); 5,75 (s, 1H); 6,96 (d, 1H); 7,25 (t, 1H);	499.59 / 500	INTA8 / INTB1

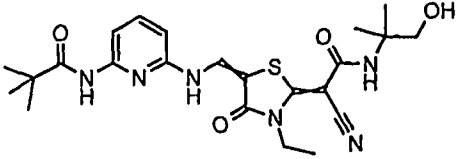
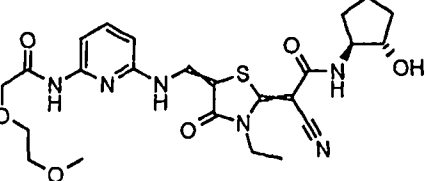
98

		7,34 (d, 1H); 7,42 (d, 1H); 7,86 (s, 1H); 8,04 (d, 1H); 9,64 (s, 1H); 10,38 (d, 1H) ppm.		
INTB33	 2-Cyano-2-[3-ethyl-5-[1-{3-[2-(2-methoxy-ethoxy)-acetyl-amino]-phenyl-amino}-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-((1S,2S)-2-hydroxy-cyclopentyl)-acetamide	(DMSO-d6, über K ₂ CO ₃ gelagert, Hauptisomer): δ = 1,24 (t, 3H); 1,37-1,53 (m, 2H); 1,61 (m, 2H); 1,75-2,03 (m, 2H); 3,30 (s, 3H); 3,54 (m, 2H); 3,69 (m, 2H); 3,85 (m, 1H); 3,99 (m, 1H); 4,09 (s, 2H); 4,25 (q, 2H); 4,79 (d, 1H); 7,00 (m, 1H); 7,22-7,30 (m, 2H); 7,36 (d, 1H); 7,72 (s, 1H); 8,01 (d, 1H); 9,71 (s, 1H); 10,41 (d, 1H) ppm.	529.62 / 530	INTA9 / INTB1
INTB34		(DMSO-d6, über K ₂ CO ₃ gelagert, Hauptisomer): δ =	517.60 / 518	INTA9 / INTB1

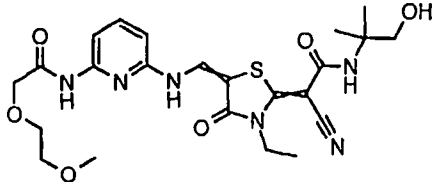
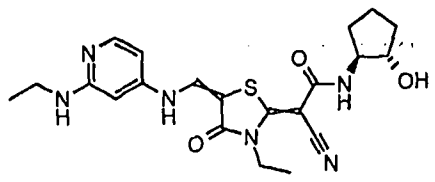
	2-Cyano-2-[3-ethyl-5-[1-{3-[2-(2-methoxy-ethoxy)-acetylamino]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-(2-hydroxy-1,1-dimethylethyl)-acetamide	1,24 (t, 3H); 1,30 (s, 6H); 3,31 (s, 3H); 3,38 (d, 2H); 3,55 (m, 2H); 3,69 (m, 2H); 4,09 (s, 2H); 4,21 (q, 2H); 5,20 (t, 1H); 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.		
INTB35	 2-Cyano-2-[5-[1-[6-(2,2-dimethylpropionylamino)-pyridin-2-ylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-((1S,2S)-2-hydroxy-cyclopentyl)-acetamide	(DMSO-d₆, über K₂CO₃ gelagert, Hauptisomer): δ = 1,18-1,32 (m, 12H); 1,38-1,54 (m, 2H); 1,61 (m, 2H); 1,77-2,03 (m, 2H); 3,85 (m, 1H); 4,00 (m, 1H); 4,23 (q, 2H); 4,79 (d, 1H); 6,78 (d, 1H); 7,41 (d, 1H); 7,65-7,76 (m, 2H); 8,74 (s, 1H); 9,68 (s, 1H); 10,70 (s, 1H) ppm.	498.61 / 499	INTA3 / INTB1

99

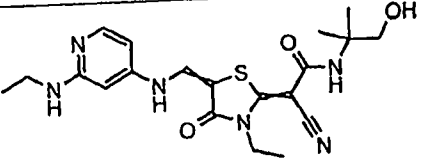
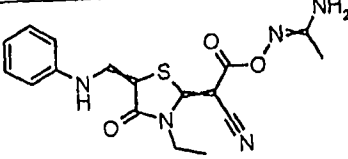
100

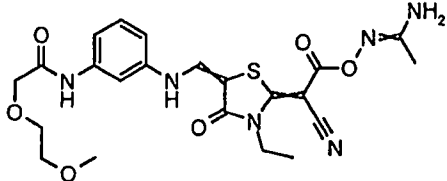
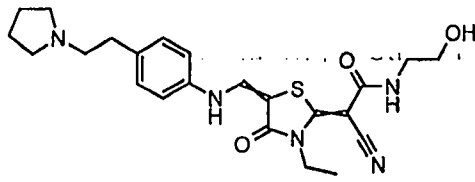
INTB36	 2-Cyano-2-[5-[1-[6-(2,2-dimethyl-propionylamino)-pyridin-2-ylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-(2-hydroxy-1,1-dimethyl-ethyl)-acetamide	(DMSO-d₆, über K₂CO₃ gelagert, Hauptisomer): δ = 1,06 (t, 3H); 1,25 (s, 9H); 1,30 (s, 6H); 3,39 (d, 2H); 4,21 (q, 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 / INTB1
INTB37	 2-Cyano-2-[3-ethyl-5-[1-{6-[2-(2-methoxy-ethoxy)-acetyl-amino]-pyridin-2-ylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-((1S,2S)-2-hydroxy-cyclopentyl)-acetamide	(DMSO-d₆, über K₂CO₃ gelagert, Hauptisomer): δ = 1,26 (t, 3H); 1,35-1,54 (m, 2H); 1,62 (m, 2H); 1,75-2,04 (m, 2H); 3,33 (s, 3H); 3,52 (m, 2H); 3,79 (m, 2H); 3,84 (m, 2H); 3,99 (m, 2H); 4,15 (s, 2H); 4,23 (q, 2H); 4,80 (d, 1H); 6,81 (dd, 1H);	530.60 / 531	INTA1 0 / INTB1

101

		7,41 (d, 1H); 7,68-7,81 (m, 2H); 8,65 (s, 1H); 9,97 (s, 1H); 10,79 (s, 1H) ppm.		
INTB38	 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 K₂CO₃ 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	INTA1 0 / INTB1
INTB39	 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-((1S,2S)-2-hydroxy-cyclopentyl)-acetamide	(DMSO-d₆, über K₂CO₃ gelagert, Hauptisomer): δ = 1,11 (t, 3H); 1,25 (t, 3H); 1,53 (m, 2H); 1,61 (m, 2H); 1,77-2,02 (m, 2H);	442.54 / 443	INTA2 / INTB1

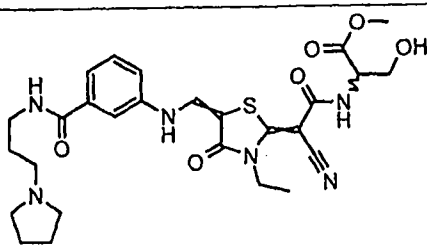
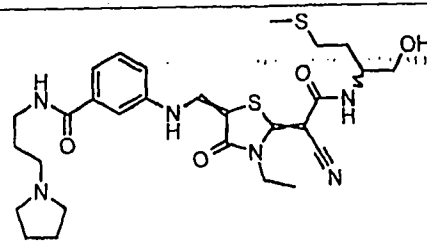
102

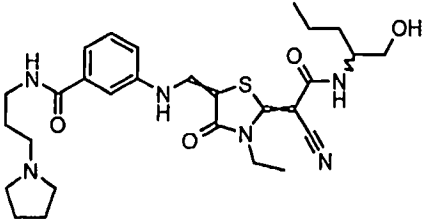
	acetamide	3,22 (m, 2H); 3,84 (m, 1H); 4,00 (m, 1H); 4,22 (q, 2H); 4,78 (d, 1H); 6,24 (s, 1H); 6,38-6,49 (m, 2H); 7,41 (d, 1H); 7,93 (d, 1H); 8,00 (d, 1H); 10,21 (d, 1H) ppm.		
INTB40	 2-Cyano-2-[3-ethyl-5-[1-(2-ethylamino-pyridin-4-ylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-(2-hydroxy-1,1-dimethyl-ethyl)-acetamide	(DMSO-d ₆ , über K ₂ CO 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); 7,83 (d, 1H); 8,00 (s, 1H); 10,20 (s, 1H) ppm.	430.53 / 431	INTA2 / INTB1
INTB41		(DMSO-d ₆ , über K ₂ CO ₃ gelagert, Hauptisomer): δ = 1,27 (t, 3H);	371.42 / 372	INTA1 1 / INTB2

		1,82 (s, 3H); 4,26 (q, 2H); 7,05-7,15 (m, 1H); 7,28-7,42 (m, 4H); 8,20 (s, 1H); 10,58 (s, 1H) ppm.		
INTB42	 N-[3-[[[2-[(E oder Z)-2-[(1-Aminoethylidene)amino]oxy]-1-cyano-2-oxoethylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-5-(E/Z)-ylidene]methyl]amino]phenyl]-2-(2-methoxy-ethoxy)-acetamide	(DMSO-d₆, über K₂CO₃ gelagert, Hauptisomer): δ = 1,27 (t, 3H); 1,81 (s, 3H); 3,31 (s, 3H); 3,55 (t, 2H); 3,68 (t, 2H); 4,10 (s, 2H); 4,26 (q, 2H); 5,35-6,90 (b, 2H); 6,99-7,17 (m, 1H); 7,26-7,34 (m, 2H); 7,77 (s, 1H); 8,13 (s, 1H); 9,73 (s, 1H); 10,69 (s, 1H) ppm.	502.55 / 503	INTA9 / INTB2
INTB43	 2-Cyano-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-(2-hydroxy-ethyl)-acetamide	(DMSO-d₆, über K₂CO₃ gelagert, Hauptisomer): δ = 1,21 (t, 3H); 1,68 (m, 4H); 2,35-2,49 (m, 2H); 2,54-2,62 (m, 2H); 2,62-2,72 (m, 2H);	MW: 455.58 MS (ESI) [M+1]⁺: 456	INTA4 / INTB1

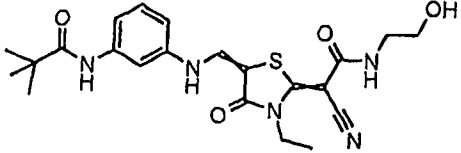
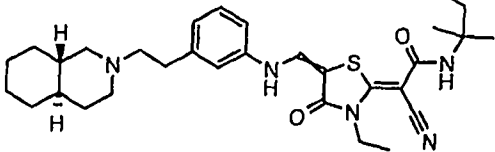
103

104

		3,24 (q, 2H); 3,45 (q, 2H); 4,20 (q, 2H); 4,74 (t, 1H); 7,06-7,19 (m, 3H); 7,86-7,06 (m, 2H); 8,20 (s, 1H); 10,30 (s, 1H) ppm.		
INTB44	 2-{2-Cyano-2-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-[3-(3-pyrrolidin-1-yl-propylcarbamoyl)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetyl-amino}-3-hydroxy-propionic acid methyl ester	(DMSO-d ₆ , über K ₂ CO ₃ gelagert, Hauptisomer): δ = 1,26 (t, 3H); 1,60-1,79 (m, 6H); 2,35-2,48 (m, 6H); 3,19-3,48 (m, 2H); 3,68 (s, 3H); 3,70-3,89 (m, 2H); 4,27 (q, 2H); 4,45 (m, 1H); 5,26 (s, 1H); 7,32-7,46 (m, 3H); 7,50 (m, 1H); 7,72 (s, 1H); 8,22 (s, 1H); 8,61 (t, 1H); 10,49 (s, 1H) ppm.	MW: 570.66 MS (ESI) [M+1] ⁺ : 571	INTA5 / INTB1
INTB45	 3-[[2-[1-Cyano-1-(1-hydroxymethyl)-3-ethyl-4-oxo-5-[1-[3-(3-pyrrolidin-1-yl-propylcarbamoyl)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetyl-amino]-3-hydroxy-propionic acid methyl ester	(DMSO-d ₆ , über K ₂ CO ₃ gelagert, Hauptisomer): δ = 1,25 (t, 3H); 1,60-1,90 (m, 8H);	MW: 586.77 MS (ESI) [M+1] ⁺ :	INTA5 / INTB1

	3-methylsulfanyl-propylcarbamoyl)-meth-(E oder Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5-(E/Z))-ylidenemethyl]-amino}-N-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-benzamide	2,04 (s, 3H); 2,32-2,48 (m, 8H); 3,20-3,51 (m, 4H); 3,98 (m, 1H); 4,25 (q, 2H); 4,85 (s, 1H); 7,14 (d, 1H); 7,33-7,46 (m, 2H); 7,50 (m, 1H); 7,71 (s, 1H); 8,20 (s, 1H); 8,62 (t, 1H); 10,32 (s,b, 1H) ppm.	587	
INTB46	 3-[[2-[1-Cyano-1-(1-hydroxymethylbutylcarbamoyl)-meth-(E oder Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5-(E/Z))-ylidenemethyl]-amino}-N-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-benzamide	(DMSO-d ₆ , über K ₂ CO ₃ gelagert, Hauptisomer): δ = 0,89 (t, 3H); 1,18-1,39 (m, 5H); 1,39-1,60 (m, 2H); 1,60-1,79 (m, 6H); 2,35-2,48 (m, 6H); 3,20-3,50 (m, 4H); 3,80-3,94 (m, 1H); 4,23 (q, 2H); 4,79 (s, 1H); 6,99 (d, 1H); 7,31-7,45 (m, 2H); 7,49 (d, 1H); 7,70 (s, 1H); 8,20 (s, 1H); 8,61 (s, 1H); 10,39 (s,b, 1H)	MW: 554.71 MS (ESI) [M+1] ⁺ : 555	INTA5 / INTB1

105

		ppm.		
INTB47	 2-Cyano-2-[5-[1-[3-(2,2-dimethylpropionylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-(2-hydroxy-ethyl)-acetamide	(DMSO-d6, über K₂CO₃ gelagert, Hauptisomer): δ = 1,16-1,30 (m, 12H); 3,28 (q, 2H); 3,48 (q, 2H); 4,24 (q, 2H); 4,75 (t, 1H); 6,91 (d, 1H); 7,21 (t, 1H); 7,34 (d, 1H); 7,40 (s, 1H); 7,68 (s, 1H); 8,03 (s, 1H); 9,21 (s, 1H); 10,48 (s, 1H) ppm.	MW: 457.55 MS (ESI) [M+1]⁺: 458	INTA6 / INTB1
INTB48	 2-Cyano-2-[3-ethyl-5-[1-{3-[(4aR,8aS)-2-(decahydroisoquinolin-2-yl)-ethyl]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-(2-hydroxy-1,1-dimethylethyl)-acetamide	(DMSO-d6, über K₂CO₃ 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);		INTA1 2 / INTB1

		6.86 (d, 1H); 6.97-7.23 (m, 3H); 8.09 (s, 1H); 10.20 (s,b, 1H) ppm.		
--	--	---	--	--

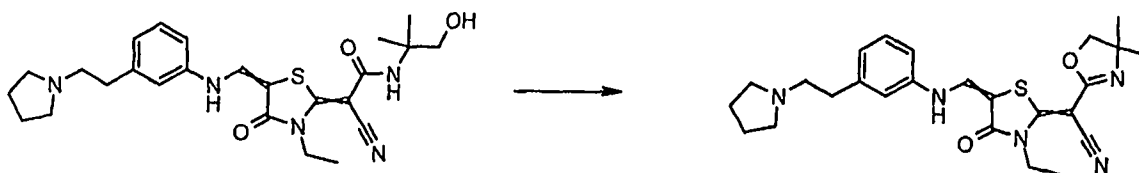
107

Synthese von erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I)

108

Beispiel 1

- 5 (4,4-Dimethyl-4,5-dihydro-oxazol-2-yl)-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-[3-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetonitrile



- 46 mg der unter Intermediat **INTB1**) beschriebenen Verbindung werden in 10 mL
10 Tetrahydrofuran gelöst, mit 74 mg Burges-Reagenz versetzt und 2 Stunden bei
Raumtemperatur gerührt. Es werden 75 mg Natriumdihydrogenphosphat und 1 mL
Dimethylformamid zugegeben und es wird 4 Stunden bei 40°C gerührt. Die
Reaktionsmischung wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt
und nacheinander mit Essigsäureethylester und einer Mischung aus Dichlormethan
15 und Metanol (100:1) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über
Natriumsulfat getrocknet, eingeeengt und nach Reinigung durch Chromatographie an
Kieselgel werden 6 mg der Titelverbindung erhalten.

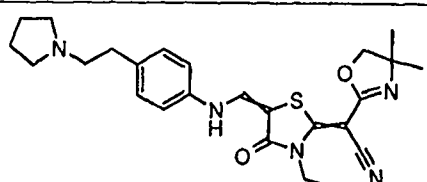
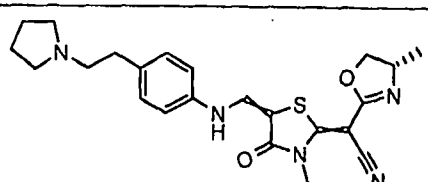
- 1H-NMR (DMSO-d₆, über K₂CO₃ gelagert, Hauptisomer): δ = 1,18-1,33 (m, 9H); 1,68
(m, 4H); 2,45-2,54 (m,b, 4H); 2,56-2,67 (m, 2H); 2,67-2,78 (m, 2H); 4,00 (s, 2H); 4,24
20 (q, 2H); 6,92 (d, 1H); 7,08 (d, 1H); 7,14 (s, 1H); 7,22 (t, 1H); 8,15 (s, 1H); 10,38 (s,
1H) ppm.

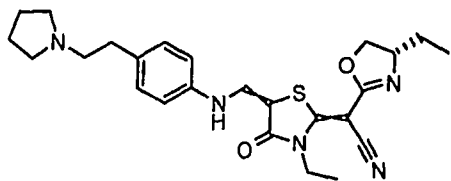
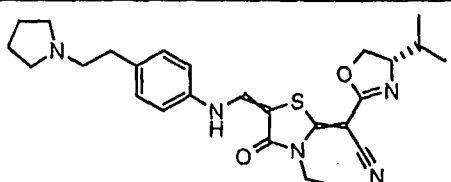
25

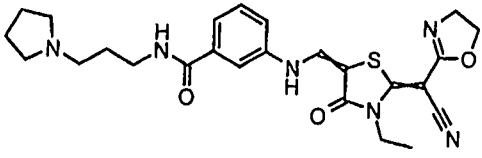
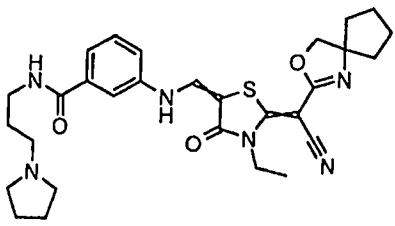
30

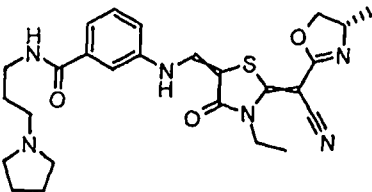
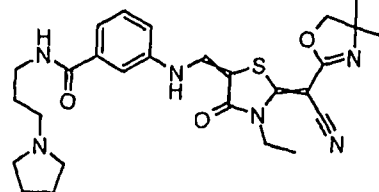
Die nachfolgenden Verbindungen der allgemeinen Formel (I) werden analog der oben beschriebenen Verfahren hergestellt.

Tabelle 6: Verbindungen der allgemeinen Formel (I)

Bei- spiel Nr.	Struktur und Name	¹ H-NMR	Mol. Gewicht / MS (ESI) [M+1] ⁺	Edukt / Syn- these analog
2	 (4,4-Dimethyl-4,5-dihydro-oxazol-2-yl)-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetonitrile	(CDCl₃, Hauptisomer): δ = 1,37 (s, 6H); 1,41 (t, 3H); 1,69-1,88 (m, 4H); 2,57 (m, 4H); 2,62-2,73 (m, 2H); 2,76-2,86 (m, 2H); 4,03 (s, 2H); 4,40 (q, 2H); 6,96 (d, 2H); 7,20 (d, 2H); 7,51 (d, 1H); 10,41 (d, 1H) ppm.	MW: 465,62 MS (ESI) [M+1]⁺: 466	INTB3 / 1
3	 [3-Ethyl-4-oxo-5-[1-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-((S)-4-methyl-4,5-	(DMSO-d₆, über K₂CO₃ gelagert, Hauptisomer): δ = 1,10-1,34 (m, 6H); 1,60-1,75 (m, 4H); 2,37-2,48 (m, 4H); 2,55-2,75 (m, 4H);	MW: 451,59 MS (ESI) [M+1]⁺: 452	INTB4 / 1

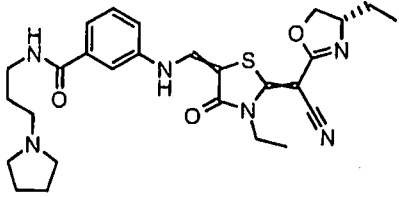
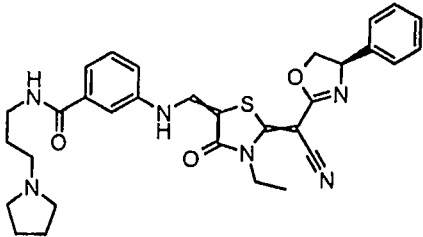
	dihydro-oxazol-2-yl)-acetonitrile 3,85 (t, 1H); 4,17-4,45 (m, 4H); 7,09-7,27 (m,b, 4H); 8,10 (s, 1H); 10,40 (s, 1H) ppm.			
4	 ((S)-4-Ethyl-4,5-dihydro-oxazol-2-yl)-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetonitrile	(CDCl₃, Hauptisomer): δ = 1,01 (t, 3H); 1,40 (t, 3H); 1,53-1,70 (m, 2H); 1,76-1,91 (m, 4H); 2,55-2,68 (m, 4H); 2,68-2,79 (m, 2H); 2,79-2,91 (m, 2H); 3,97 (t, 1H); 4,19-4,33 (m, 1H); 4,35-4,49 (m, 3H); 6,96 (d, 2H); 7,20 (d, 2H); 7,51 (d, 1H); 10,41 (d, 1H) ppm.	MW: 465,62 MS (ESI) [M+1]⁺: 466	INTB5 / 1
5	 [3-Ethyl-4-oxo-5-[1-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-((S)-4-isopropyl-4,5-dihydro-oxazol-2-yl)-acetonitrile	(DMSO-d₆, über K₂CO₃ gelagert, Hauptisomer): δ = 0,88 (d, 3H); 0,96 (d, 3H); 1,26 (t, 3H); 1,61-1,81 (m, 5H); 2,39-2,49 (m, 4H); 2,53-2,65 (m, 2H);	MW: 479,65 MS (ESI) [M+1]⁺: 480	INTB6 / 1

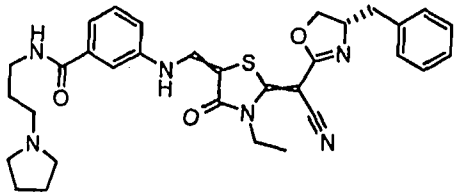
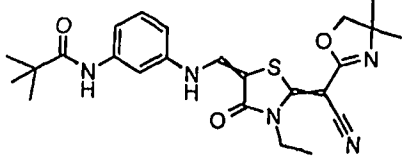
		2,65-2,76 (m, 2H); 4,00-4,15 (m, 2H); 4,18-4,36 (m, 3H); 7,13-7,30 (m, 4H); 8,10 (s, 1H); 10,38 (s, 1H) ppm.		
6	 3-[[2-[1-Cyano-1-(4,5-dihydro-oxazol-2-yl)-meth-(E oder Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5-(E/Z))-ylidenemethyl]-amino]-N-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-benzamide	(DMSO-d6, über K₂CO₃ gelagert, Hauptisomer): δ = 1,25 (t, 3H); 1,60-1,80 (m,b, 6H); 2,39-2,55 (m,b, 6H); 3,25-3,39 (m,b, 2H); 4,00 (t, 2H); 4,25 (q, 2H); 4,31 (t, 2H); 7,33-7,47 (m, 2H); 7,47-7,57 (m, 1H); 7,76 (s, 1H); 8,24 (s, 1H); 8,63 (t, 1H); 10,50 (s,b, 1H) ppm.	MW: 494,61 MS (ESI) [M+1]⁺: 495	INTB7 / 1
7	 3-[[2-[1-Cyano-1-(3-oxa-1-aza-	(DMSO-d6, über K₂CO₃ gelagert, Hauptisomer): δ = 1,26 (t, 3H); 1,57-1,92 (m, 14H);	MW: 548,70 MS (ESI) [M+1]⁺:	INTB8 / 1

	spiro[4.4]non-1-en-2-yl)-meth-(E oder Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5-(E/Z))-ylidenemethyl]-amino}-N-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-benzamide	2,37-2,51 (m, 6H); 3,21-3,32 (m, 2H); 4,15 (s, 2H); 4,25 (q, 2H); 7,30-7,48 (m, 2H); 7,52 (s, 1H); 7,72 (s, 1H); 8,23 (s, 1H); 8,62 (t, 1H); 10,49 (s, 1H) ppm.	549	
8	 3-[[2-[1-Cyano-1-((S)-4-methyl-4,5-dihydro-oxazol-2-yl)-meth-(E oder Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5-(E/Z))-ylidenemethyl]-amino}-N-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-benzamide	(DMSO-d₆, über K₂CO₃ gelagert, Hauptisomer): δ = 1,13-1,29 (m, 6H); 1,60-1,78 (m, 6H); 2,34-2,50 (m, 6H); 3,18-3,30 (m, 2H); 3,65-3,73 (m, 1H); 4,13-4,36 (m, 4H); 7,09 (d, 1H); 7,25 (t, 1H); 7,34 (d, 1H); 7,45 (s, 1H); 8,39 (s, 1H); 8,52 (t, 1H); 10,50 (s, 1H) ppm.	MW: 508,64 MS (ESI) [M+1]⁺: 509	INTB9 / 1
9	 3-[[2-[1-Cyano-1-(4,4-dimethyl-4,5-dihydro-oxazol-2-yl)-meth-(E oder Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5-(E/Z))-ylidenemethyl]-amino}-N-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-benzamide	(DMSO-d₆, über K₂CO₃ gelagert, Hauptisomer): δ = 1,15-1,38 (m, 9H); 1,76-2,07 (m, 6H);	MW: 522,67 MS (ESI) [M+1]⁺:	INTB1 0 / 1

112

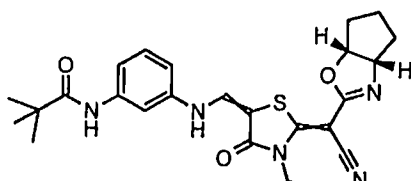
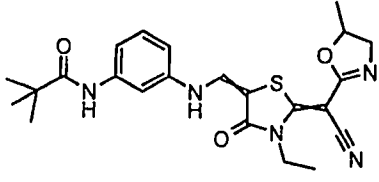
113

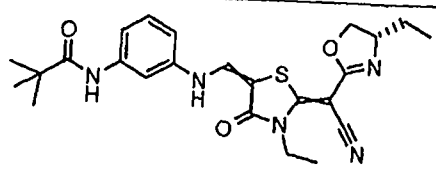
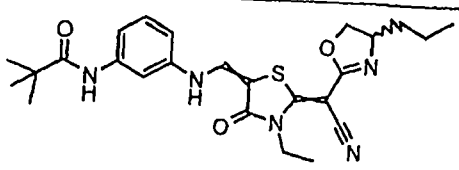
	dihydro-oxazol-2-yl)-meth-(E oder Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5-(E/Z))-ylidenemethyl]-amino}-N-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-benzamide	2,84-3,24 (m, 6H); 3,24-3,37 (m, 2H); 4,01 (s, 2H); 4,25 (q, 2H); 7,08 (s, 1H); 7,31 (s, 1H); 7,37-7,50 (m, 2H); 8,15 (m, 1H); 8,34 (s, 1H); 10,51 (d, 1H) ppm.	523	
10	 3-[[2-[1-Cyano-1-((S)-4-ethyl-4,5-dihydro-oxazol-2-yl)-meth-(E oder Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5-(E/Z))-ylidenemethyl]-amino}-N-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-benzamide	(DMSO-d6, über K₂CO₃ gelagert, Hauptisomer): δ = 0,93 (t, 3H); 1,23 (t, 3H); 1,45-1,61 (m, 2H); 1,61-1,78 (m, 6H); 2,33-2,50 (m, 6H); 3,20-3,31 (m, 2H); 3,92 (m, 1H); 4,10-4,38 (m, 4H); 7,16-7,72 (m, 4H); 8,30 (s, 1H); 8,59 (s, 1H); 10,51 (s, 1H) ppm.	MW: 522,67 MS (ESI) [M+1]⁺: 523	INTB1 1 / 1
11	 3-[[2-[1-Cyano-1-((R)-4-phenyl-4,5-dihydro-oxazol-2-yl)-meth-(E oder Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5-(E/Z))-ylidenemethyl]-amino}-N-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-benzamide	(DMSO-d6, über K₂CO₃ gelagert, Hauptisomer): δ = 1,29 (t, 3H); 1,59-1,80 (m, 6H); 2,32-2,50 (m, 6H);	MW: 570,71 MS (ESI) [M+1]⁺: 571	INTB1 2 / 1

	dihydro-oxazol-2-yl)-meth-(E oder Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5-(E/Z))-ylidenemethyl]-amino}-N-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-benzamide	3,18-3,31 (m, 2H); 4,17 (t, 1H); 4,31 (q, 2H); 4,75 (t, 1H); 5,42 (t, 1H); 7,20-7,58 (m, 8H); 7,71 (s, 1H); 8,25 (s, 1H); 8,61 (t, 1H); 10,50 (s, 1H) ppm.		
12	 3-[[2-[1-((S)-4-Benzyl-4,5-dihydro-oxazol-2-yl)-1-cyano-meth-(E oder Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5-(E/Z))-ylidenemethyl]-amino}-N-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-benzamide	(DMSO-d₆, über K₂CO₃ gelagert, Hauptisomer): δ = 1,25 (t, 3H); 1,59-1,82 (m, 6H); 2,32-2,50 (m, 6H); 2,65-2,80 (m, 1H); 3,05 (dd, 1H); 3,20-3,31 (m, 2H); 4,03 (t, 1H); 4,17-4,33 (m, 3H); 4,49-4,62 (m, 1H); 6,98-7,55 (m, 10H); 8,20 (s, 1H); 10,51 (s, 1H) ppm.	MW: 584,74 MS (ESI) [M+1]⁺: 585	INTB1 3 / 1
13	 N-(3-[[2-[1-Cyano-1-(4,4-dimethyl-4,5-dihydro-oxazol-2-yl)-meth-(E oder Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-	(DMSO-d₆, über K₂CO₃ gelagert, Hauptisomer): δ = 1,14-1,35 (m, 18H); 3,99 (d, 2H); 4,24 (q, 2H);	MW: 467,59 MS (ESI) [M+1]⁺: 468	INTB1 4 / 1

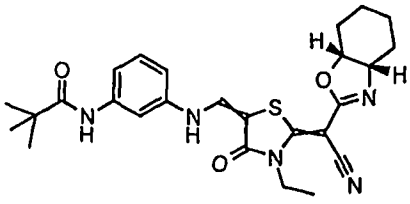
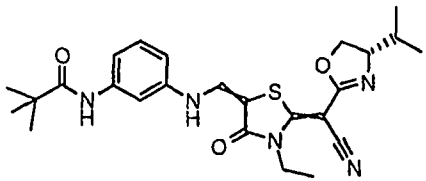
114

115

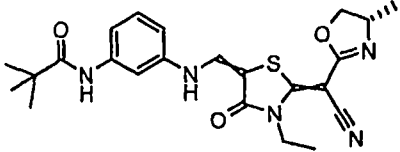
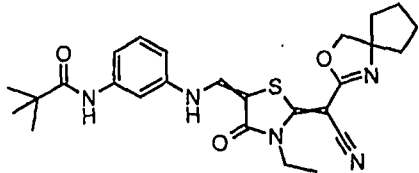
	thiazolidin-(5-(E/Z))-ylidenemethyl]-amino}-phenyl)-2,2-dimethyl-propionamide	6,94 (d, 1H); 7,25 (t, 1H); 7,35 (d, 1H); 7,70 (s, 1H); 8,08 (s, 1H); 9,22 (s, 1H); 10,50 (s, 1H) ppm.		
14	 N-(3-([2-((3aS,6aR)-1-Cyano-1-4,5,6,6a-tetrahydro-3aH-cyclopentaoxazol-2-yl)meth-(E oder Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5-(E/Z))-ylidenemethyl]-amino)-phenyl)-2,2-dimethyl-propionamide	(DMSO-d ₆ , über K ₂ CO ₃ gelagert, Hauptisomer): δ = 1,14-1,29 (m, 12H); 1,29-1,48 (m, 1H); 1,53-1,85 (m, 4H); 1,85-1,98 (m, 1H); 4,23 (q, 2H); 4,68 (t, 1H); 5,03 (t, 1H); 6,92 (d, 1H); 7,23 (t, 1H); 7,35 (d, 1H); 7,69 (s, 1H); 8,08 (s, 1H); 9,23 (s, 1H); 10,49 (s, 1H) ppm.	MW: 479,60 MS (ESI) [M+1] ⁺ : 480	INTB1 5 / 1
15	 N-(3-([2-1-Cyano-1-(5-methyl-4,5-dihydro-oxazol-2-yl)meth-(E oder Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5-(E/Z))-ylidenemethyl]-amino)-phenyl)-2,2-dimethyl-propionamide	(DMSO-d ₆ , über K ₂ CO ₃ gelagert, Hauptisomer): δ = 1,18-1,29 (m, 12H); 1,33 (d, 3H); 3,52 (dd, 1H); 4,10 (dd, 1H);	MW: 453,56 MS (ESI) [M+1] ⁺ : 454	INTB1 6 / 1

	amino}-phenyl)-2,2-dimethyl-propionamide	4,25 (q, 2H); 4,79 (m, 1H); 6,94 (d, 1H); 7,24 (t, 1H); 7,38 (d, 1H); 7,72 (s, 1H); 8,06 (s, 1H); 10,49 (s, 1H) ppm.		
16	 N-(3-([2-[1-Cyano-1-((S)-4-ethyl-4,5-dihydro-oxazol-2-yl)-meth-(E oder Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5-(E/Z))-ylidenemethyl]-amino}-phenyl)-2,2-dimethyl-propionamide	(DMSO-d₆, über K₂CO₃ gelagert, Hauptisomer): δ = 0,94 (t, 3H); 1,14-1,33 (m, 12H); 1,49-1,66 (m, 2H); 3,93-4,05 (m, 1H); 4,16-4,30 (m, 3H); 4,36 (t, 1H); 6,86 (d, 1H); 7,25 (t, 1H); 7,37 (d, 1H); 7,72 (s, 1H); 8,05 (d, 1H); 9,25 (s, 1H); 10,50 (d, 1H) ppm.	MW: 467,59 MS (ESI) [M+1]⁺: 468	INTB1 7 / 1
17	 N-(3-([2-[1-Cyano-1-(4-propyl-4,5-dihydro-oxazol-2-yl)-meth-(E oder Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5-(E/Z))-ylidenemethyl]-amino}-phenyl)-2,2-dimethyl-propionamide	(DMSO-d₆, über K₂CO₃ gelagert, Hauptisomer): δ = 0,93 (t, 3H); 1,13-1,30 (m, 12H); 1,31-1,64 (m, 4H); 3,97 (t, 1H);	MW: 481,62 MS (ESI) [M+1]⁺: 482	INTB1 8 / 1

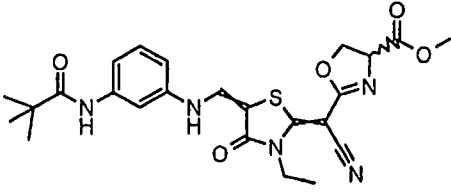
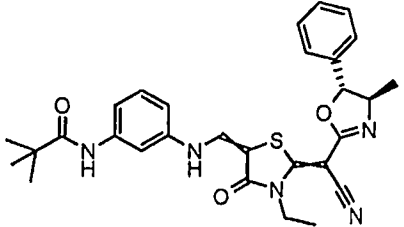
116

	amino}-phenyl)-2,2-dimethyl-propionamide	4,19-4,31 (m, 3H); 4,38 (t, 1H); 6,95 (d, 1H); 7,25 (t, 1H); 7,38 (d, 1H); 7,73 (s, 1H); 8,06 (d, 1H); 9,25 (s, 1H); 10,50 (d, 1H) ppm.		
18	 N-(3-([2-[(3aS,7aR)-1-Cyano-1-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-benzooxazol-2-yl-meth-(E oder Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5-(E/Z))-yildenemethyl]-amino}-phenyl)-2,2-dimethyl-propionamide	(DMSO-d₆, über K₂CO₃ gelagert, Hauptisomer): δ = 1,16-1,30 (m, 12H); 1,32-1,51 (m, 4H); 1,72-1,90 (m, 4H); 4,10 (m, 1H); 4,26 (q, 2H); 4,60 (m, 1H); 6,95 (d, 1H); 7,24 (t, 1H); 7,37 (d, 1H); 7,73 (s, 1H); 8,06 (d, 1H); 9,24 (s, 1H); 10,50 (d, 1H) ppm.	MW: 493,63 MS (ESI) [M+1]⁺: 494	INTB1 9 / 1
19	 N-(3-([2-[1-Cyano-1-((S)-4-isopropyl-4,5-dihydro-oxazol-2-yl)-meth-(E oder Z)-ylidene]-3-ethyl-4-	(DMSO-d₆, über K₂CO₃ gelagert, Hauptisomer): δ = 0,90 (d, 3H); 0,99 (d, 3H); 1,13-1,33 (m, 12H);	MW: 481,62 MS (ESI) [M+1]⁺: 482	INTB2 0 / 1

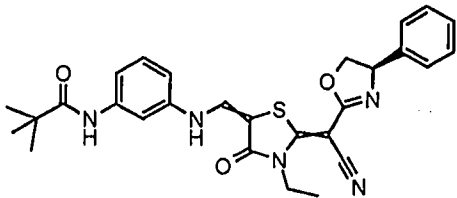
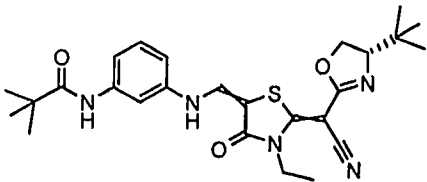
117

	oxo-thiazolidin-(5-(E/Z))-ylidenemethyl]-amino}-phenyl)-2,2-dimethyl-propionamide	1,73 (m, 1H); 4,00-4,15 (m, 2H); 4,17-4,38 (m, 3H); 7,05 (d, 1H); 7,25 (t, 1H); 7,38 (d, 1H); 7,73 (s, 1H); 8,08 (d, 1H); 9,26 (s, 1H); 10,50 (d, 1H) ppm.		
20	 N-(3-([2-[1-Cyano-1-((S)-4-methyl-4,5-dihydro-oxazol-2-yl)-meth-(E oder Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5-(E/Z))-ylidenemethyl]-amino}-phenyl)-2,2-dimethyl-propionamide	(DMSO-d6, über K₂CO₃ gelagert, Hauptisomer): δ = 1,12-1,30 (m, 15); 3,72-3,87 (m, 1H); 4,17-4,42 (m, 4H); 6,83 (s,b, 1H); 7,18 (t, 1H); 7,32 (d, 1H); 7,56 (s, 1H); 8,17 (s, 1H); 9,25 (s, 1H); 10,51 (s, 1H) ppm.	MW: 453,56 MS (ESI) [M+1]⁺: 454	INTB2 1 / 1
21	 N-(3-([2-[1-Cyano-1-(3-oxa-1-aza-spiro[4.4]non-1-en-2-yl)-meth-(E oder Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5-(E/Z))-ylidenemethyl]-amino}-phenyl)-2,2-dimethyl-propionamide	(DMSO-d6, über K₂CO₃ gelagert, Hauptisomer): δ = 1,14-1,31 (m, 12H); 1,57-1,74 (m, 4H); 1,74-1,90 (m, 4H); 4,13 (s, 2H); 4,25 (q, 2H);	MW: 493,63 MS (ESI) [M+1]⁺: 494	INTB2 2 / 1

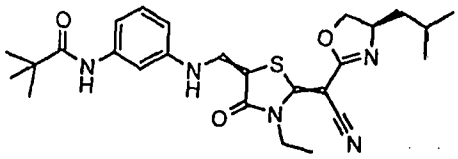
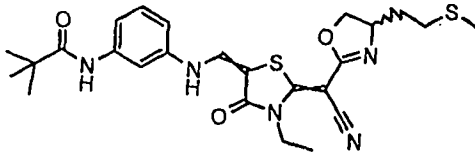
118

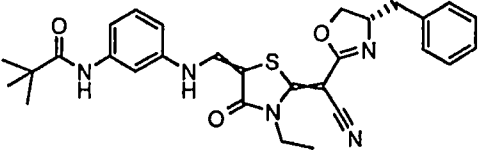
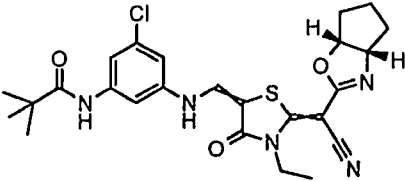
	propionamide	6,96 (d, 1H); 7,27 (t, 1H); 7,38 (d, 1H); 7,75 (s, 1H); 8,15 (d, 1H); 9,26 (s, 1H); 10,43 (d, 1H) ppm.		
22	 2-{Cyano-[5-[1-[3-(2,2-dimethylpropionylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-methyl}-4,5-dihydro-oxazole-4-carboxylic acid methyl ester	(DMSO-d6, über K₂CO₃ gelagert, Hauptisomer): δ = 1,15-1,31 (m, 9H); 3,71 (s, 3H); 4,27 (q, 2H); 4,44-4,56 (m, 2H); 4,96 (t, 1H); 6,95 (d, 1H); 7,25 (t, 1H); 7,38 (d, 1H); 7,75 (s, 1H); 8,10 (d, 1H); 9,26 (s, 1H); 10,54 (d, 1H) ppm.	MW: 497,57 MS (ESI) [M+1]⁺: 498	INTB2 3 / 1
23	 N-(3-{[2-[1-Cyano-1-((4R,5R)-4-methyl-5-phenyl-4,5-dihydro-oxazol-2-yl)-meth-(E oder Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5-(E/Z))-ylidenemethyl]-amino}-	(DMSO-d6, über K₂CO₃ gelagert, Hauptisomer): δ = 1,20-1,33 (m, 12H); 1,40 (d, 1H); 4,13 (m, 1H); 4,29 (q, 2H); 5,27 (d, 1H); 6,95 (d, 1H);	MW: 529,66 MS (ESI) [M+1]⁺: 530	INTB2 4 / 1

119

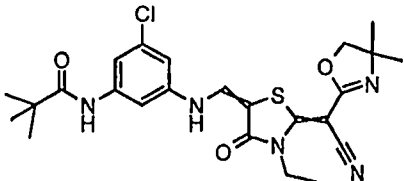
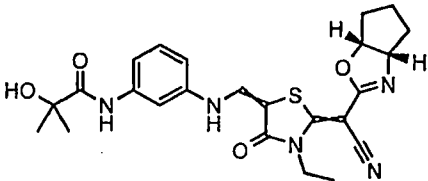
	phenyl)-2,2-dimethyl-propionamide	7,25 (t, 1H); 7,32-7,48 (m, 6H); 7,75 (s, 1H); 8,10 (d, 1H); 9,25 (s, 1H); 10,53 (d, 1H) ppm.		
24	 N-(3-([2-[1-Cyano-1-((R)-4-phenyl-4,5-dihydro-oxazol-2-yl)-meth-(E oder Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5-(E/Z))-ylidenemethyl]-amino}-phenyl)-2,2-dimethyl-propionamide	(DMSO-d ₆ , über K ₂ CO ₃ gelagert, Hauptisomer): δ = 1,17-1,35 (m, 12H); 4,07 (t, 1H); 4,30 (q, 2H); 4,74 (t, 1H); 5,43 (t, 1H); 6,91 (d, 1H); 7,18-7,43 (m, 7H); 7,70 (s, 1H); 8,08 (d, 1H); 9,24 (s, 1H); 10,51 (d, 1H) ppm.	MW: 515,64 MS (ESI) [M+1] ⁺ : 516	INTB2 5 / 1
25	 N-(3-([2-[1-((S)-4-tert-Butyl-4,5-dihydro-oxazol-2-yl)-1-cyano-meth-(E oder Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5-(E/Z))-ylidenemethyl]-amino}-phenyl)-2,2-dimethyl-propionamide	(DMSO-d ₆ , über K ₂ CO ₃ gelagert, Hauptisomer): δ = 0,91 (s, 9H); 1,15-1,34 (m, 12H); 3,97-4,07 (m, 1H); 4,13-4,33 (m, 4H); 6,96 (d, 1H); 7,26 (t, 1H); 7,38 (d, 1H); 7,23 (s, 1H);	MW: 495,65 MS (ESI) [M+1] ⁺ : 496	INTB2 6 / 1

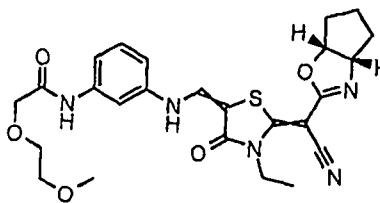
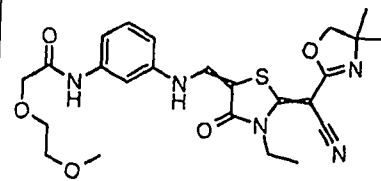
120

		8,05 (d, 1H); 9,25 (s, 1H); 10,49 (d, 1H) ppm.		
26	 N-(3-([2-[1-Cyano-1-((R)-4-isobutyl-4,5-dihydro-oxazol-2-yl)-meth-(E oder Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5-(E/Z))-ylidenemethyl]-amino}-phenyl)-2,2-dimethyl-propionamide	(DMSO-d₆, über K₂CO₃ gelagert, Hauptisomer): δ = 0,89-1,00 (m, 6H); 1,14-1,41 (m, 13H); 1,49-1,61 (m, 1H); 1,69-1,82 (m, 1H); 3,92 (t, 1H); 4,19-4,35 (m, 3H); 4,40 (t, 1H); 6,94 (d, 1H); 7,25 (t, 1H); 7,37 (d, 1H); 7,72 (s, 1H); 8,08 (s, 1H); 9,26 (s, 1H); 10,50 (s, 1H) ppm.	MW: 495,65 MS (ESI) [M+1]⁺: 496	INTB2 7 / 1
27	 N-(3-([2-[1-Cyano-1-[4-(2-methylsulfanyl-ethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-yl]-meth-(E oder Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5-(E/Z))-ylidenemethyl]-amino}-phenyl)-2,2-dimethyl-propionamide	(DMSO-d₆, über K₂CO₃ gelagert, Hauptisomer): δ = 1,15-1,33 (m, 12H); 1,79 (q, 2H); 2,61 (m, 2H); 4,03 (t, 1H); 4,26 (q, 2H); 4,30-4,44 (m, 2H); 6,95 (d, 1H); 7,25 (t, 1H);	MW: 513,68 MS (ESI) [M+1]⁺: 514	INTB2 8 / 1

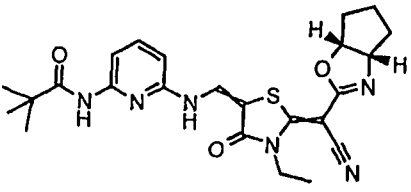
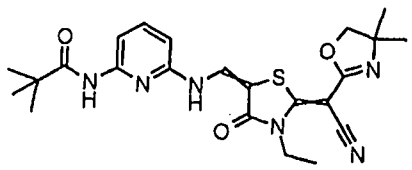
		7,38 (d, 1H); 7,75 (s, 1H); 8,06 (d, 1H); 9,26 (s, 1H); 10,50 (d, 1H) ppm.		
28	 N-(3-([2-[1-((S)-4-Benzyl-4,5-dihydro-oxazol-2-yl)-1-cyano-meth-(E oder Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5-(E/Z))-yildenemethyl]-amino}-phenyl)-2,2-dimethyl-propionamide	(DMSO-d₆, über K₂CO₃ gelagert, Hauptisomer): δ = 1,16-1,31 (m, 12H); 2,73 (dd, 1H); 3,07 (dd, 1H); 3,97-4,09 (m, 1H); 4,19-4,33 (m, 3H); 4,57 (m, 1H); 6,97 (d, 1H); 7,19-7,41 (m, 7H); 7,75 (s, 1H); 8,09 (d, 1H); 9,26 (s, 1H); 10,57 (d, 1H) ppm.	MW: 529,66 MS (ESI) [M+1]⁺: 530	INTB2 9 / 1
29	 N-(3-Chloro-5-([2-[(3aS,6aR)-1-cyano-1,4,5,6,6a-tetrahydro-3aH-cyclopentaoxazol-2-yl-meth-(E oder Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5-(E/Z))-yildenemethyl]-amino}-phenyl)-2,2-dimethyl-propionamide	(DMSO-d₆, über K₂CO₃ gelagert, Hauptisomer): δ = 1,13-1,41 (m, 13H); 1,53-1,82 (m, 4H); 1,82-1,98 (m, 1H); 4,23 (q, 2H); 4,69 (t, 1H); 5,04 (t, 1H); 7,00 (s, 1H); 7,51 (s, 1H);	MW: 514,05 MS (ESI) [M+1]⁺: 515	INTB3 0 / 1

122

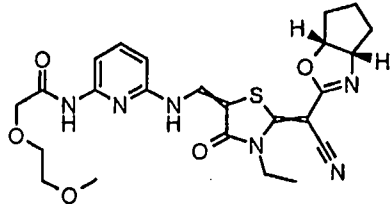
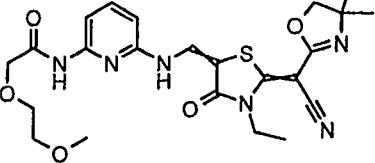
		7,64 (s, 1H); 8,05 (s, 1H); 9,36 (s, 1H); 10,43 (s, 1H) ppm.		
30	 N-(3-Chloro-5-{[2-[1-cyano-1-(4,4-dimethyl-4,5-dihydro-oxazol-2-yl)-meth-(E oder Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5-(E/Z))-ylidenemethyl]-amino}-phenyl)-2,2-dimethyl-propionamide	(DMSO-d ₆ , über K ₂ CO ₃ gelagert, Hauptisomer): δ = 1,13-1,35 (m, 18H); 4,00 (s, 2H); 4,22 (q, 2H); 7,01 (s, 1H); 7,50 (s, 1H); 7,64 (s, 1H); 8,07 (s, 1H); 9,35 (s, 1H); 10,43 (s, 1H) ppm.	MW: 502,04 MS (ESI) [M+1] ⁺ : 503	INTB3 1 / 1
31	 N-(3-{[2-[(3aS,6aR)-1-Cyano-1-4,5,6,6a-tetrahydro-3aH-cyclopentaoxazol-2-yl-meth-(E oder Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5-(E/Z))-ylidenemethyl]-amino}-phenyl)-2-hydroxy-2-methyl-propionamide	(DMSO-d ₆ , über K ₂ CO ₃ gelagert, Hauptisomer): δ = 1,17-1,42 (m, 1H); 1,25 (t, 3H); 1,37 (s, 6H); 1,52-1,82 (m, 1H); 1,82-1,98 (m, 1H); 4,25 (q, 2H); 4,69 (t, 1H); 5,04 (t, 1H); 5,25 (s, 1H); 6,95 (d, 1H); 7,24 (t, 1H); 7,43 (d, 1H);	MW: 481,57 MS (ESI) [M+1] ⁺ : 482	INTB3 2 / 1

		7,84 (s, 1H); 8,08 (s, 1H); 9,63 (s, 1H); 10,47 (s, 1H) ppm.		
32	 N-(3-([2-((3aS,6aR)-1-Cyano-1-4,5,6,6a-tetrahydro-3aH-cyclopentaoxazol-2-yl)-meth-(E oder Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5-(E/Z))-ylidenemethyl]-amino)-phenyl)-2-(2-methoxyethoxy)-acetamide	(DMSO-d6, über K₂CO₃ gelagert, Hauptisomer): δ = 1,18-1,46 (m, 1H); 1,24 (t, 3H); 1,50-1,83 (m, 4H); 1,83-1,98 (m, 1H); 3,30 (s, 3H); 3,54 (t, 2H); 3,68 (t, 2H); 4,09 (s, 2H); 4,24 (q, 2H); 4,69 (t, 1H); 5,05 (t, 1H); 6,94-7,04 (m, 1H); 7,22-7,31 (m, 2H); 7,74 (s, 1H); 8,05 (s, 1H); 9,70 (s, 1H); 10,51 (s, 1H) ppm.	MW: 511,60 MS (ESI) [M+1]⁺: 512	INTB3 3 / 1
33	 N-(3-([2-[1-Cyano-1-(4,4-dimethyl-4,5-dihydro-oxazol-2-yl)]-meth-(E oder Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5-(E/Z))-ylidenemethyl]-amino)-phenyl)-2-(2-methoxyethoxy)-acetamide	(DMSO-d6, über K₂CO₃ gelagert, Hauptisomer): δ = 1,25 (t, 3H); 1,30 (m, 6H); 3,30 (s, 3H); 3,54 (t, 2H);	MW: 499,59 MS (ESI) [M+1]⁺: 500	INTB3 4 / 1

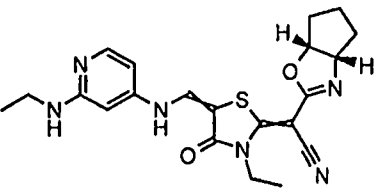
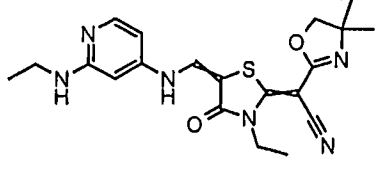
124

	amino}-phenyl)-2-(2-methoxyethoxy)-acetamide	3,68 (t, 2H); 4,01 (s, 2H); 4,19 (s, 2H); 4,24 (q, 2H); 6,96-7,03 (m, 1H); 7,23-7,31 (m, 2H); 7,78 (s, 1H); 8,06 (s, 1H); 9,71 (s, 1H); 10,52 (s, 1H) ppm.		
34	 N-(6-([2-[(3aS,6aR)-1-Cyano-1-4,5,6,6a-tetrahydro-3aH-cyclopentaoxazol-2-yl]-meth-(E oder Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-5-(E/Z)-ylidenemethyl]-amino)-pyridin-2-yl)-2,2-dimethylpropionamide	(DMSO-d ₆ , über K ₂ CO ₃ gelagert, Hauptisomer): δ = 1,15-1,45 (m, 13H); 1,53-1,82 (m, 4H); 1,82-1,98 (m, 1H); 4,24 (q, 2H); 4,69 (t, 1H); 5,04 (t, 1H); 6,81 (dd, 1H); 7,66-7,78 (m, 2H); 8,79 (d, 1H); 9,70 (s, 1H); 10,77 (d, 1H) ppm.	MW: 480,59 MS (ESI) [M+1] ⁺ : 481	INTB3 5 / 1
35	 N-(6-([2-[1-Cyano-1-(4,4-dimethyl-4,5-dihydro-oxazol-2-yl)]-meth-(E oder Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-5-(E/Z)-ylidenemethyl]-amino)-pyridin-2-yl)-2,2-dimethylpropionamide	(DMSO-d ₆ , über K ₂ CO ₃ gelagert, Hauptisomer): δ = 1,20-1,29 (m, 12H); 1,30 (s, 6H); 4,01 (s, 2H); 4,25 (q, 2H);	MW: 468,58 MS (ESI) [M+1] ⁺ : 469	INTB3 6 / 1

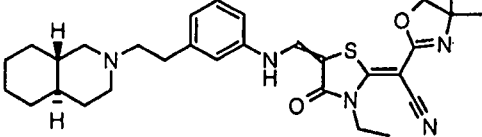
125

	amino}-pyridin-2-yl)-2,2-dimethyl-propionamide	6,81 (dd, 1H); 7,68-7,77 (m, 2H); 8,80 (s, 1H); 9,70 (s, 1H); 10,80 (s, 1H) ppm.		
36	 N-(6-([2-[(3aS,6aR)-1-Cyano-1-4,5,6,6a-tetrahydro-3aH-cyclopentaoxazol-2-yl-meth-(E oder Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5-(E/Z))-ylidenemethyl]-amino)-pyridin-2-yl)-2-(2-methoxyethoxy)-acetamide	(DMSO-d₆, über K₂CO₃ gelagert, Hauptisomer): δ = 1,15-1,49 (m, 4H); 1,49-1,82 (m, 4H); 1,82-1,98 (m, 1H); 3,32 (s, 3H); 3,51 (t, 2H); 3,69 (t, 2H); 4,14 (d, 2H); 4,22 (q, 2H); 4,68 (t, 1H); 5,03 (t, 1H); 6,80 (d, 1H); 7,66-7,79 (m, 2H); 8,74 (s, 1H); 9,94 (s, 1H); 10,82 (s, 1H) ppm.	MW: 512,59 MS (ESI) [M+1]⁺: 513	INTB3 7 / 1
37	 N-(6-([2-[1-Cyano-1-(4,4-dimethyl-4,5-dihydro-oxazol-2-yl)-meth-(E oder Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5-(E/Z))-ylidenemethyl]-amino)-pyridin-2-yl)-2-(2-methoxyethoxy)-acetamide	(DMSO-d₆, über K₂CO₃ gelagert, Hauptisomer): δ = 1,25 (t, 3H); 1,30 (s, 6H); 3,32 (s, 3H); 3,52 (t, 2H); 3,69 (t, 2H);	MW: 500,58 MS (ESI) [M+1]⁺: 501	INTB3 8 / 1

126

	amino}-pyridin-2-yl)-2-(2-methoxy-ethoxy)-acetamide	4,01 (s, 2H); 4,16 (s, 2H); 4,24 (q, 2H); 6,83 (dd, 1H); 7,72-7,80 (m, 2H); 8,72 (s, 1H); 9,98 (s, 1H); 10,87 (s, 1H) ppm.		
38	 [3-Ethyl-5-[1-(2-ethylamino-pyridin-4-ylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-(3aS,6aR)-4,5,6,6a-tetrahydro-3aH-cyclopentaoxazol-2-yl-acetonitrile	(DMSO-d₆, über K₂CO₃ gelagert, Hauptisomer): δ = 1,12 (t, 3H); 1,25 (t, 3H); 1,28-1,42 (m, 1H); 1,52-1,82 (m, 4H); 1,83-1,97 (m, 1H); 3,22 (pentuplett, 2H); 4,23 (q, 2H); 4,70 (t, 1H); 5,05 (t, 1H); 6,23 (s, 1H); 6,38-6,50 (m, 2H); 7,82 (d, 1H); 8,06 (s, 1H); 10,33 (s, 1H) ppm.	MW: 424,53 MS (ESI) [M+1]⁺: 425	INTB3 9 / 1
39	 (4,4-Dimethyl-4,5-dihydro-oxazol-2-yl)-[3-ethyl-5-[1-(2-ethylamino-	(DMSO-d₆, über K₂CO₃ gelagert, Hauptisomer): δ = 1,20 (t, 3H); 1,31 (t, 3H); 1,36 (s, 6H);	MW: 412,52 MS (ESI) [M+1]⁺:	INTB4 0 / 1

127

	pyridin-4-ylamino)-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetonitrile	3,30 (pentuplett, 2H); 4,08 (s, 2H); 4,30 (q, 2H); 6,31 (s, 1H); 6,46-6,57 (m, 2H); 7,90 (d, 1H); 8,10 (d, 1H); 10,42 (d, 1H) ppm.	413	
40	 (4,4-Dimethyl-4,5-dihydro-oxazol-2-yl)-[3-ethyl-5-[1-{3-[(4aR,8aS)-2-(decahydro-isoquinolin-2-yl)-ethyl]-phenylamino}-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetonitrile	(DMSO-d ₆ , über K ₂ CO ₃ gelagert, Hauptisomer): 0,70-1,33 (m, 16H); 1,36-1,72 (m, 6H); 1,89 (t, 1H); 2,35-2,50 (m, 2H); 2,59-2,95 (m, 4H); 3,95 (s, 2H); 4,19 (q, 2H); 6,87 (d, 1H); 6,97-7,25 (m, 3H); 8,10 (s, 1H); 10,32 (s,b, 1H) ppm.	MW: 533,74 MS (ESI) [M+1] ⁺ : 534	INTB4 8 / 1

128

Synthese weiterer erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I)

Beispiel 41

229
2-{Cyano-[5-[1-[3-(2,2-dimethyl-propionylamino)-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-methyl]-oxazole-4-carboxylic acid methyl ester

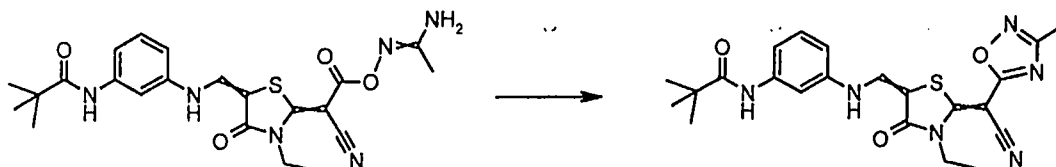


100 mg der unter **Beispiel 22**) beschriebenen Verbindung werden in 6 ml Benzol gelöst. Es werden 54 mg DDQ zugegeben und es wird 10 Minuten unter Rückfluß gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Wasser versetzt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Lösung wird mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, eingeeengt und nach Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel und anschließender Kristallisation aus Ethanol werden 11 mg der Titelverbindung als pH abhängiges 5-(E/Z)-Isomerengemisch erhalten.

¹H-NMR (DMSO-d₆, über K₂CO₃ gelagert, Hauptisomer): δ = 1,24 (s, 9H); 1,30 (t, 3H); 3,86 (s, 3H); 4,30 (q, 2H); 6,89-7,02 (m, 1H); 7,19-7,33 (m, 2H); 7,39 (d, 1H); 7,73 (s, 1H); 8,17 (s, 1H); 8,86 (s, 1H); 9,26 (s, 1H); 10,81 (s, 1H) ppm.

Beispiel 42

N-(3-{[2-[1-Cyano-1-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-meth-(E oder Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5-(E/Z))-ylidenemethyl]-amino}-phenyl)-2,2-dimethyl-propionamide



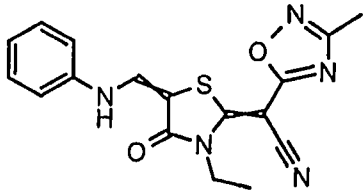
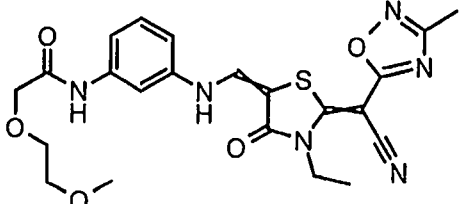
205 mg der unter **Intermediat INTB2**) beschriebenen Verbindung werden in 16 mL Tetrahydrofuran gelöst, mit 270 mg Burges-Reagenz versetzt und eine Stunde unter Rückfluß gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit halb-gesättigter

Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, eingeeengt und nach Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel werden 27 mg der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (DMSO-d₆, über K₂CO₃ gelagert, Hauptisomer): δ = 1,24 (s, 9H); 1,31 (t, 3H); 2,40 (s, 3H); 4,32 (q, 2H); 7,00 (d, 1H); 7,28 (t, 1H); 7,39 (d, 1H); 7,79 (s, 1H); 8,20 (s, 1H); 9,28 (s, 1H); 10,83 (s,b, 1H) ppm.

Analog können folgende Verbindungen der allgemeinen Formel (I) hergestellt werden.

10 Tabelle 7: Verbindungen der allgemeinen Formel (I)

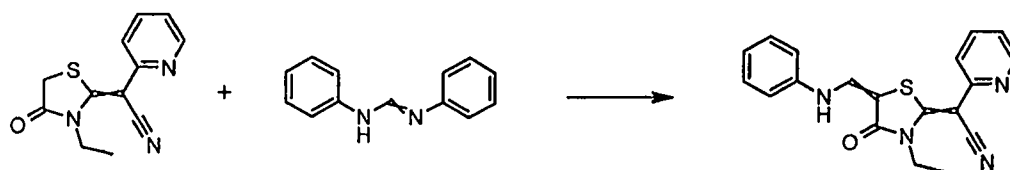
Bei- spiel Nr.	Struktur und Name	¹ H-NMR	Mol. Gewicht / MS (ESI) [M+1] ⁺	Edukt / Syn- these analog
43	 [3-Ethyl-4-oxo-5-[1-phenylamino-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-acetonitrile	(DMSO-d₆, über K₂CO₃ gelagert, Hauptisomer): δ = 1,31 (t, 3H); 2,40 (s, 3H); 4,31 (q, 2H); 7,07-7,18 (m, 1H); 7,30-7,44 (m, 4H); 8,26 (d, 1H); 10,62 (d, 1H) ppm.	MW: 353.41 MS (ESI) [M+1]⁺: 354	INTB4 1 / 42
44		(DMSO-d₆, über K₂CO₃ gelagert, Hauptisomer): δ = 1,30 (t, 3H); 2,40 (s, 3H);	MW: 484.54 MS (ESI) [M+1]⁺:	INTB4 2 / 42

	N-(3-[[2-[1-Cyano-1-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-meth-(E oder Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5-(E/Z))-ylidenemethyl]-amino}-phenyl)-2-(2-methoxyethoxy)-acetamide	3,32 (s, 3H); 3,55 (t, 2H); 3,68 (t, 2H); 4,10 (s, 2H); 4,31 (q, 2H); 7,02-7,11 (m, 1H); 7,27-7,37 (m, 2H); 7,83 (s, 1H); 8,21 (s, 1H); 9,77 (s, 1H); 10,86 (s, 1H) ppm.	485	
--	---	--	-----	--

131

Beispiel 45

- 5 [3-Ethyl-4-oxo-5-[1-phenylamino-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-pyridin-2-yl-acetonitrile



10

0,72 g (2,94 mmol) der unter INTT6) hergestellten Verbindung und 0,63 g (3,21 mmol) N, N'-diphenylformamidin 20 Minuten werden zusammen bei 140°C erhitzt. Nach Abkühlen werden ca. 0,40 g des Rohproduktes in 7 mL Dimethylsulfoxid (mit 0,1 % zugesetztem TFA) gelöst. Die erhaltene Lösung wird über Reverse-Phase-Chromatography (Acetonitril/Wasser, 0,1% TFA) gereinigt. Nach Lyophilization werden 0,28g der Titelverbindung erhalten.

15

¹H NMR (DMSO-d₆, Hauptisomer): δ = 1,31 (t, 3H); 4,36 (q, 2H); 7,05 (t, 1 H); 7,22 (dd, 2H); 7,27-7,37 (m, 3H); 7,62 (d, 1H); 7,89 (t, 1H); 8,05 (d, 1H); 8,62 (d, 1H); 10,19 (d, 1H) ppm.

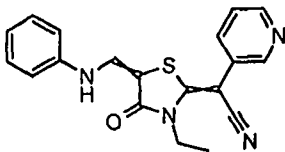
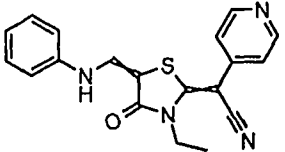
20

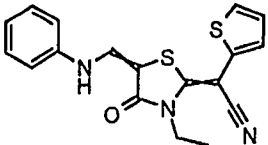
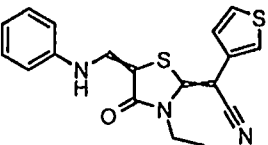
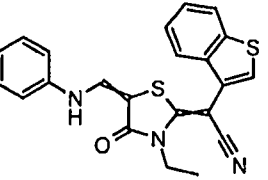
MW: 348,43; MS (ES⁺) gefunden:[M+1]⁺: 349.

Die nachfolgenden Verbindungen der allgemeinen Formel (I) werden analog der oben beschriebenen Verfahren hergestellt.

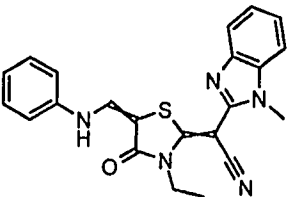
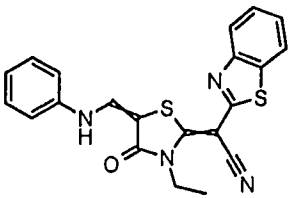
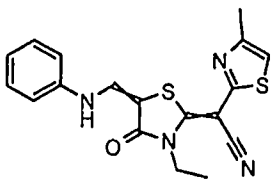
132

Tabelle 8: Verbindungen der allgemeinen Formel (I)

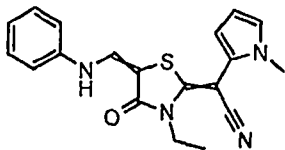
Bei- spiel Nr.	Struktur und Name	¹ H-NMR	Mol. Gewicht / MS (ESI) [M+1] ⁺	Edukt / Syn- these analog
46	 [3-Ethyl-4-oxo-5-[1-phenylamino-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-2-(E oder Z)-ylidene]-pyridin-3-yl-acetonitrile	(DMSO-d ₆ , Hauptisomer): δ = 1,33 (t, 3H); 4,21 (q, 2H); 7,00 (t, 1 H); 7,17 (d, 2H); 7,29 (t, 2H); 7,59 (dd, 1H); 7,99-8,04 (m, 2H); 8,64 (d, 1H); 8,75 (d, 1H); 9,77 (d, 1H) ppm.	MW: 348,43 MS (ES+) [M+1] ⁺ : 349	INTT7 / 45
47	 [3-Ethyl-4-oxo-5-[1-phenylamino-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-2-(E oder Z)-ylidene]-pyridin-4-yl-acetonitrile	(DMSO-d ₆ , Hauptisomer): δ = 1,29 (t, 3H); 4,19 (q, 2H); 7,05 (t, 1 H); 7,24 (d, 2H); 7,33 (t, 2H); 7,73 (dd, 2H); 8,13 (d, 1H); 8,72 (dd, 2H); 10,08 (d, 1H) ppm.	MW: 348,43 MS (ES+) [M+1] ⁺ : 349	INTT8 / 45

48	 3-Ethyl-4-oxo-5-[1-phenylamino-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-thiophen-2-yl-acetonitrile	(DMSO-d ₆ , Hauptisomer): δ = 1,29 (t, 3H); 4,19 (q, 2H); 7,01 (t, 1 H); 7,16 (dd, 1H); 7,20 (d, 2H); 7,27-7,32 (m, 3H); 7,71 (dd, 1H); 8,03 (d, 1H); 9,85 (d, 1H) ppm.	MW: 353,47 MS (ES+) [M+1] ⁺ : 354	INTT9 / 45
49	 [3-Ethyl-4-oxo-5-[1-phenylamino-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-thiophen-3-yl-acetonitrile	(DMSO-d ₆ , Hauptisomer): δ = 1,29 (t, 3H); 4,19 (q, 2H); 7,00 (t, 1 H); 7,18 (d, 2H); 7,25 (d, 1H); 7,29 (t, 2H); 7,68-7,72 (m, 1H); 7,76 (m, 1H); 7,99 (d, 1H); 9,76 (d, 1H) ppm.	MW: 353,47 MS (ES+) [M+1] ⁺ : 354	INTT10 / 45
50	 Benzo[b]thiophen-3-yl-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-phenylamino-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetonitrile	(DMSO-d ₆ , Hauptisomer): δ = 1,39 (t, 3H); 4,27 (q, 2H); 6,97 (t, 1H); 7,12 (d, 2H); 7,26 (t, 2H); 7,44-7,51 (m, 2H); 7,81 (dd, 1H); 7,98 (d, 1H);	MW: 403,53 MS (ES+) [M+1] ⁺ : 405	INTT11 / 45

133

		8,09 (dd, 1H); 8,11 (s, 1H); 9,63 (d, 1H) ppm.		
51	 [3-Ethyl-4-oxo-5-[1-phenylamino-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-(1-methyl-1H-benzoimidazol-2-yl)-acetonitrile	(DMSO-d ₆ , Hauptisomer): δ = 1,36 (br t, 3H); 3,88 (s, 3H); 4,29 (br q, 2H); 7,03 (t, 1H); 7,21 (d, 2H); 7,27-7,37 (m, 4H); 7,63 (d, 1H); 7,68 (d, 1H); 8,10 (d, 1H); 10,01 (d, 1H) ppm.	MW: 401,49 MS (ES+) [M+1] ⁺ : 402	INTT12 / 45
52	 Benzothiazol-2-yl-[3-ethyl-4-oxo-5-[1-phenylamino-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-acetonitrile	(DMSO-d ₆ , Hauptisomer): δ = 1,33 (t, 3H); 4,33 (q, 2H); 7,11 (t, 1H); 7,33-7,42 (m, 5H); 7,54 (t, 1H); 7,92 (d, 1H); 8,08 (d, 1H); 8,22 (d, 1H); 10,56 (d, 1H) ppm.	MW: 404,52 MS (ES+) [M+1] ⁺ : 405	INTT13 / 45
53	 [3-Ethyl-4-oxo-5-[1-phenylamino-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-(4-methyl-thiazol-2-yl)-acetonitrile	(DMSO-d ₆ , Hauptisomer): δ = 1,28 (t, 3H); 2,44 (s, 3H); 4,27 (q, 2H); 7,08 (t, 1H); 7,19 (s, 1H);	MW: 368,48 MS (ES+) [M+1] ⁺ : 369	INTT14 / 45

13A

	2-yl)-acetonitrile	7,29-7,39 (m, 4H); 8,12 (d, 1h); 10,33 (d, 1H) ppm.		
54	 [3-Ethyl-4-oxo-5-[1-phenylamino-meth-(E/Z)-ylidene]-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-(1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-acetonitrile	(DMSO-d6, Hauptisomer): δ = 1,30 (t, 3H); 3,55 (s, 3H); 4,19 (q, 2H); 6,09 (t, 1H); 6,20 (q, 1H); 6,92 (t, 1H); 6,99 (t, 1H); 7,17 (d, 2H); 7,29 (t, 2H); 7,98 (d, 1H); 9,75 (d, 1H) ppm.	MW: 350,45 MS (ES+) [M+1] ⁺ : 351	INTT15 / 45

35

130

Beispiele

- Die nachfolgenden Beispiele beschreiben die biologische Wirkung der
5 erfindungsgemäßen Verbindungen:

PLK Enzym-Assay

- 10 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 $33\text{P-}\gamma\text{-ATP}$ als Substrat in
15 einem Volumen von 15 μl in 384well Greiner Small Volume Microtiterplatten inkubiert (Endkonzentrationen im Puffer: 660 ng/ml PLK; 0.7 μM Casein, 0.5 μM ATP inkl. 400 nCi/ml $33\text{P-}\gamma\text{-ATP}$; 10 mM MgCl_2 , 1 mM MnCl_2 ; 0.01% NP40; 1 mM DTT, Proteaseinhibitoren; 0.1 mM Na_2VO_3 in 50 mM HEPES pH 7.5). Zum Beenden der Reaktion wird 5 μl Stopplösung (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 $33\text{P-}\gamma\text{-ATP}$ in Casein wird als Maß der Enzymaktivität durch β -Counting bestimmt. Das Maß der Inhibitoraktivität wird gegen eine Lösungsmittelkontroll (= ungehemmte
25 Enzymaktivität = 0% Inhibition) und den Mittelwert von mehreren Ansätzen die 300 μM Wortmannin enthielten (= voll gehemmte Enzymaktivität = 100% Inhibition) referenziert.

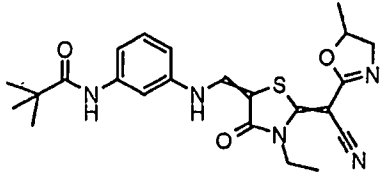
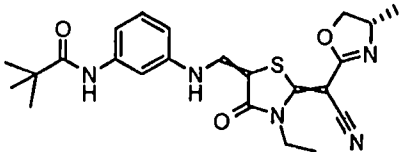
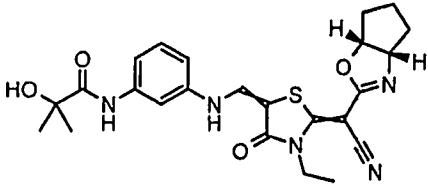
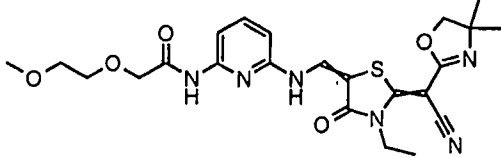
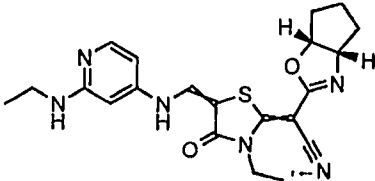
- Testsubstanzen werden in verschiedenen Konzentrationen (0 μM , sowie im Bereich 0,01 - 30 μM) eingesetzt. Die finale Konzentration des Lösungsmittels
30 Dimethylsulfoxid beträgt in allen Ansätzen 1,5%.

Proliferationsassay

137

- 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.

Tabelle 9: Assay-Daten

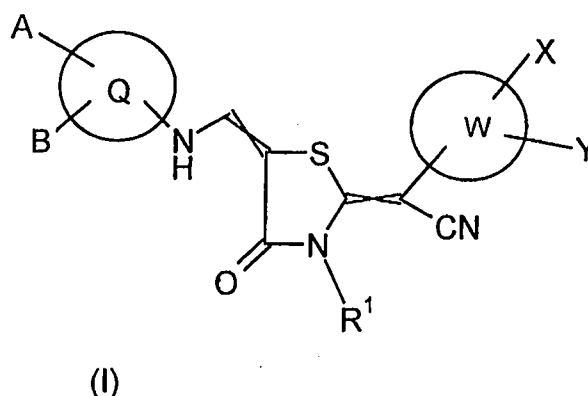
Beispiel Nr.	Struktur	Inhibition PLK-1 IC50 [nM]	Inhibition der Tumorzell- Proliferation (MaTu) IC50 [μM]
15		55	2.1
20		140	3.2
31		53	1.2
37		69	3.6
38		24	1.2

Aus der Tabelle 1 ist somit zu erkennen, dass die Verbindungen der
allgemeinen Formel (I) sowohl am Enzym als auch im Proliferationstest
5 inhibitorisch wirken.

Patentansprüche:

139

1. Verbindungen der allgemeinen Formel I



5

in der

Q

10

A und B

für Aryl oder Heteroaryl steht,

unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Amino oder Nitro stehen

oder

15

für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₂-C₉ Heterocycloalkyl oder mit der Gruppe -NR³R⁴ oder -CO(NR³)-Msubstituiertes C₁-C₆-Alkyl oder C₁-C₆-Alkoxy stehen, wobei das Heterocycloalkyl im Ring mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff,

20

Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere -(CO)- oder -SO₂- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können

25

und der Ring selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano, Halogen oder mit ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen substituiertes C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₁-C₆-Hydroxyalkyl oder mit der Gruppe -COR² oder -NR³R⁴ substituiert sein kann,

oder

für $-NR^3R^4$, $-NR^3(CO)-L$, $-NR^3(CO)-NR^3-L$, $-COR^2$, $-CO(NR^3)-M$, $-NR^3(CS)NR^3R^4$, $-NR^3SO_2-L$, $-SO_2-NR^3R^4$ oder $-SO_2(NR^3)-M$ stehen,

5 L

10

15

20

M

25

30

für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, C_1-C_6 -Hydroxyalkoxy, C_1-C_6 -Alkoxyalkoxy, C_2-C_6 -Heterocycloalkyl oder mit der Gruppe $-NR^3R^4$, substituiertes C_1-C_6 -Alkyl oder Heteroaryl, 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 oder mit ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen substituiertem C_1-C_6 -Alkyl, C_3-C_6 -Cycloalkyl, C_1-C_6 -Hydroxyalkyl oder mit der Gruppe $-COR^2$ oder $-NR^3R^4$ substituiert sein kann, steht, für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit der Gruppe $-NR^3R^4$ oder C_2-C_6 -Heterocycloalkyl substituiertes C_1-C_6 -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 Cyano, Halogen oder mit ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen substituiertem C_1-C_6 -Alkyl, C_3-C_6 -Cycloalkyl, C_1-C_6 -

140

- Hydroxyalkyl oder mit der Gruppe $-\text{COR}^2$ oder $-\text{NR}^3\text{R}^4$ substituiert sein kann, steht, 141
- W für Heteroaryl oder $\text{C}_2\text{-C}_9$ -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 $-(\text{CO})$ - oder $-\text{SO}_2$ - Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können,
- 5 X und Y unabhängig voneinander für Wasserstoff oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkoxy, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkylthio oder Aryl substituiertes $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkyl oder Aryl, oder für die Gruppe $-\text{COOR}^5$ oder $-\text{CONR}^3\text{R}^4$ stehen, oder
- 10 X und Y gemeinsam vom gleichen Atom oder von benachbarten Atomen von W aus einen $\text{C}_3\text{-C}_6$ -Cycloalkylring oder einen, $\text{C}_2\text{-C}_6$ -Heterocycloalkylring bilden, 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 $-(\text{CO})$ - oder $-\text{SO}_2$ - Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können
- 15 und der Ring selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkyl, $\text{C}_3\text{-C}_6$ -Cycloalkyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Hydroxyalkyl oder mit der Gruppe $-\text{NR}^3\text{R}^4$ substituiert sein kann,
- 20 R^1 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Cyano oder Halogen substituiertes $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkyl, C_3 -Cycloalkyl, Allyl oder Propargyl steht,
- 25 R^2 für Hydroxy, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkoxy oder die Gruppe $-\text{NR}^3\text{R}^4$ steht,
- 30

R³ und R⁴

unabhängig voneinander für Wasserstoff stehen oder für
gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder
verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₂-C₆-
Heterocycloalkyl, C₁-C₆-Hydroxyalkoxy oder mit der
Gruppe -NR³R⁴ substituiertes C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, -
CO-C₁-C₆-Alkyl oder Aryl stehen, 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 -SO₂- Gruppen im Ring
unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder
mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können
und wobei der C₂-C₆-Heterocycloalkylring selbst jeweils
gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder
verschieden mit Cyano, Halogen, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-
Hydroxyalkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₃-C₆-Cycloalkyl, oder mit der
Gruppe -NR³R⁴ oder -CO-NR³R⁴ substituiert sein kann,
oder

R³ und R⁴

gemeinsam einen C₂-C₆-Heterocycloalkylring bilden,
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 -SO₂- Gruppen im
Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder
mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können
und der Heterocycloalkylring selbst gegebenenfalls ein-
oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, C₁-
C₆-Alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₁-C₆-Hydroxyalkyl, C₁-C₆-
Alkoxyalkyl, Cyano, Hydroxy oder mit der Gruppe -NR³R⁴
substituiert sein kann und

R⁵

für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder
verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₂-C₆-
Heterocycloalkyl, C₁-C₆-Hydroxyalkoxy oder mit der

143

5 Gruppe -NR³R⁴ substituiertes C₁-C₆-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
10 mehrere -(CO)- oder -SO₂- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und der Heterocycloalkylring selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₁-C₆-Hydroxyalkyl, C₁-C₆-Alkoxyalkyl, Cyano, Hydroxy oder mit der Gruppe -NR³R⁴ substituiert sein kann

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

15

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

Q für Phenyl, Pyridyl, Naphthyl, Chinoliny, Benzimidazolyl, Indolyl, Indazolyl, Thiazolyl, Imidazolyl oder Pyrimidinyl
20 steht,

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

3. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß Anspruch 1 oder 2, in der
25

Q für Phenyl, Pyridyl, Naphthyl, Indolyl oder Pyrimidinyl steht,
M für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C₂-C₆-Heterocycloalkyl substituiertes C₁-C₆-Alkyl steht, wobei das Heterocycloalkyl im Ring
30 mindestens ein Atom, gleich oder verschieden, aus folgender Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält.

- 5 R^3 und R^4 unabhängig voneinander für Wasserstoff stehen oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C_1 - C_6 -Hydroxyalkoxy substituiertes C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy oder $-\text{CO}-C_1$ - C_6 -Alkyl stehen,
- 10 R^5 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C_2 - C_6 -Heterocycloalkyl, C_1 - C_6 -Hydroxyalkoxy oder mit der Gruppe $-\text{NR}^3\text{R}^4$ substituiertes C_1 - C_6 -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 $-(\text{CO})$ - oder $-\text{SO}_2$ - Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und
- 15 Ring enthalten sein können.
- bedeuten, sowie deren Solvate, Hydrate, Stereoisomere, Diastereomere, Enantiomere und Salze.

4. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 1 bis
- 20 3, in der
- Q für Phenyl oder Pyridyl steht,
- W für Oxazol, 4,5-Dihydrooxazol, Oxadiazol, Triazol, Thiazol, Pyridin, Thiophen, Benzo[b]thiophen, Benzoimidazol, Benzothiazol oder Pyrrol steht,
- 25 X und Y unabhängig voneinander für Wasserstoff oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C_1 - C_6 -Alkoxy, C_1 - C_6 -Alkylthio oder Aryl substituiertes C_1 - C_6 -Alkyl oder Aryl, oder für die Gruppe $-\text{COOR}^5$ oder $-\text{CONR}^3\text{R}^4$ stehen
- 30 oder
- X und Y gemeinsam vom gleichen Atom oder von benachbarten Atomen von W aus einen Cyclopropylring, Cyclobutylring, Cyclopentylring oder Cyclohexylring bilden,

R¹ für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder
verschieden mit Halogen substituiertes C₁-C₄-Alkyl steht,
R⁵ für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder
verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Hydroxyalkoxy
substituiertes C₁-C₆-Alkyl steht,
bedeuten, sowie deren Solvate, Hydrate, Stereoisomere, Diastereomere,
Enantiomere und Salze.

5. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 1 bis
4, in der
A und B unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Halogen
stehen
oder
für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder
verschieden mit Pyrrolidinyll, Piperidinyll, Piperazinyl,
Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Tetrahydroisochinolinyll oder
Decahydroisochinolinyll substituiertes C₁-C₃-Alkyl oder C₁-
C₆-Alkoxy stehen, wobei Pyrrolidinyll, Piperidinyll,
Piperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl,
Tetrahydroisochinolinyll oder Decahydroisochinolinyll selbst
gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder
verschieden mit Halogen oder mit gegebenenfalls ein oder
mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen
substituiertem C₁-C₆-Alkyl oder mit der Gruppe -COR²
substituiert sein kann,
oder
für -NR³R⁴, -NR³(CO)-L oder -CO(NR³)-M stehen,
L für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder
verschieden mit Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxyalkoxy, Pyrrolidinyll,
Piperidinyll, Piperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl oder
Decahydroisochinolinyll substituiertes C₁-C₆-Alkyl steht,
wobei Pyrrolidinyll, Piperidinyll, Piperazinyl, Morpholinyl,
Thiomorpholinyl oder Decahydroisochinolinyll selbst

- gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen oder mit gegebenenfalls ein oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen substituiertem C₁-C₆-Alkyl oder mit der Gruppe -COR² substituiert sein kann,
- 5 M für gegebenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Pyrrolidinyl substituiertes C₁-C₆-Alkyl steht,
- 10 X und Y unabhängig voneinander für Wasserstoff oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylthio oder Phenyl substituiertes C₁-C₆-Alkyl oder Phenyl, oder für die Gruppe -COOR⁵ oder -CONR³R⁴ stehen oder
- 15 X und Y gemeinsam vom gleichen Atom oder von benachbarten Atomen von W aus einen Cyclopentylring oder Cyclohexylring bilden,
- R² für C₁-C₆-Alkyl steht,
- R³ und R⁴ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl stehen und
- 20 R⁵ für C₁-C₆-Alkyl steht
- bedeuten, sowie deren Solvate, Hydrate, Stereoisomere, Diastereomere, Enantiomere und Salze.
- 25 6. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, in der
- A und B unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Halogen stehen
- 30 oder
- für gegebenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Tetrahydroisochinolinyl oder Decahydroisochinolinyl substituiertes C₁-C₃-Alkyl stehen,

oder

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

L

für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder

verschieden mit Hydroxy, C_1-C_6 -Alkoxy- C_1-C_6 -Alkoxy

5

substituiertes C_1-C_6 -Alkyl steht,

M

für mit Pyrrolidinyll substituiertes C_1-C_6 -Alkyl steht,

R¹

für C_1-C_4 -Alkyl steht,

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

10

7. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, in der

A und B

unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Halogen stehen

15

oder

für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder

verschieden mit Pyrrolidinyll oder Decahydroisochinolinyl

substituiertes C_1-C_3 -Alkyl stehen,

oder

20

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

L

für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder

verschieden mit Hydroxy, C_1-C_6 -Alkoxyalkoxy

substituiertes Isopropyl, tert. Butyl oder Methyl steht,

M

für mit Pyrrolidinyll substituiertes C_1-C_3 -Alkyl steht,

25

X und Y

unabhängig voneinander für Wasserstoff oder

gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder

verschieden mit Halogen, C_1-C_6 -Alkoxy, C_1-C_6 -Alkylthio

oder Phenyl substituiertes Methyl, Ethyl, Isopropyl, Propyl,

Isobutyl, tert. Butyl oder Phenyl, oder für die Gruppe –

30

$COOR^5$ oder $-CONR^3R^4$ stehen

oder

N47

X und Y gemeinsam vom gleichen Atom oder von benachbarten
Atomen von W aus einen Cyclopentylring oder
Cyclohexylring bilden,

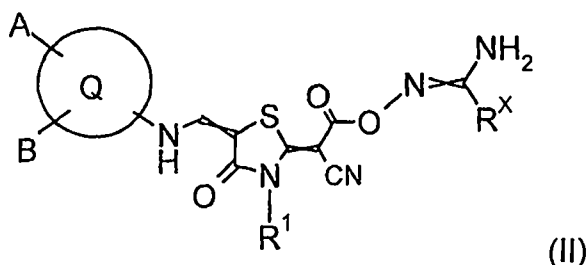
R¹ für Ethyl steht,

5 R³ und R⁴ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkyl
stehen und

R⁵ für Methyl steht

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

8. Zwischenprodukte der allgemeinen Formel (II)



in der A, B, Q und R¹ die in der allgemeinen Formel (I), gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, angegebene Bedeutung haben und R^x für C₁-C₃-Alkyl steht, sowie deren Solvate, Hydrate, Stereoisomere, Diastereomere, Enantiomere und Salze zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I).

10 9. Zwischenprodukte gemäß Anspruch 8, in der

Q für Phenyl steht

A und B unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für die Gruppe -NH(CO)- C₁-C₆-Alkyl oder -NH(CO)- C₁-C₆-Alkoxyalkoxy stehen,

R^1 für Ethyl steht und

15 R^x für Methyl steht.

10. Zwischenprodukte nach Anspruch 8 oder 9 mit folgenden Formeln: 3-{{2-[1-Cyano-1-((S)-2-hydroxy-1-methyl-ethylcarbamoyl)-meth-(E oder Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5-(E/Z))-ylidenemethyl]-amino}-N-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-benzamide,

3-[[2-[1-Cyano-1-((S)-1-hydroxymethyl-propylcarbamoyl)-meth-(E oder Z)-ylidene]-3-ethyl-4-oxo-thiazolidin-(5-(E/Z))-ylidenemethyl]-amino}-N-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-benzamide,

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-((1S,2S)-2-hydroxy-cyclopentyl)-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-propyl)-acetamide,

149

- 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-((1S,2S)-2-hydroxy-cyclohexyl)-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-((1R,2S)-2-hydroxy-1-methyl-2-phenyl-ethyl)-acetamide,
- 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-((1S,2S)-2-hydroxy-cyclopentyl)-acetamide,
- 2-Cyano-2-[3-ethyl-5-[1-[3-[2-(2-methoxy-ethoxy)-acetyl-amino]-phenylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-((1S,2S)-2-hydroxy-cyclopentyl)-acetamide,
- 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-((1S,2S)-2-hydroxy-cyclopentyl)-acetamide,
- 2-Cyano-2-[3-ethyl-5-[1-[6-[2-(2-methoxy-ethoxy)-acetyl-amino]-pyridin-2-ylamino]-meth-(E/Z)-ylidene]-4-oxo-thiazolidin-(2-(E oder Z))-ylidene]-N-((1S,2S)-2-hydroxy-cyclopentyl)-acetamide und
- 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-((1S,2S)-2-hydroxy-cyclopentyl)-acetamide.

11. Verwendung der Zwischenprodukte nach einem der Ansprüche 8 bis 10 zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I).
12. Arzneimittel, die mindestens eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7 enthalten.
13. Arzneimittel gemäß Anspruch 12, zur Behandlung von Krebs, Autoimmunerkrankungen, Chemotherapeutika-induzierter Alopezie und Mukositis, kardiovaskulären Erkrankungen, infektiösen Erkrankungen, nephrologischen Erkrankungen, chronisch und akut neurodegenerativen Erkrankungen und viralen Infektionen.

150

14. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, zur Herstellung eines Arzneimittels.

5 15. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krebs, Autoimmunerkrankungen, Chemotherapeutika-induzierter Alopezie und Mukositis, kardiovaskulären Erkrankungen, infektiösen Erkrankungen,
10 nephrologischen Erkrankungen, chronisch und akut neurodegenerativen Erkrankungen und viralen Infektionen.

16. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7 oder Arzneimittel gemäß einem der Ansprüche 12 oder 13 mit geeigneten Formulierungs- und Trägerstoffen.

15

17. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, und der Arzneimitteln, gemäß einem der Ansprüche 12 oder 13 als Inhibitoren der Polo-like Kinasen.

20 18. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, in Form eines pharmazeutischen Präparates für die enterale, parenterale und orale Applikation.

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D277/14 C07D417/12 C07D417/06 C07D417/14 A61K31/435
A61K31/41 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/093249 A (SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT; SCHWEDE, WOLFGANG; SCHULZE, VOLKER; EIS.) 13 November 2003 (2003-11-13) cited in the application Beispiele	1-18
A	WO 2004/043936 A (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD; UMEHARA, HIROSHI; YAMASHITA, YOSHINORI; TS) 27 May 2004 (2004-05-27) the whole document	1-18
P,A	WO 2005/042505 A (SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT; SCHULZE, VOLKER; EIS, KNUT; WORTMANN, LAR) 12 May 2005 (2005-05-12) the whole document	1-18



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.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 April 2006

Date of mailing of the international search report

26/04/2006

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Fritz, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/001037

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
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
WO 2004043936	A	27-05-2004	AU 2003284399 A1	03-06-2004
WO 2005042505	A	12-05-2005	DE 10351744 A1	16-06-2005

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

INV. C07D277/14 C07D417/12 C07D417/06 C07D417/14 A61K31/435
A61K31/41 A61P35/00

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
C07D A61K

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 03/093249 A (SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT; SCHWEDE, WOLFGANG; SCHULZE, VOLKER; EIS,) 13. November 2003 (2003-11-13) in der Anmeldung erwähnt Beispiele	1-18
A	WO 2004/043936 A (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD; UMEHARA, HIROSHI; YAMASHITA, YOSHINORI; TS) 27. Mai 2004 (2004-05-27) das ganze Dokument	1-18
P,A	WO 2005/042505 A (SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT; SCHULZE, VOLKER; EIS, KNUT; WORTMANN, LAR) 12. Mai 2005 (2005-05-12) das ganze Dokument	1-18



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

G Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

13. April 2006

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

26/04/2006

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Fritz, M

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
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
WO 2004043936	A	27-05-2004	AU 2003284399 A1	03-06-2004
WO 2005042505	A	12-05-2005	DE 10351744 A1	16-06-2005

154

Tiazolidinonas, su preparación y su uso como medicamento

La invención se relaciona con tiazolidinonas, con su preparación y su uso como inhibidores de las poloquinasas (Plk) (*Polo Like Kinase*) 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 descrito 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).

5 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).

10 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).

15 La microinyección de anticuerpos Plk-1 en células HeLa provocó mitosis defectuosa (Lane et al.; Journal Cel. Biol. 135, 1701ff, 1996).

20 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).

25 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).

Contrariamente a las células tumorales, las moléculas
5 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 descrito hasta ahora, además de las Plk-1, tres otras polo-quinasa que se inducen como respuesta mitógena, y que ejercen su función en la fase G1 del
10 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),
15 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 quinasa de la familia polo, tales como Plk-2, Plk-3 y Plk-4, constituye de
20 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
25 quinasa con una o varias otras quinasa de esta familia. Sin

158

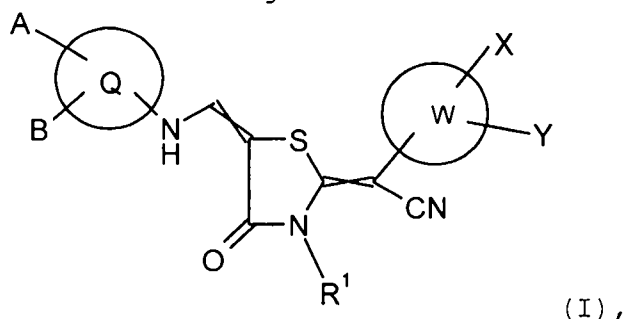
embargo, según la estructura del inhibidor, el efecto también puede ser selectivo o afectar preferentemente sólo una quinasa de la familia polo.

En la solicitud internacional WOO₃/093249 se revelan
5 compuestos de tiazolidinona que inhiben quinasas de la familia polo.

Sin embargo las propiedades de los compuestos del estado de la técnica siguen siendo perfectibles.

Por lo tanto, el objeto de la presente invención es
10 ofrecer compuestos mejorados respecto de aquellos que constituyen el estado de la técnica, especialmente en cuanto a la inhibición de las polo-quinasas, y/o la proliferación celular y/o ofrecer compuestos alternativos que inhiben las quinasas, especialmente las polo-quinasas y/o la proliferación
15 ción celular.

Sorprendentemente, se ha descubierto que los compuestos de la fórmula general I



donde

20 Q representa arilo o heteroarilo,

A y B, independientemente uno de otro, representan

hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino o nitro,

o representan C₁-C₆-alquilo o C₁-C₆-alcoxilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno, hidroxilo o C₂-C₉ heterocicloalquilo iguales o diferentes, o con los grupos -NR³R⁴ o -CO(NR³)-M, donde el heterocicloalquilo en el anillo contiene al menos un átomo, igual o diferente, del siguiente grupo: nitrógeno, oxígeno o azufre, y opcionalmente puede estar interrumpido por uno o más grupos -(CO)- o -SO₂- en el anillo, y opcionalmente puede contener uno o más enlaces dobles en el anillo, y el anillo mismo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos ciano o halógeno iguales o diferentes, o con uno o más grupos C₁-C₆-alquilo, C₃-C₆-cicloalquilo o C₁-C₆-hidroxialquilo iguales o diferentes sustituidos con halógeno, o con los grupos -COR² o -NR³R⁴,

o representan -NR³R⁴, -NR³(CO)-L, -NR³(CO)-NR³-L, -COR², -CO(NR³)-M, -NR³(CS)NR³R⁴, -NR³SO₂-L, -SO₂-NR³R⁴ o -SO₂(NR³)-M,

L representa C₁-C₆-alquilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, C₁-C₆-hidroxialcoxilo, C₁-C₆-alcoxialcoxilo o C₂-C₆-heterocicloalquilo iguales o diferentes, o con el grupo -NR³R⁴, donde el heterocicloalquilo en el anillo contiene al menos un átomo, igual o diferente, del siguiente grupo: nitrógeno, oxígeno o 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 mismo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos ciano o halógeno iguales o diferentes, o con uno o
5 más grupos C_1-C_6 -alquilo, C_3-C_6 -cicloalquilo o C_1-C_6 -hidroxialquilo iguales o diferentes sustituidos con halógeno, o con los grupos $-COR^2$ o $-NR^3R^4$,

M representa C_1-C_6 -alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos $-NR^3R^4$ o C_2-C_6 -heterocicloalquilo iguales o
10 diferentes, donde el heterocicloalquilo en el anillo contiene al menos un átomo, igual o diferente, del siguiente grupo: nitrógeno, oxígeno o 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
15 en el anillo, y el anillo mismo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos ciano o halógeno iguales o diferentes, o con uno o más grupos C_1-C_6 -alquilo, C_3-C_6 -cicloalquilo o C_1-C_6 -hidroxialquilo iguales o diferentes sustituidos con halógeno, o con los grupos $-COR^2$ o $-NR^3R^4$,

20 W representa heteroarilo o C_2-C_9 -heterocicloalquilo, donde el heterocicloalquilo en el anillo contiene al menos un átomo, igual o diferente, del siguiente grupo: nitrógeno, oxígeno o azufre, y opcionalmente puede estar interrumpido por uno o más grupos $-(CO)-$ o $-SO_2-$ en el anillo, y opcio-
25 nalmente puede contener uno o más enlaces dobles en el ani-

18

llo,

X e Y, independientemente uno de otro, representan hidrógeno o C₁-C₆-alquilo o arilo sustituido opcionalmente con uno o más grupos halógeno, hidroxilo, C₁-C₆-alcoxilo, C₁-C₆-alquiltiol o arilo iguales o diferentes, o representan
5 los grupos -COOR⁵ o -CONR³R⁴,

o X e Y, junto con átomos iguales o átomos adyacentes de W, forman un anillo de C₃-C₆-cicloalquilo o un anillo de C₂-C₆-heterociclo, donde el heterocicloalquilo en el anillo
10 contiene al menos un átomo, igual o diferente, del siguiente grupo: nitrógeno, oxígeno o azufre, y opcionalmente puede estar interrumpido por uno o más grupos -(CO)- o -SO₂- en el anillo, y opcionalmente puede contener uno o más enlaces dobles en el anillo, y el anillo mismo puede estar opcional-
15 mente sustituido con uno o más grupos C₁-C₆-alquilo, C₃-C₆-cicloalquilo o C₁-C₆-hidroxialquilo iguales o diferentes, o con el grupo -NR³R⁴,

R¹ representa C₁-C₄-alquilo, C₃-cicloalquilo, alilo o propargilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos
20 ciano o halógeno iguales o diferentes,

R² representa hidroxilo, C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alcoxilo o el grupo -NR³R⁴,

R³ y R⁴, independientemente uno de otro, representan hidrógeno, o representan C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alcoxilo, -CO-
25 C₁-C₆-alquilo o arilo opcionalmente sustituido con uno o más

grupos halógeno, hidroxilo, C₂-C₆-heterocicloalquilo o C₁-C₆-hidroxialcoxilo iguales o diferentes, o con el grupo -NR³R⁴, donde el heterocicloalquilo en el anillo contiene al menos un átomo, igual o diferente, del siguiente grupo: nitrógeno, 5 oxígeno o azufre, y opcionalmente puede estar interrumpido por uno o más grupos -(CO)- o -SO₂- en el anillo, y opcionalmente puede contener uno o más enlaces dobles en el anillo, y donde el anillo de C₂-C₆-heterocicloalquilo mismo puede estar sustituido opcionalmente con uno o más grupos 10 ciano, halógeno, C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-hidroxialquilo, C₁-C₆-alcoxilo, C₃-C₆-cicloalquilo iguales o diferentes, o con los grupos -NR³R⁴ o -CO-NR³R⁴,

o R³ y R⁴ forman juntos un anillo de C₂-C₆-heterocicloalquilo, donde el heterocicloalquilo en el anillo 15 contiene al menos un átomo, igual o diferente, del siguiente grupo: nitrógeno, oxígeno o azufre, y opcionalmente puede estar interrumpido por uno o más grupos -(CO)- o -SO₂- en el anillo, y opcionalmente puede contener uno o más enlaces dobles en el anillo, y el anillo de heterocicloalquilo mismo 20 puede estar sustituido opcionalmente con uno o más grupos halógeno, C₁-C₆-alquilo, C₃-C₆-cicloalquilo, C₁-C₆-hidroxialquilo, C₁-C₆-alcoxialquilo, ciano o hidroxilo iguales o diferentes, o con el grupo -NR³R⁴, y

R⁵ representa C₁-C₆-alquilo opcionalmente sustituido con 25 uno o más grupos halógeno, hidroxilo, C₂-C₆-heteroci-

cloalquilo, C₁-C₆-hidroxialcoxilo iguales o diferentes, o con el grupo -NR³R⁴, donde el heterocicloalquilo en el anillo contiene al menos un átomo, igual o diferente, del siguiente grupo: nitrógeno, oxígeno o azufre, y opcionalmente
5 puede estar interrumpido por uno o más grupos -(CO)- o -SO₂- en el anillo, y opcionalmente puede contener uno o más enlaces dobles en el anillo, y el anillo de heterocicloalquilo mismo puede estar sustituido opcionalmente con uno o más grupos C₁-C₆-alquilo, C₃-C₆-cicloalquilo, C₁-C₆-
10 hidroxialquilo, C₁-C₆-alcoxialquilo, ciano o hidroxilo iguales o diferentes, o con el grupo -NR³R⁴, y los solvatos, los hidratos, los estereoisómeros, los enantiómeros y las sales de éstos, cumplen los objetivos.

Los compuestos de la fórmula I de la invención inhiben
15 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
20 como estenosis, arterioesclerosis y restenosis, enfermedades infecciosas, como las enfermedades provocadas por parásitos unicelulares como tripanosoma, toxoplasmosis o plasmodio o por hongos, enfermedades nefrológicas como p.ej. glomerulonefritis, enfermedades neurodegenerativas crónicas como en-
25 fermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, en-

fermedad 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
5 y enfermedades HIV.

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, terbutilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo,
10 octilo, nonilo y decilo.

Los grupos alquilo de los sustituyentes A , B, L, M, X, Y, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ de la fórmula general (I) tienen los significados indicados en el párrafo anterior. Para los sustituyentes A , B, M, R², R³, R⁴, R⁵ se prefieren los radicales
15 C₁-C₆-alquilo y con particular preferencia los radicales C₁-C₃-alquilo. Un grupo alquilo particularmente preferido para M es propilo. Metilo y etilo son grupos alquilo muy particularmente preferidos para R³ y R⁴. Un grupo alquilo muy especialmente preferido para R⁵ es metilo. Para los sustituyentes
20 L, X e Y se prefieren radicales C₁-C₆-alquilo y muy preferentemente radicales C₁-C₄-alquilo. Para el sustituyente R¹ se prefiere un grupo C₁-C₄-alquilo y con particular preferencia, un grupo etilo.

Se entiende por alcoxi en cada caso, un radical alcóxido de cadena lineal o ramificada, como por ejemplo metilóxido,
25

etiloxilo, propiloxilo, isopropiloxilo, butiloxilo, isobutiloxilo, sec-butiloxilo, pentiloxilo, isopentiloxilo, hexiloxilo, heptiloxilo, octiloxilo, noniloxilo o deciloxilo.

Los grupos alcoxi de los sustituyentes de la fórmula general (I) tienen el significado indicado en el párrafo anterior. Se prefieren grupos C₁-C₆-alcoxi y muy preferentemente grupos C₁-C₃-alcoxi. Los grupos alcoxi preferidos de los sustituyentes de la fórmula general (I) son grupos C₁-C₃-alcoxi-C₁-C₃-alcoxi. Particularmente preferido es un grupo C₁-alcoxi-C₂-alcoxi.

Los sustituyentes alqueniilo son, en cada caso, de cadena lineal o ramificada, p.ej., los siguientes radicales: vinilo, propen-1-ilo, propen-2-ilo, but-1-en-1-ilo, but-1-en-2-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-2-ilo, 2-metil-prop-2-en-1-ilo, 2-metil-prop-1-en-1-ilo, but-1-en-3-ilo, but-3-en-1-ilo, alilo.

Por alquiniilo se entiende en cada caso, un radical alquiniilo de cadena lineal o ramificada que contiene 2 - 6, preferentemente 2 - 4 átomos de carbono. Mencionaremos los siguientes radicales: acetilenilo, propin-1-ilo, propin-3-ilo (propargilo), but-1-in-1-ilo, but-1-in-4-ilo, but-2-in-1-ilo, but-1-in-3-ilo, 3-metil-but-1-in-3-ilo, etc.

C₂₋₉-heterocicloalquilo representa un anillo alquilo que comprende 2 - 9 átomos de carbono donde el anillo heterocicloalquilo contiene además 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 -SO₂- en el anillo y puede contener opcio-
nalmente uno o varios enlaces dobles en el anillo y el ani-
llo a su vez puede estar opcionalmente mono- o polisustitui-
5 do, iguale o diferente. Sin embargo solamente se trata de
aquellas combinaciones que son convenientes a criterio del
técnico, especialmente en cuanto a la tensión en el anillo.

Entre los ejemplos de heterocicloalquilo mencionaremos:
oxiranilo, oxetanilo, dioxolanilo, ditianilo, dioxanilo,
10 aziridinilo, acetidinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidropi-
ranilo, tetrahydrooxazolilo, tetrahidrotiazolilo, tetrahi-
droisoquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, decahidroisoqui-
nolinilo, tetrahydroquinolinilo, octahydroquinolinilo, te-
trahidroimidazonilo, pirazolidinilo, pirrolidinilo, piro-
15 lidonilo, piperidinilo, piperidonilo, piperazinilo, piper-
azinonilo, N-metilpirrolidinilo, 2-hidroximetilpirrolidinilo,
3-hidroxipirrolidinilo, N-metilpiperazinilo, N-bencil-pipe-
razinilo, N-acetilpiperazinilo, N-metilsulfonilpiperazinilo,
4-hidroxipiperidinilo, 4-aminocarbonilpiperidinilo, 2-hidro-
20 xietilpiperidinilo, 4-hidroximetilpiperidinilo, imidazolidi-
nilo, tetrahydroimidazonilo, morfolonilo, tiomorfolonilo,
1,1-dioxo-tiomorfolonilo, tritianilo, tetrahydrotriazintio-
nilo, triazintionilo, quinuclidinilo, nortropinilo, pidrido-
nilo, etc. o anillos de los anteriores que son benzoconden-
25 sados, como p.ej. benzopirrolidinilo, benzomorfolinilo, etc.

167

Los sustituyentes A, B y W de la fórmula general (I) tienen como heterocicloalquilos preferidos aquellos que poseen 5, 6 o 10 átomos en el anillo. Los heterocicloalquilos del sustituyente W tienen además preferentemente 5 o 6 átomos en el anillo y muy preferentemente, 5 átomos en el anillo. Los heterocicloalquilos con 5, 6 o 10 átomos en el anillo contienen 1 a 4 átomos de nitrógeno y/o 1 a 2 átomos de oxígeno y/o 1 a 2 átomos de azufre, que pueden aparecer en el sistema de anillo en todas las subcombinaciones, siempre que no superen la cantidad fijada para el respectivo heteroátomo y el número máximo de cuatro heteroátomos en la suma. Los heterocicloalquilos particularmente preferidos para los sustituyentes A y B de la fórmula general (I) son pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, tetrahydroisoquinolina y/o decahydroisoquinolina. Con particular preferencia el heterocicloalquilo de los sustituyentes A y B de la fórmula general (I) son pirrolidina y/o decahydroisoquinolina. Los heterocicloalquilos particularmente preferidos para el sustituyente W de la fórmula general (I) son oxazoles hidrogenados y especialmente 4,5-dihidrooxazol,

Los heterocicloalquilos preferidos para los sustituyentes L, M, X, Y, R³, R⁴ y R⁵ de la fórmula general (I) son aquellos que poseen un anillo heterocicloalquilo que comprende 2 - 6 átomos de carbono. Los heterocicloalquilos que también son preferidos para L, M, X, Y, R³, R⁴ y R⁵ son

aquellos que contienen 5 o 6 átomos en el anillo y 1 a 4 átomos de nitrógeno y/o 1 a 2 átomos de oxígeno y/o 1 a 2 átomos de azufre, que pueden aparecer en el sistema de anillo en todas sus subcombinaciones siempre que no superen la cantidad fijada para el respectivo heteroátomo y no superen la cantidad máxima de cuatro heteroátomos en la suma. Los heterocicloalquilos particularmente preferidos para los sustituyentes L y M de la fórmula general (I) son pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina y/o decahidroisoquinolina. Muy preferentemente, el heterocicloalquilo de L de la fórmula general (I) representa piperidina y/o morfolina. Con muy particular preferencia, el heterocicloalquilo de M de la fórmula general (I) representa pirrolidina.

Los sustituyentes en el anillo heterocicloalquilo pueden ser, por ejemplo:

ciano, halógeno, hidroxilo, C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-alcoxialquilo, C₁-C₆-hidroxialquilo, C₃-C₆-cicloalquilo, ariilo o C₁-C₆-alquilo sustituido opcionalmente con uno más halógeno, hidroxilo o C₁-C₆-alquiltío, iguales o diferentes o un sustituyente del grupo formado por -(CO)-C₁-C₆-alquilo, -(CO)-O-C₁-C₆-alquilo, -(SO₂)-C₁-C₆-alquilo, -(SO₂)-fenilo, -NH₂, -N(C₁-C₆-alquilo)₂, -NH(C₁-C₆-alquilo) etc.

Se entiende por cicloalquilo, anillos alquilo monocíclicos como ciclopropilo, ciclobutilo, cicloetilo, ciclohexilo o cicloheptilo, aunque también anillos bicíclicos o tricíclicos

109

como p.ej. adamantanilo. El cicloalquilo puede ser opcionalmente también benzocondensado, como p.ej. (tetralin)ilo etc.

En los sustituyentes X e Y de la fórmula general (I) cicloalquilo es representado preferentemente por ciclopentilo
5 o ciclohexilo. El sustituyente R^1 de la fórmula general (I) ciclopropilo es representado preferentemente por cicloalquilo.

Por halógeno se entiende en cada caso flúor, cloro, bromo o yodo. Se prefiere flúor y cloro.

10 El radical heteroarilo comprende un sistema de anillo monovalente, aromático con preferentemente 5 - 10 átomos en el anillo y con particular preferencia 5 a 6 átomos en el anillo y puede contener al menos un heteroátomo diferente de carbono, como oxígeno, nitrógeno o azufre. El radical heteroarilo
15 puede ser mono-, bi- o tricíclico y puede ser adicionalmente benzocondensado en cada caso. Sin embargo se trata solamente de aquellas combinaciones que a juicio del técnico son convenientes, especialmente en cuanto a la tensión en el anillo.

20 Mencionaremos como ejemplos:
tienilo, furanilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, etc. y benzoderivados de los mismos tales como benzofuranilo, benzotienilo, benzoxazolilo,
25 benzimidazolilo, indazolilo, indolilo, isoindolilo, etc.; o

170

piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazini-
lo, etc. y benzoderivados de los mismos tales como quinoli-
lo, isoquinolilo, etc.; o oxepinilo, azocinilo, indolizini-
lo, indolilo, indolinilo, isoindolilo, indazolilo, benzimi-
5 dazolilo, benzotiazolilo, purinilo, cinnolinilo, ftalazini-
lo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridini-
lo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fe-
noxazinilo, xantenilo, tetralinilo etc.

Son radicales heteroarilo preferidos: tienilo, furani-
10 lo, oxazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiazolilo, tiofeni-
lo, imidazolilo, indolilo, indazolilo, piridinilo, pirimidi-
nilo, triazinilo, quinolinilo, pirrolilo, isoquinolinilo y
benzoderivados de los mismos.

Para el sustituyente Q de la fórmula general (I), un ra-
15 dical heteroarilo particularmente preferido es un piridilo,
quinolinilo, benzimidazolilo, indolilo, indazolilo, tiazoli-
lo, imidazolilo o pirimidinilo. Más preferentemente el radi-
cal heteroarilo del sustituyente Q de la fórmula general (I)
es piridilo, indolilo o pirimidinilo y más preferentemente
20 piridilo. Un radical heteroarilo particularmente preferido
para el sustituyente W de la fórmula general (I) es un oxa-
zolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiazolilo, piridinilo,
tienilo, benzo[b]tiofenilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo
o un pirrolilo.

25 El radical arilo comprende en cada caso, 3-12 átomos de

(71)

carbono y puede ser, en cada caso, benzocondensado.

Mencionaremos por ejemplo: ciclopropenilo, ciclopentadienilo, fenilo, tropilo, ciclooctadienilo, indenilo, naftilo, azuleno, bifenilo, fluorenilo, antraceno, tetralinilo, etc. Un radical arilo preferido de esta invención es un radical fenilo con 6 átomos de C y/o un radical naftilo con 10 átomos de C. Particularmente preferido es un radical fenilo.

Tal como se usa en esta solicitud, "C₁₋₆" designa, por ejemplo en relación con la definición de "alquilo-C₁₋₆", un grupo alquilo con un número final de 1 a 6 átomos de carbono, es decir, 1,2,3,4,5 o 6 átomos de carbono. La definición de "C₁₋₆" también se interpreta como que cada área parcial posible, como p. ej. C₁₋₆, C₂₋₆, C₃₋₆, C₄₋₆, C₅₋₆, C₂₋₅, C₃₋₄, C₁₋₂, C₁₋₃, C₁₋₄, C₁₋₅, C₁₋₆, también está contenida.

En forma análoga „C_{1-C₆}“ designa, por ejemplo en relación con la definición de „C_{1-C₆}-alcoxi“ un grupo alcoxi con un número final de 1 a 6 átomos de carbono, es decir 1,2,3,4,5 o 6 átomos de carbono. La definición de „C_{1-C₆}“ se interpreta como que cada área parcial, como por ejemplo C_{1-C₆}, C_{2-C₆}, C_{3-C₆}, C_{4-C₆}, C_{5-C₆}, C_{2-C₅}, C_{3-C₄}, C_{1-C₂}, C_{1-C₃}, C_{1-C₄}, C_{1-C₅}, C_{1-C₆} está contenida en la definición.

Los datos de áreas que aparecen en la solicitud que no se mencionan explícitamente aquí se definen de manera análoga a las áreas ejemplificativas "C₁₋₆" mencionadas más arriba.

172

ba.

Se entienden 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.

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 confirmativos. 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

173

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, 5 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 10 isómeros de unión doble.

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 como elemento estructural de la red cristalina, 15 particularmente de agua. 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-, 20 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, 25 dimetil-glucamina, etil-glucamina, lisina, 1,6-hexadiamina,

179

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 apro-
piadas las sales fisiológicamente aceptables de ácidos orgá-
nicos e inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido
sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido tartárico,
ácido maleico, ácido fumárico, ácido málico, entre otros.

De estos compuestos de la fórmula general (I) se prefie-
ren aquellos en los cuales:

Q representa fenilo, piridilo, naftilo, quinolinilo, benzimi-
dazolilo, indolilo, indazolilo, tiazolilo, imidazolilo o pi-
rimidinilo,
y sus solvatos, hidratos, estereoisómeros, diastereómeros,
enantiómeros y sales.

También se prefieren los compuestos de la fórmula gene-
ral (I), en la cual

Q representa fenilo, piridilo, naftilo, indolilo o pirimidini-
lo,

M20 representa un C₁-C₆-alquilo opcionalmente sustituido con uno
o más C₂-C₆-heterocicloalquilo iguales o diferentes, donde
el heterocicloalquilo contiene en el anillo al menos un
átomo, igual o diferente, del siguiente grupo: nitrógeno,
oxígeno y azufre

25 R³ y R⁴ independientemente uno del otro, representan

170

hidrógeno o pueden estar sustituido con C₁-C₅-alquilo, C₁-C₆-alcoxi o -CO-C₁-C₆-alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno, hidroxí, C₁-C₆-hidroxialcoxi iguales o diferentes,

5 R⁵ representa C₁-C₆-alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno, hidroxí, C₂-C₆-heterocicloalquilo, C₁-C₆-hidroxialcoxi iguales o diferentes o con el grupo -NR³R⁴, donde el heterocicloalquilo contiene en el anillo al menos un átomo, igual o diferente, del
10 siguiente grupo: nitrógeno, oxígeno y azufre y opcionalmente puede estar interrumpido en el anillo por uno o más grupos -(CO)- o -SO₂- y opcionalmente pueden estar contenidas una o varias uniones dobles en el anillo y sus solvatos, hidratos, estereoisómeros, diastereómeros,
15 enantiómeros y sales.

También son preferidos aquellos compuestos de la fórmula general (I), en la cual

Q representa fenilo o piridilo,

W representa oxazol, 4,5-dihidrooxazol, oxadiazol, triazol,
20 tiazol, piridina, tiofeno, benzo[b]tiofeno, benzoimidazol, benzotiazol o pirrol,

X e Y independientemente uno del otro, representan hidrógeno o pueden estar sustituidos con C₁-C₆-alquilo o arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno,
25 hidroxí, C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-alquiltío o arilo iguales o

176

diferentes, o representan el grupo $-\text{COOR}^5$ o $-\text{CONR}^3\text{R}^4$

o

X e Y junto con átomos iguales o átomos adyacentes de W,
forman un anillo ciclopropilo, -ciclobutilo, -
5 ciclopentilo o ciclohexilo,

R^1 representa $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alquilo opcionalmente sustituido con
uno o más grupos halógeno, iguales o diferentes,

R^5 representa $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alquilo opcionalmente sustituido con
uno más grupos halógeno, hidroxilo, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -hidroxialcoxi
10 iguales o diferentes,

y sus solvatos, hidratos, estereoisómeros, diastereómeros,
enantiómeros y sales.

También son preferidas aquellas sustancias de la fórmula
general (I), en la cual

15 A y B independientemente uno del otro representan hidró-
geno o halógeno o

representan $\text{C}_1\text{-C}_3$ -alquilo o $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alcoxi opcionalmente susti-
tuido con uno o más grupos pirrolidinilo, piperidinilo, pi-
perazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidroiso-
20 quinolinilo o decahidroisoquinolinilo iguales o diferentes,
donde el propio pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo,
morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidroisoquinolinilo o de-
cahidroisoquinolinilo puede estar sustituido opcionalmente
con uno o más grupos halógeno iguales o diferentes o con $\text{C}_1\text{-}$
25 C_6 -alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos

177

halógeno, iguales o diferentes o con el grupo $-\text{COR}^2$

o

representa $-\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{NR}^3(\text{CO})-\text{L}$ o $-\text{CO}(\text{NR}^3)-\text{M}$,

L representa $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alquilo opcionalmente sustituido con
5 uno o más grupos hidroxilo, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alcoxialcoxi, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo o decahidroisoquinolinilo, iguales o diferentes, donde el propio pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo o decahidroisoquinolinilo puede estar sustituido con uno o más grupos
10 halógeno, iguales o diferentes o con $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno, iguales o diferentes o con el grupo $-\text{COR}^2$,

M representa $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alquilo opcionalmente sustituido con
15 uno o más grupos pirrolidinilo iguales o diferentes,

X e Y independientemente uno del otro representan hidrógeno
o $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alquilo opcionalmente sustituido con uno o más
grupos halógeno, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alcoxi, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alquiltío, iguales
o diferentes o representan fenilo, o el grupo $-\text{COOR}^5$ o
20 $-\text{CONR}^3\text{R}^4$

o

X e Y junto con átomos iguales o átomos adyacentes de W,
forman un anillo de ciclopentilo o ciclohexilo

R^2 representa $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alquilo,

25 R^3 y R^4 independientemente uno del otro representan hidró-

178

geno o C₁-C₆-alquilo y

R⁵ representa C₁-C₆-alquilo

y sus solvatos, hidratos, estereoisómeros, diastereómeros, enantiómeros y sales.

5 Especialmente preferidos son aquellos compuestos de la fórmula general (I), en la cual

A y B independientemente uno del otro representan hidrógeno o halógeno o

representan C₁-C₃-alquilo sustituido opcionalmente con uno o
10 más grupos pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidroisoquinolinilo o decahidroisoquinolinilo, iguales o diferentes, o

representan -NR³R⁴, -NR³(CO)-L o -CO(NR³)-M,

L representa C₁-C₆-alquilo sustituido opcionalmente con uno o
15 más grupos hidroxilo, C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₆-alcoxi, iguales o diferentes,

M representa C₁-C₆-alquilo sustituido con pirrolidinilo,

R¹ representa C₁-C₄-alquilo,

y sus solvatos, hidratos, estereoisómeros, distereómeros,
20 enantiómeros o sales.

Particularmente preferidos son aquellas sustancias de la fórmula general (I), en las cuales

A y B independientemente uno del otro representan hidrógeno o halógeno o

25 representan C₁-C₃-alquilo sustituido opcionalmente con uno o

179

más grupos pirrolidinilo o decahidroisoquinolinilo iguales o diferentes, o

representan $-NR^3R^4$, $-NR^3(CO)-L$ o $-CO(NR^3)-M$,

L representa isopropilo, ter-butilo o metilo sustituido
5 opcionalmente con uno o más grupos hidroxilo, C_1-C_6 -
alcoxialcoxi, iguales o diferentes,

M representa C_1-C_3 -alquilo sustituido con pirrolidinilo,

X e Y independientemente uno del otro representan hidró-
geno o metilo, etilo, isopropilo, propilo, isobutilo,
10 ter-butilo o fenilo sustituido opcionalmente con uno o
más grupos halógeno, C_1-C_6 -alcoxi, C_1-C_6 -alquiltío o fe-
nilo iguales o diferentes, o es el grupo $-COOR^5$ o -
 $CONR^3R^4$

o

15 X e Y junto con átomos iguales o átomos adyacentes de W,
forman un anillo de ciclopentilo o ciclohexilo

R^1 representa etilo,

R^3 y R^4 independientemente uno del otro representan hidró-
geno o C_1-C_3 -alquilo y

R⁵20 representa metilo,

y sus solvatos, hidratos, estereoisómeros, diastereómeros,
enantiómeros y sales.

Otro objeto preferido de la invención son compuestos de
la fórmula general I de acuerdo con una de las reivindica-
25 ciones 1-7, donde R^1 representa C_1-C_4 -alquilo, o preferente-

180

mente etilo.

Otro objeto preferido de la invención son los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-7, donde R^2 representa C_1-C_6 -alquilo.

5 Otro objeto preferido de la invención son compuestos de la fórmula general I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-7, donde R^3 y R^4 representan, independientemente uno del otro, hidrógeno o C_1-C_6 -alquilo, o preferentemente hidrógeno o C_1-C_3 -alquilo.

10 Otro objeto preferido de la invención son compuestos de la fórmula general I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-7, donde R^5 representa C_1-C_6 -alquilo, preferentemente C_1-C_3 -alquilo y más preferentemente metilo.

Otro objeto preferido de la invención son compuestos de la fórmula general I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-7, donde X e Y, independientemente uno del otro, representan hidrógeno u opcionalmente C_1-C_6 -alquilo o fenilo sustituido con uno o más grupos halógeno, C_1-C_6 -alcoxi, C_1-C_6 -alquiltio o fenilo, iguales o diferentes o representa el grupo $-COOR^5$ o $-CONR^3R^4$ o X e Y forman juntos desde W, a partir del mismo átomo o de los átomos vecinos, un anillo ciclopentilo o ciclohexilo.

Otro objeto preferido de la invención son compuestos de la fórmula general I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-7, donde M representa C_1-C_6 -alquilo sustituido op-

25

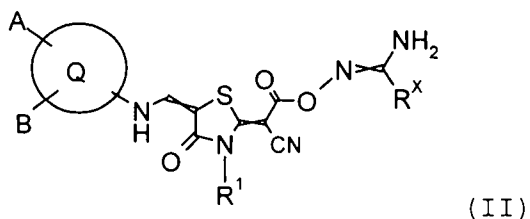
181

cionalmente con uno o más grupos pirrolidinilo iguales o diferentes, aunque representa preferentemente C₁-C₃-alquilo sustituido con pirrolidinilo.

Otro objeto preferido de la invención son compuestos de la fórmula general I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-7, donde Q representa fenilo, piridilo, naftilo, indolilo o pirimidinilo. Muy preferentemente, Q representa fenilo o piridilo.

Otro objeto preferido de la invención son compuestos de la fórmula general I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-7, donde W representa oxazol, 4,5-dihidrooxazol, oxadiazol, triazol, tiazol, piridina, tiofeno, benzo[b]tiofeno, benzoimidazol, benzotiazol o pirrol.

Otro objeto de la presente invención comprende productos intermediarios de la fórmula general (II)



en la cual A, B, Q y R¹ tienen los significados indicados para la fórmula general (I), de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, y

R^x representa C₁-C₃-alquilo, y sus solvatos, hidratos, estereoisómeros, diastereómeros, enantiómeros y sales para obtener compuestos de la fórmula general (I).

102

Otro objeto preferido de la presente invención comprende productos intermediarios de la fórmula general (II), en la cual Q representa fenilo

A y B independientemente uno del otro, representan hidrógeno
5 o representan el grupo -NH(CO)- C₁-C₆-alquilo o -NH(CO)- C₁-C₆-alcoxialcoxi,

R¹ representa etilo y

R* representa metilo.

Un objeto particularmente preferido de la presente invención son productos intermediarios de la fórmula general
10 (II) que tienen las siguientes fórmulas:

3-{[2-[1-ciano-1-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilcarbamoil)-met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-ilidenmetil]-amino}-N-(3-pirrolidin-1-il-propil)-benzamidás,
15 3-{[2-[1-ciano-1-((S)-1-hidroximetil-propilcarbamoil)-met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-ilidenmetil]-amino}-N-(3-pirrolidin-1-il-propil)-benzamidás,
2-ciano-2-[5-[1-[3-(2,2-dimetil-propionilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-((1S,2S)-2-hidroxi-ciclopentil)-acetamidás,
20 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-propil)-acetamidás,
2-ciano-2-[5-[1-[3-(2,2-dimetil-propionilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-

183

iliden]-N-((1S,2S)-2-hidroxi-ciclohexil)-acetamidas,
 2-ciano-2-[5-[1-[3-(2,2-dimetil-propionilamino)-fenilamino]-
 met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-ili-
 den]-N-((1R,2S)-2-hidroxi-1-metil-2-fenil-etil)-acetamidas,
 5 2-ciano-2-[3-etil-5-[1-[3-(2-hidroxi-2-metil-propionil-
 amino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E
 o Z))-iliden]-N-((1S,2S)-2-hidroxi-ciclopentil)-acetamidas,
 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))-
 10 iliden]-N-((1S,2S)-2-hidroxi-ciclopentil)-acetamidas,
 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-((1S,2S)-2-hidroxi-ciclopentil)-acetamidas,
 2-ciano-2-[3-etil-5-[1-[6-[2-(2-metoxi-etoxi)-acetilamino]-
 15 piridin-2-ilamino]-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E
 o Z))-iliden]-N-((1S,2S)-2-hidroxi-ciclopentil)-acetamidas
 y
 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-
 20 ((1S,2S)-2-hidroxi-ciclopentil)-acetamidas.

Otro objeto de la invención comprende el uso de los productos intermediarios de la fórmula general (II) para obtener compuestos de la fórmula general (I).

Para usar los compuestos de la fórmula I de la invención
 25 como medicamentos se los elabora en forma de preparado far-

macéutico para aplicación enteral o parenteral que contiene, además de la sustancia activa, vehículos inertes, orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente apropiados, como p. ej. agua, gelatina, goma arábiga, azúcar de leche, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, polialquilen-
5 glicol 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
10 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.

15 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
20 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 exci-
25 pientes de talco y/o hidrocarburos o aglutinantes como p.ej.

185

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.

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. Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos de la fórmula general I para preparar un medicamento para el tratamiento de cáncer, enfermedades autoinmunes, enfermedades cardiovasculares, alopecia inducida por 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 nefro-

106

lógicas, glomerulonefritis; por enfermedades neurodegenerativas crónicas, la enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, la enfermedad de Parkinson, demencia inducida por SIDA y la enfermedad de Alzheimer; por enfermedades neurodegenerativas 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 para el tratamiento de las enfermedades mencionadas más arriba, que contienen al menos un compuesto de la fórmula general I así como medicamentos con sustancias de formulación y vehículos apropiados.

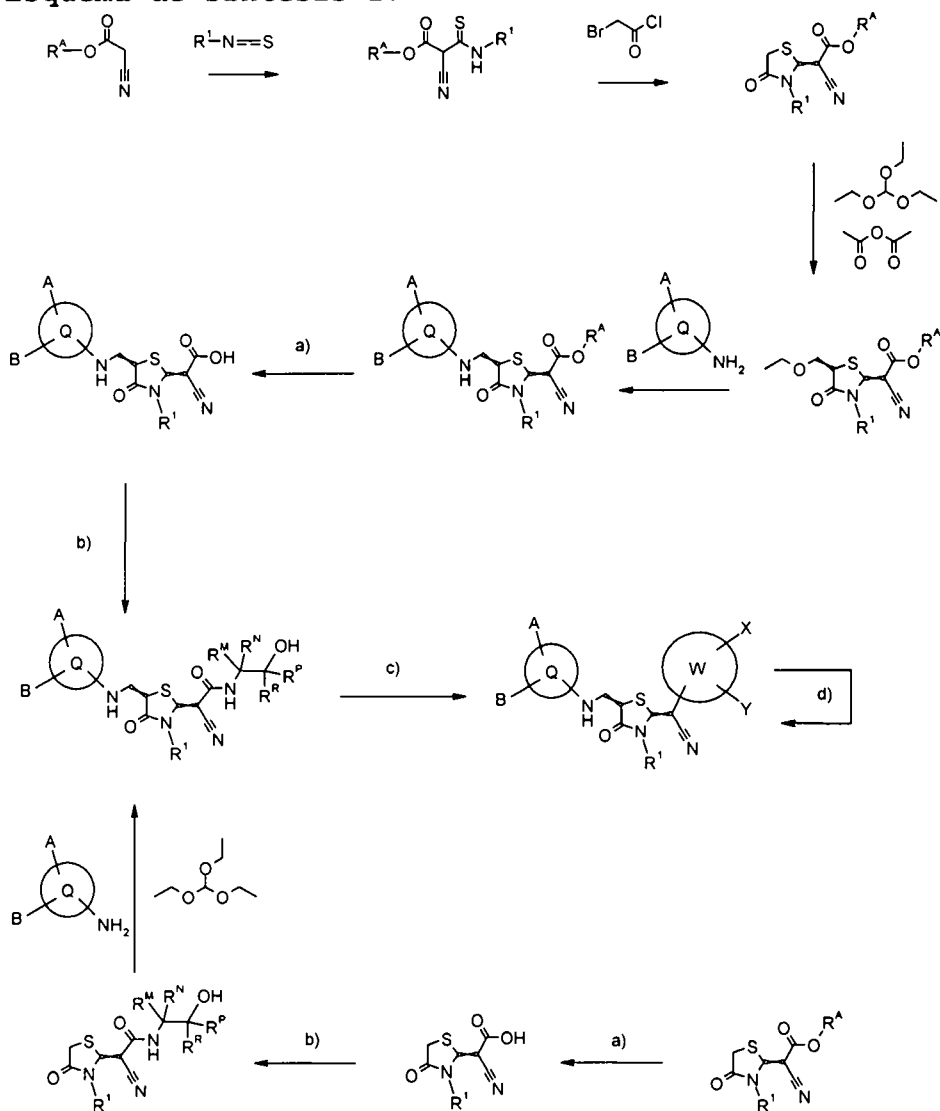
Los compuestos de la fórmula general I de la invención son, entre otros, excelentes inhibidores de las poliquinasas como Plk1, Plk2, Plk3 y Plk4.

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. Las mezclas de isómeros pueden separarse con métodos corrientes tales como cristalización, cromatografía o formación de sales en los isómeros como p. ej. enantiómeros, distereómeros o isómeros E/Z siempre que los isómeros no estén equilibrados entre sí.

5 el precipitado o preparando la solución de manera habitual.

ESQUEMAS DE SÍNTESIS

Esquema de síntesis 1:



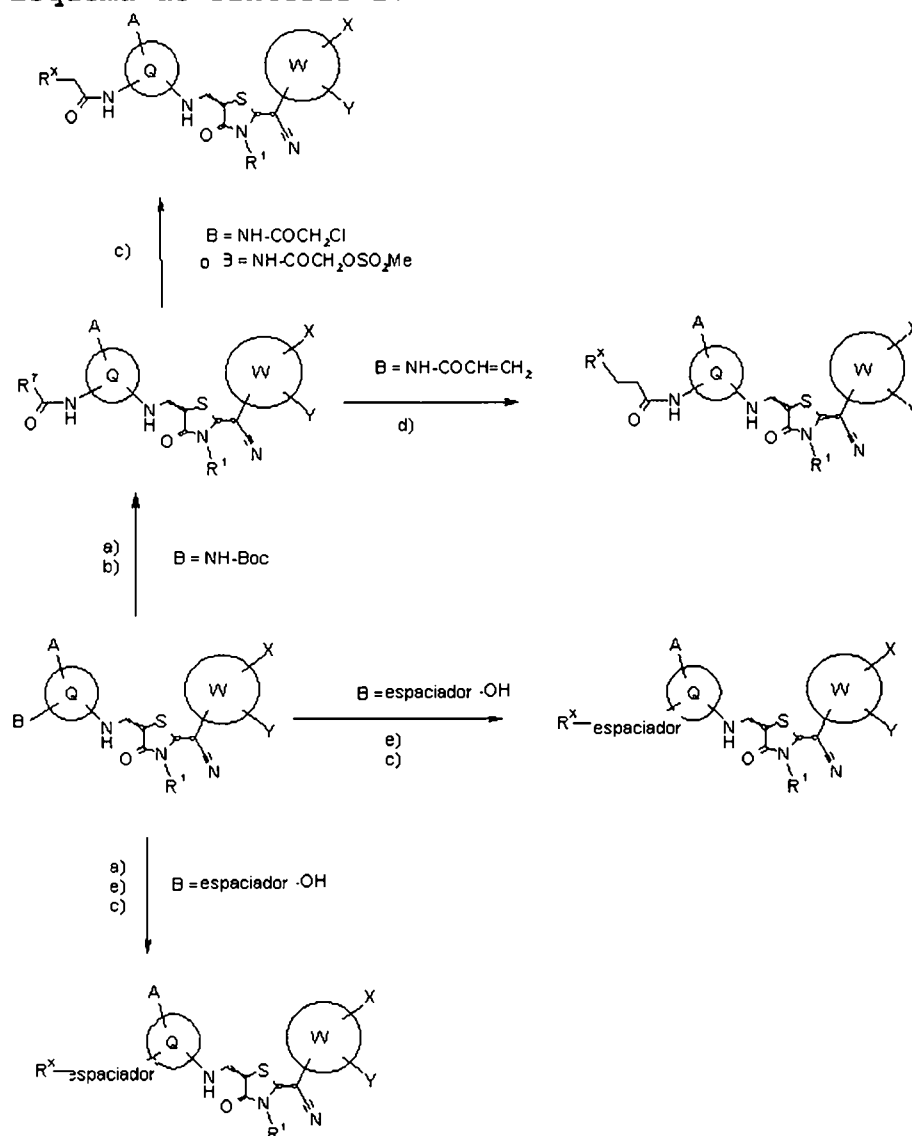
a) Partición del éster; b) Reacción de unión; c) Ciclado; d) Reacción subsiguiente.

Donde R^1 , A, B, X, Y, Q y W tienen los significados que se indican en la fórmula general (I).

5 R^A = etilo, alilo

R^M , R^N , R^P y R^R = H o X o Y

Esquema de síntesis 2:



189

a) Protección; b) Reacción de unión; c) Sustitución; d) 1,4-Adición; e) Transferencia del alcohol al grupo saliente

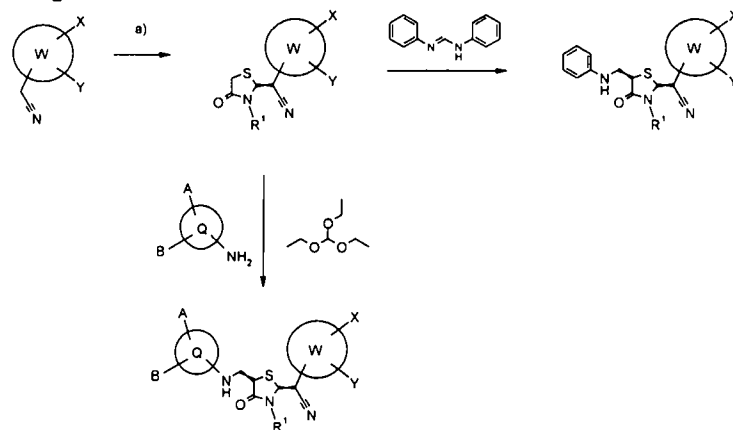
PG = Grupo protector

Espaciador = C₁-C₆-alquilo o NH-(CO)-C₁-C₆-alquilo.

- 5 R^x = -NR³R⁴ o C₂-C₆-heterocicloalquilo, donde el heterocicloalquilo en el anillo contiene al menos un átomo, igual o diferente, del siguiente grupo: nitrógeno, oxígeno o azufre, y opcionalmente puede estar interrumpido por uno o más grupos -(CO)- o -SO₂- en el anillo, y opcionalmente puede con-
- 10 tener uno o más enlaces dobles en el anillo, y el anillo mismo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos ciano o halógeno iguales o diferentes, o con uno o más grupos C₁-C₆-alquilo, C₃-C₆-cicloalquilo o C₁-C₆-hidroxialquilo iguales o diferentes sustituidos con halógeno,
- 15 no, o con los grupos -COR² o -NR³R⁴.

Donde R¹, R², R³, R⁴, A, B, X, Y, Q y W tienen los significados indicados en la fórmula general (I).

Esquema de síntesis 3:

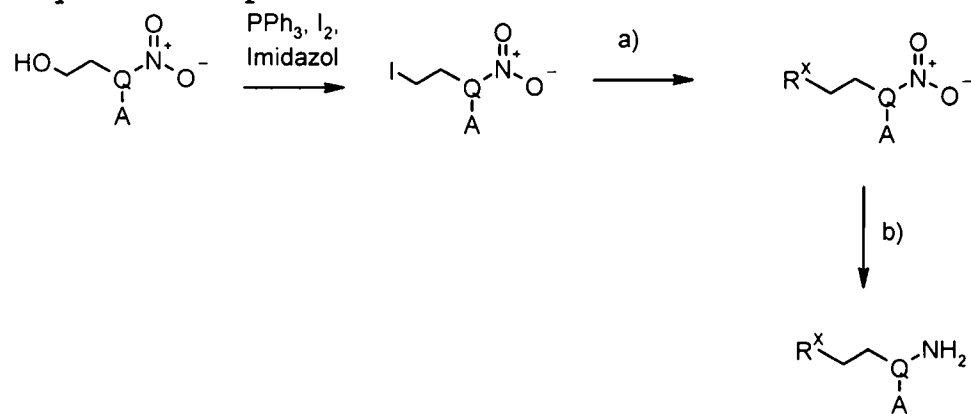


190

a) Desprotonación y transformación sucesiva con isotiocianato de R^1NCS y cloruro de bromacetilo o cloruro de cloracetilo.

Donde R^1 , A, B, X, Y, Q y W tienen los significados que se indican en la fórmula general (I).

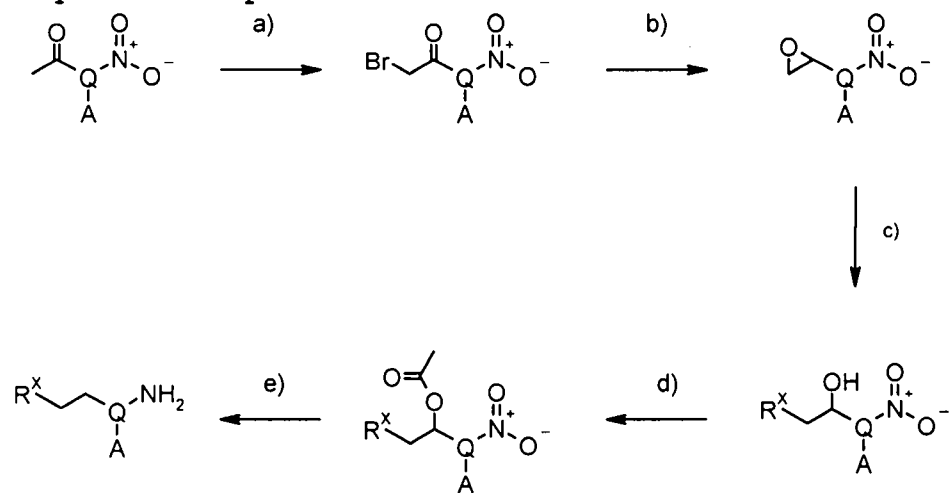
Esquema N° 1 para la síntesis de anilinas:



a) Sustitución, b) Reducción

Donde A, Q y R^X tienen los significados indicados en el esquema de síntesis.

Esquema N° 2 para la síntesis de anilinas:

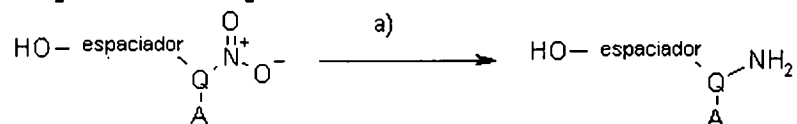


191

a) Bromación, b) Reducción de la cetona, seguida por ciclamiento, c) Apertura del epóxido con R^x , d) Acetilación, e) Reducción

Donde A, Q y R^x tienen los significados indicados en el
5 esquema de síntesis 2.

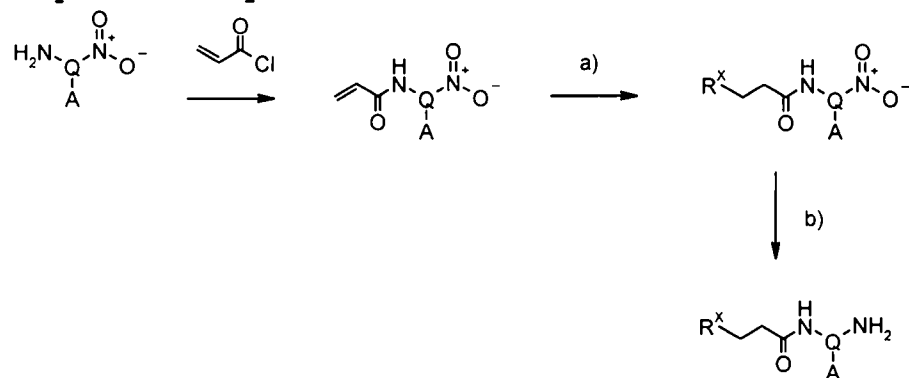
Esquema N° 3 para la síntesis de anilinas:



a) Reducción

Donde A, Q y Espaciador tienen los significados indica-
10 dos en el esquema de síntesis 2.

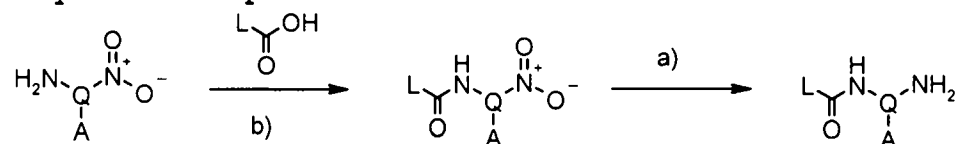
Esquema N° 4 para la síntesis de anilinas:



a) 1,4-Adición, b) Reducción

Donde A, Q y R^x tienen los significados indicados en el
15 esquema de síntesis 2.

Esquema N° 5 para la síntesis de anilinas:

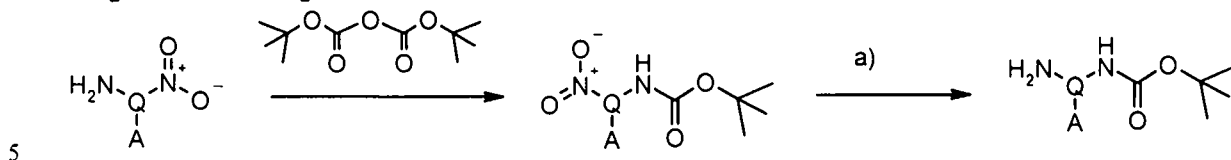


192

a) Reducción; b) Reactivo de unión

Donde A, Q y L tienen los significados indicados en la fórmula general (I).

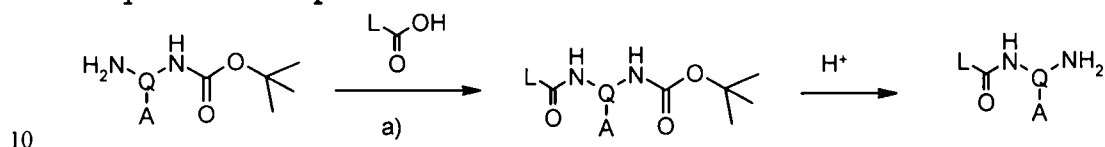
Esquema N° 6 para la síntesis de anilinas:



a) Reducción

Donde A y Q tienen los significados indicados en la fórmula general (I).

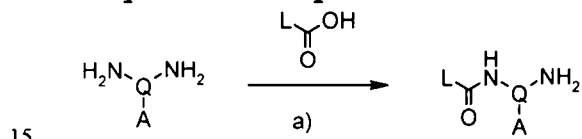
Esquema N° 7 para la síntesis de anilinas:



a) Reactivo de unión

Donde A, Q y L tienen los significados indicados en la fórmula general (I).

Esquema N° 8 para la síntesis de anilinas:

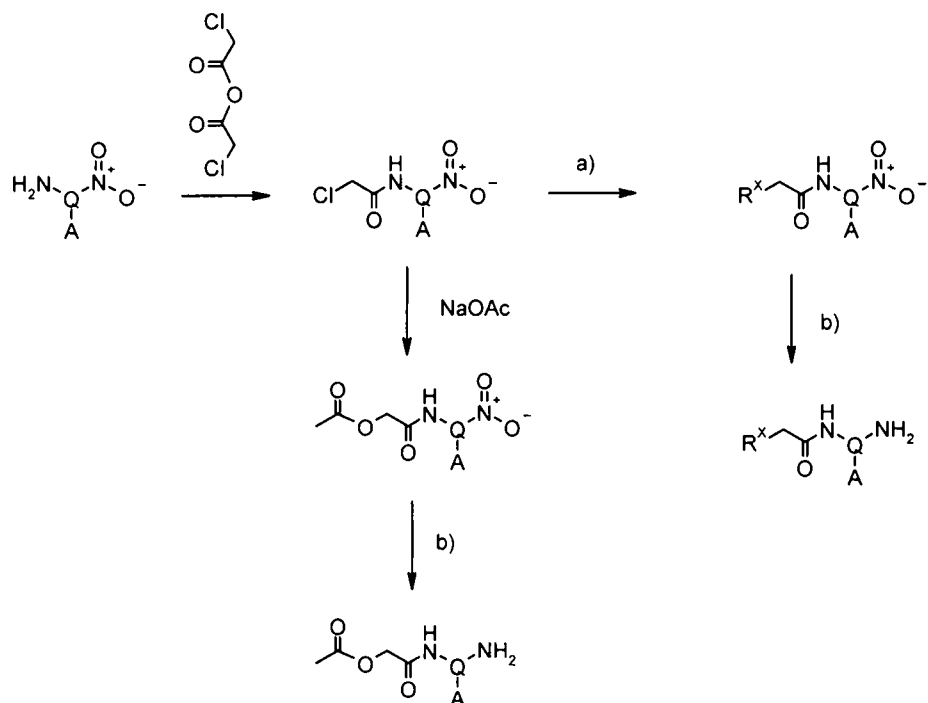


a) Reactivo de unión

Donde A, Q y L tienen los significados indicados en la fórmula general (I).

Esquema N° 9 para la síntesis de anilinas:

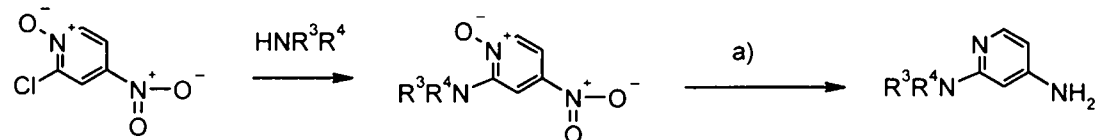
193



a) Sustitución, b) Reducción

Donde A, Q y R^x tienen los significados indicados en el esquema de síntesis 2.

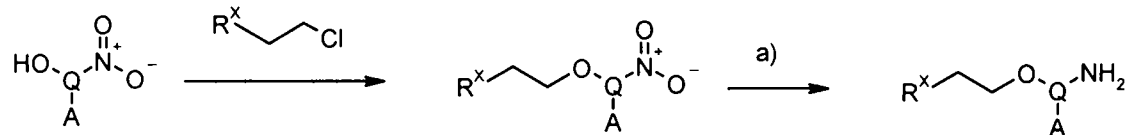
5 **Esquema N° 10 para la síntesis de anilinas:**



a) Reducción

Donde R³ y R⁴ tienen los significados indicados en la fórmula general (I).

10 **Esquema N° 11 para la síntesis de anilinas:**

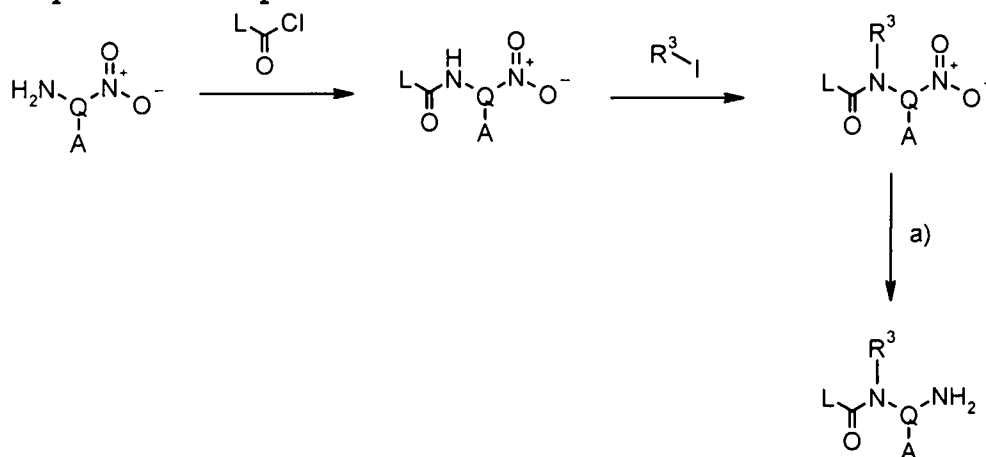


a) Reducción

194

Donde A, Q y R^x tienen los significados indicados en el esquema de síntesis 2.

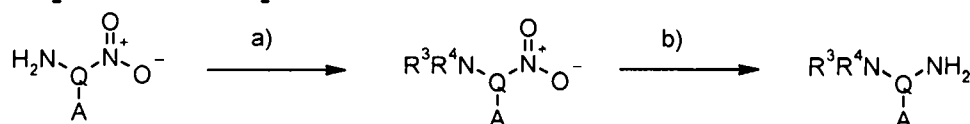
Esquema N° 12 para la síntesis de anilinas:



5 a) Reducción

Donde A, Q, R³ y L tienen los significados indicados en el esquema de síntesis 2.

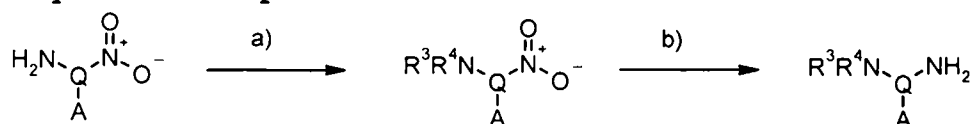
Esquema N° 13 para la síntesis de anilinas:



10 a) Aminación reductiva; b) Reducción

Donde A, Q, R³ y R⁴ tienen los significados indicados en el esquema de síntesis 2. Donde R³ o R⁴ = H.

Esquema N° 14 para la síntesis de anilinas:



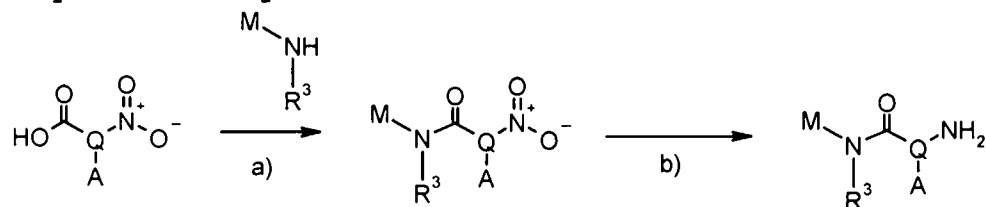
15 a) Sustitución; b) Reducción

Donde A, Q, R³ y R⁴ tienen los significados indicados en

195

el esquema de síntesis 2. Donde R^3 o $R^4 = H$.

Esquema N° 15 para la síntesis de anilinas:



a) Reactivo de unión; b) Reducción

5 Donde A, Q, R³ y M tienen los significados indicados en la fórmula general (I).

Síntesis de intermediarios

Intermediario INT1

1-(2-iodo-etil)-3-nitro-benceno



10

Se disuelven 5 g de 3-nitrofeniletanol, 9,4 g de trifenilfosfina y 3,1 g de imidazol en 250 ml de THF, se mezcla en porciones con 9,1 g de iodo y se agita 15 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se combina con una

15 solución de cloruro de amonio y se extrae con diclormetano. La fase orgánica se lava consecutivamente con solución de sulfato de sodio y agua, y se seca sobre sulfato de sodio. Después de purificar por cromatografía en gel de sílice, se obtienen 7,51 g del compuesto del título.

20 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.

106

Intermediario INT2**1-[2-(3-nitro-fenil)-etil]-pirrolidina**

Se disuelven 1,88 g del compuesto descrito como **Inter-**
5 **mediario INT1**) en 10 ml de dimetilformamida, se mezcla lentamente con 0,85 ml de pirrolidina y se agita 15 horas a temperatura ambiente. Se condensa el solvente al vacío, se toma el residuo con etil éster de ácido acético y se lava tres veces con agua. Se seca la fase orgánica sobre sulfato
10 de sodio. Después de purificar por cromatografía en gel de sílice, se obtienen 350 mg del compuesto del título.

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.

15 Intermediario INT3**3-(2-pirrolidin-1-il-etil)-fenilamina**

Se disuelven 650 mg del compuesto descrito como **Inter-**
mediario INT2) en 250 ml de etanol, y se mezcla con 130 mg de
20 paladio sobre carbón (al 10%). Se agita 15 horas bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente. Después de filtrar sobre tierras diatomáceas y condensar el solvente en un evaporador rotativo, se obtienen 540 mg del compuesto del título.

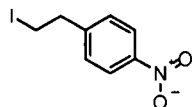
197

tulo.

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.

Intermediario INT4

5 1-(2-iodo-etil)-4-nitro-benceno

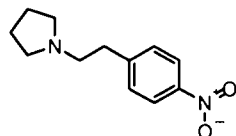


Se disuelven 15 g de 4-nitrofeniletanol, 28,1 g de tri-
fenilfosfina y 9,2 g de imidazol en 500 ml de THF, se mezcla
en porciones con 27,77 g de yodo y se agita 2 horas a tempe-
10 ratura ambiente. La mezcla de reacción se combina con una
solución de cloruro de amonio y se extrae con diclorometano.
La fase orgánica se lava consecutivamente con solución de
sulfato de sodio y agua, y se seca sobre sulfato de sodio.
Después de purificar por cromatografía en gel de sílice, se
15 obtienen 23,22 g del compuesto del título.

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

Intermediario INT5

1-[2-(4-nitro-fenil)-etil]-pirrolidina



20

Se disuelven 8 g del compuesto descrito como **Interme-**
diario INT4), 26,4 g de carbonato de calcio y 3,6 ml de pi-

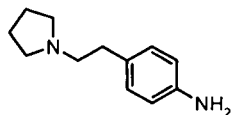
198

rrolidina en 20 ml de dimetilformamida, y se agita 5 horas a temperatura ambiente. Se condensa el solvente al vacío, se toma el residuo con etil éster de ácido acético y se lava tres veces con agua. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio. Después de purificar por cromatografía en gel de sílice, se obtienen 5,6 g del compuesto del título.

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

Intermediario INT6

10 4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-fenilamina

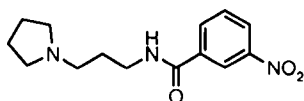


Se disuelven 5,67 g del compuesto descrito como **Intermediario INT5**) en 500 ml de etanol, y se mezcla con 1 g de paladio sobre carbón (al 10%). Se agita 2 horas bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente. Después de filtrar sobre tierras diatomáceas y condensar el solvente en un evaporador rotativo, se obtienen 4,8 g del compuesto del título.

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

Intermediario INT7

3-nitro-N-(3-pirrolidin-1-il-propil)-benzamida



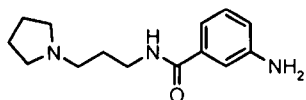
199

Se disuelven 500 mg de ácido 4-nitrobenzoico en 20 ml de dimetilformamida, se mezcla con 370 μ l de trietilamina, 342 mg de N-(3-aminopropil)-pirrolidina y 866 mg de TBTU, y se agita 20 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se combina con una solución semisaturada de bicarbonato de sodio y se extrae con diclormetano. La solución orgánica se lava con solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y, después de purificar por cromatografía en gel de sílice, se obtienen 502 mg del compuesto del título.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): δ = 1,84 (m, 6H), 2,63 (m, 4H), 2,78 (m, 2H), 7,61 (m, 1H), 8,22 (dd, 1H), 8,32 (dd, 1H), 8,53 (m, 1H), 9,41 (s, 1H) ppm.

Intermediario INT8

15 3-amino-N-(3-pirrolidin-1-il-propil)-benzamida



Se disuelve 1 g del compuesto descrito como **Intermediario INT7**) en 50 ml de THF, y se mezcla con 1 g de níquel Raney. Se agita 3 horas bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente. Después de filtrar sobre tierras diatómicas y condensar el solvente en un evaporador rotativo, se obtienen 810 mg del compuesto del título.

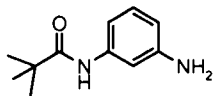
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): δ = 1,79 (m, 6H), 2,57 (m, 4H), 2,69 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,73 (s, 2H), 6,76 (dd, 1H), 7,02 (m,

200

1H), 7,17 (m, 2H), 8,52 (s, 1H) ppm.

Intermediario INT9

N-(3-amino-fenil)-2,2-dimetil-propionamida

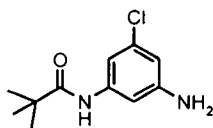


5 Se disuelven 5,0 g de 1,3-diaminobenzol en 50 ml de di-clormetano, y se mezcla a 0°C con 24 ml de diisopropiletilamina y 10,4 ml de anhídrido de ácido pivalico. Se agita 2 horas a 0°C y 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se combina con una solución semisaturada de bicarbonato de sodio y se extrae con etil éster de 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 en gel de sílice, se obtienen 5,7 g del compuesto del título.

15 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.

Intermediario INT10

N-(3-amino-5-cloro-fenil)-2,2-dimetil-propionamida



20 Se disuelven 5,0 g de 5-cloro-1,3-diaminobenzol en 50 ml de diclormetano y 5 ml de dimetilformamida, y se mezcla a 0°C con 18,5 ml de diisopropiletilamina y 8,5 ml de anhídrido de ácido pivalico. Se agita una hora a 0°C y 5 horas a

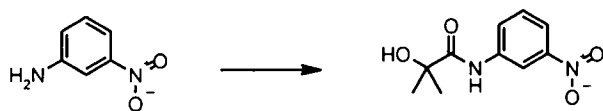
201

temperatura ambiente. La mezcla de reacción se combina con una solución semisaturada de bicarbonato de sodio y con una mezcla de etil éster de ácido acético y hexano (1:3). La solución orgánica se lava con solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y, después de purificar por cromatografía en gel de sílice, se obtienen 2,5 g del compuesto del título.

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

10 Intermediario INT11

1-(2-iodo-etil)-3-nitro-benceno



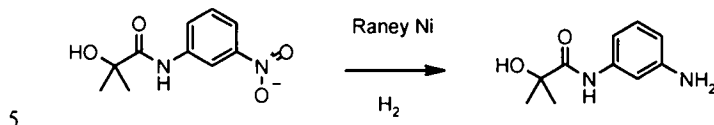
Se mezclan 1,5 g de ácido 2-hidroxi-2-metil-propiónico en 50 ml de dimetilacetamida a -10°C con 1,05 ml de cloruro de tionilo, y se agita 30 minutos a -10°C. Se agrega por goteo una solución de 2 g de 3-nitroanilina en 10 ml de dimetilacetamida a -10°C, y se agita consecutivamente una hora a -10°C, una hora a 0°C y 15 horas a temperatura ambiente. Se condensa el solvente al vacío, se toma el residuo con una mezcla de etil éster de ácido acético y diclormetano (1:3), y se lava dos veces con solución semisaturada de bicarbonato de sodio. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio. Después de purificar por cromatografía en gel de sílice, se obtienen 2,42 g del compuesto del título.

202

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.

Intermediario INT12

N-(3-amino-fenil)-2-hidroxi-2-metil-propionamida

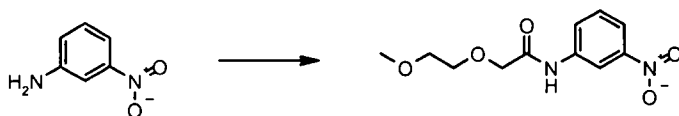


Se disuelven 1,92 g del compuesto descrito como **Inter-**
mediario INT11) en 400 ml de etanol, y se mezcla con 50 mg
 de níquel Raney. Se agita 18 horas bajo una atmósfera de
 hidrógeno a temperatura ambiente. Después de filtrar sobre
 10 tierras diatomáceas y condensar el solvente en un evaporador
 rotativo, se obtienen 1,9 g del compuesto del título.

¹H-NMR (CDCl₃): 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.

15 Intermediario INT13

2-(2-metoxi-etoxi)-N-(3-nitro-fenil)-acetamida



Se disuelven 5 g de ácido (2-metoxietoxi)-acético en
 500 ml de tetrahidrofurano. Se agregan 9,7 ml de trietilami-
 20 na y 5,6 ml de cloroformato de isobutilo a 0°C, y se agita
 30 minutos a 0°C. Se agregan 5,0 g de 3-nitroanilina y se
 sigue agitando 15 horas a temperatura ambiente. La mezcla de
 reacción se combina con una solución semisaturada de birca-

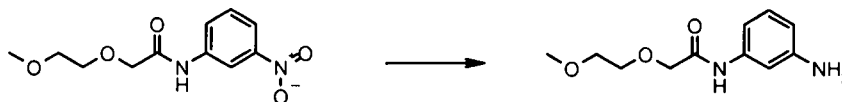
203

bonato de sodio y se extrae con etil éster de 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 en gel de sílice, se
 5 obtienen 7,5 g del compuesto del título.

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.

Intermediario INT14

10 N-(3-amino-fenil)-2-(2-metoxi-etoxi)-acetamida



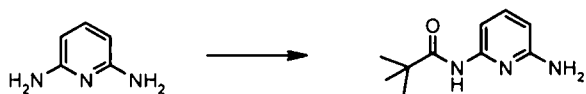
Se disuelven 7,5 g del compuesto descrito como **Inter-**
mediario INT13) en 150 ml de etanol, y se mezcla con 1,3 g de
 paladio sobre carbón (al 10%). Se agita 15 horas bajo una at-
 15 mósfera de hidrógeno a temperatura ambiente. Después de fil-
 trar sobre tierras diatomáceas y condensar el solvente en un
 evaporador rotativo, se obtienen 6,5 g del compuesto del tí-
 tulo.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 3,31 (s, 3H); 3,51 (m, 2H); 3,65 (m,
 20 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 INT15

N-(6-amino-piridin-2-il)-2,2-dimetil-propionamida

204

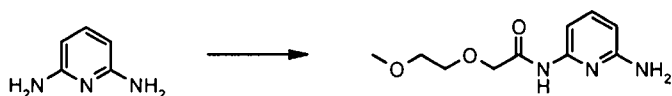


Se disuelven 10 g de 2,6-diaminopiridina en 150 ml de tetrahydrofurano. Se agregan 48 ml de diisopropiletilamina y 20,8 ml de anhídrido de ácido pivalico, y se agita 15 horas a temperatura ambiente. Se condensa el solvente en un evaporador rotativo. Después de purificar por cromatografía en gel de sílice, se obtienen 10,6 g del compuesto del título.

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.

10 Intermediario INT16

N-(6-amino-piridin-2-il)-2-(2-metoxi-etoxi)-acetamida



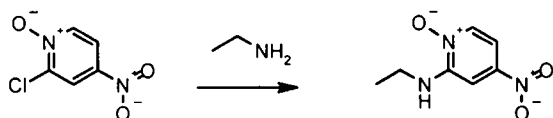
Se disuelven 4,9 ml de ácido (2-metoxietoxi)-acético en 500 ml de tetrahydrofurano. Se agregan 9,7 ml de trietilamina y 5,6 ml de clorofornato de isobutilo a 0°C, y se agita 30 minutos a 0°C. Se agregan 3,96 g de 2,6-diaminopiridina y se sigue agitando 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se combina con una solución semisaturada de bicarbonato de sodio y se extrae con etil éster de 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 en gel de sílice, se obtienen 5,04 g del compuesto del título.

205

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.

Intermediario INT17

5 Etil-(4-nitro-1-oxi-piridin-2-il)-amina

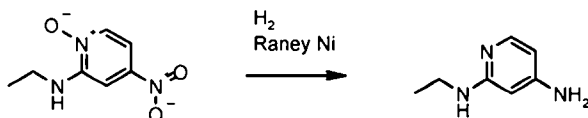


Se disuelven 2,0 g de 1-óxido de 2-cloro-4-nitro-piridina en 20 ml de etanol. Se agregan 11,5 ml de trietilamina y se agita 4 horas a reflujo. Se condensa el solvente en un evaporador rotativo. Después de purificar por cromatografía en gel de sílice, se obtienen 1,5 g del compuesto del título.

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

15 Intermediario INT18

4-amino-2-etilamino-piridina



Se disuelven 800 mg del compuesto descrito como **Intermediario INT17**) en 50 ml de etanol, y se mezcla con 50 mg de níquel Raney. Se hidrata 5 horas bajo una atmósfera de hidrógeno a 3,5 bares a temperatura ambiente. Después de filtrar sobre tierras diatomáceas y condensar el solvente en un evaporador rotativo, se obtienen 610 mg del compuesto del

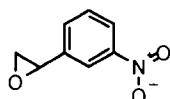
206

título.

$^1\text{H-NMR}$ (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.

5 Intermediario INT19

2-(3-nitro-fenil)-oxirano

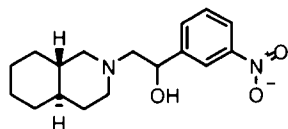


Se disuelven 10 g de 2-bromo-1-(3-nitro-fenil)-etanona en 200 ml de etanol, se mezcla con 1,55 g de borohidruro de sodio y se agita 1 hora a temperatura ambiente. Se agregan 2,1 g de hidróxido de calcio y se sigue agitando 15 horas a temperatura ambiente. Se agregan 1000 ml de etil éster de ácido acético y se lava dos veces, cada una con 300 ml de solución semisaturada de cloruro de amonio, y una vez con 100 ml de agua. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio. Después de purificar por cromatografía en gel de sílice, se obtienen 7,48 g del compuesto del título.

$^1\text{H NMR}$ (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.

20 Intermediario INT20

1-(3-nitro-fenil)-2-(4aR,8aS)-decahidro-isoquinolin-2-il-etanol (Mezcla de diastereómeros)



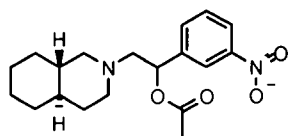
207

Se disuelven 5,0 g del compuesto descrito como **INT19** en 50 ml de tetrahydrofurano, se mezcla con 7,3 g de trans-decahidroisoquinolina, y se agita 20 horas a reflujo. Se destila el solvente en un evaporador rotativo, y después de purificar por cromatografía en gel de sílice, se obtienen 5,75 g del compuesto del título.

^1H 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.

10 **Intermediario INT21**

(4aR,8aS)-1-(3-nitro-fenil)-2-decahidro-isoquinolin-2-il-etil éster de ácido acético



Se disuelven 5,75 g del compuesto descrito como **INT20** en 100 ml de tetrahydrofurano, se mezcla a 0°C con 5,4 ml de trietilamina y 3,6 ml de anhídrido acético, y finalmente se agita 48 horas a temperatura ambiente. Se destila la mitad del solvente en un evaporador rotativo, se agregan 100 ml de solución semisaturada de bicarbonato de sodio y se extrae tres veces, cada una con 150 ml de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio. Después de purificar por cromatografía en gel de sílice, se cristaliza, y finalmente se obtienen 4,07 g del compuesto

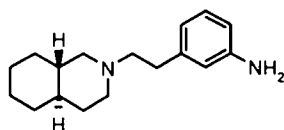
208

del título.

^1H 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,
5 1H); 7,68 (d, 1H); 8,14 (d, 1H); 8,22 (s, 1H) ppm.

Intermediario INT22

3-[(4aR,8aS)-2-(decahidro-isoquinolin-2-il)-etil]-fenilamina



Se disuelven 4,07 g del compuesto descrito como **INT21**)
10 en 400 ml de etil éster de ácido acético y 100 ml de ácido
acético glacial, y se mezcla con 400 mg de paladio sobre
carbón (al 10%). Se hidrata 15 horas bajo hidrógeno a 100
bares a temperatura ambiente. Se agregan otros 1000 mg de
paladio sobre carbón (al 10%) y se hidrata otras 15 horas en
15 hidrógeno a 100 bares a temperatura ambiente. Se destila la
mitad del solvente en un evaporador rotativo, se agrega
aproximadamente 1 l de una solución de hidróxido de sodio 2
N hasta que la solución alcanza un pH de 9,5. La solución se
lava consecutivamente con 300 ml de etil éster de ácido acé-
20 tico y se extrae con 500 ml una mezcla de cloroformo y meta-
nol (10:1). Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua
(100 ml) y solución salina saturada (100 ml), y se secan so-
bre sulfato de sodio. Después de filtrar y condensar el sol-
vente en un evaporador rotativo, se obtienen 2,57 g del com-

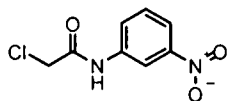
209

puesto del título.

^1H 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);
5 3,37-3,70 (b, 2H); 6,40-6,50 (m, 2H); 6,54 (d, 1H); 7,00 (t,
1H) ppm.

Intermediario INT23

2-cloro-N-(3-nitro-fenil)-acetamida



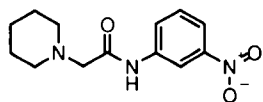
10 Se disuelven 13,8 g de 3-nitroanilina en 500 ml de tetrahydrofurano. Se agregan 30,5 ml de trietilamina y 19,4 g de anhídrido de ácido clorofórmico a 0°C. Se agita 12 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se combina con una solución semisaturada de bicarbonato de sodio y se extrae
15 trae con etil éster de 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 en gel de sílice, se obtienen 20,0 g del compuesto del título.

20 ^1H -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 INT24

N-(3-nitro-fenil)-2-piperidin-1-il-acetamida

20

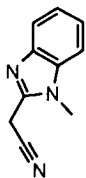


Se disuelven 2,14 g del compuesto descrito como **Inter-**
mediario INT23) en 100 ml de dimetilformamida. Se agregan
 2,0 ml de trietilamina, 248 mg de ioduro de calcio y 1,48 ml
 5 de piperidina. Se agita 4 horas a temperatura ambiente. La
 mezcla de reacción se combina con una solución semisaturada
 de bicarbonato de sodio y se extrae con etil éster de ácido
 acético. La solución orgánica se lava con solución saturada
 de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio, se con-
 10 centra y, después de purificar por cromatografía en gel de
 sílice, se obtienen 1,97 g del compuesto del título.

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.

15 **Intermediario INT25**

(1-metil-1H-benzimidazol-2-il)-acetonitrilo



A una solución de (1H-benzoimidazol-2-il)-acetonitrilo
 (3,13 g, 19,91 mmol) y carbonato de calcio (2,75 g, 19,91
 20 mmol) en 20 ml de dimetilformamida se agrega ioduro de meti-
 lo (1,24 ml, 19,19 mmol). Se agita 24 horas a temperatura
 ambiente y se agrega más carbonato de calcio (2,8 g, 20,27

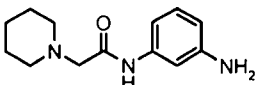
211

mmol) y más ioduro de metilo (1,3 ml, 20,12 mmol). Se sigue agitando 24 horas a temperatura ambiente, se agrega agua y metanol, y se destila el solvente al vacío. El residuo se mezcla con 200 ml de agua y se extrae tres veces en forma consecutiva, cada una con 200 ml de diclormetano. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se concentra y, después de purificar por cromatografía en gel de sílice, se obtienen 502 mg del compuesto del título.

^1H NMR (DMSO- d_6): δ = 3,75 (s, 3H); 4,52 (s, 2H); 7,23 (m, 2H); 7,54 (d, 1H); 7,62 (d, 1H) ppm.

Los siguientes compuestos se preparan con un procedimiento análogo al descrito previamente.

Tabla 1: Intermediarios de anilina

Inter-mediar-rio N°	Estructura y nombre	^1H -NMR	Peso mol. / MS (ESI) [M+1] ⁺	Educto / Análogo de síntesis
INT26	 N-(3-amino-fenil)-2-piperidin-1-il-acetamida	(DMSO- d_6): δ = 1,45 (m, 2H); 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);		INT20 / INT3

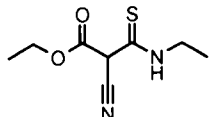
2/2

		9,80 (s, 1H) ppm.		
--	--	----------------------	--	--

Síntesis de otros intermediarios

Intermediario INTT1)

Ciano-etiltiocarbamil-etil éster de ácido acético

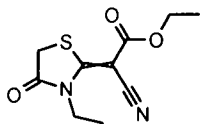


- 5 A una mezcla de 5 g de etil éster de ácido cianacético y 5 ml de trietilamina se agregan 4,25 ml de isotiocianato de etilo a 25°C. Finalmente se agita 6 horas a 50°C. Luego se concentra la mezcla de reacción al vacío. El residuo se toma en etanol y se vierte en
- 10 150 ml de ácido clorhídrico 1 N. Se agita 3 horas a 25°C, y luego se filtra el residuo. El sólido resultante se lava posteriormente con agua. Se obtienen 7 g de producto.

Masa molecular = 200,261; MS (ESI): [M+1]⁺ = 201.

15 **Intermediario INTT2)**

(E o Z)-ciano-(3-etil-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-etil éster de ácido acético



- Se disuelven 7,82 g del compuesto descrito como
- 20 **Intermediario INTT1)** en 100 ml de tetrahidrofurano. Se agrega lentamente una solución de 3,9 ml de cloruro de

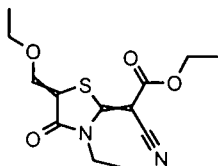
213

bromacetilo, y luego se agita 8 horas a 25°C. Luego se vierte la mezcla de reacción en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Luego se agita 1 hora, y finalmente 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 en bruto obtenido se cristaliza a partir de una mezcla de acetato de etilo/éster de diisopropilo. Se obtienen 7,7 g de producto.

10 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,36 (6H); 3,70 (2H); 4,32 (4H) ppm.

Intermediario INTT3)

(E o Z)-ciano-(5-(E/Z)-etoximetilen-3-etil-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-etil éster de ácido acético



15

Una mezcla de 1,54 g del compuesto descripto como **Intermediario INTT2)**, 2,5 ml de ortoformiato de trietilo y 3,5 ml de anhídrido de ácido acético se calienta a reflujo durante 8 horas. Finalmente se vierte la mezcla de reacción en agua helada. Se agita 3 horas, y luego se filtra el residuo. El sólido resultante se lava posteriormente con agua. Se obtienen 1,28 g de producto.

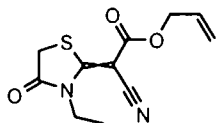
20

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

214

Intermediario INTT4)

(E o Z)-ciano-(3-etil-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-alil éster de ácido acético



5 A una suspensión de 12,8 g de hidruro de sodio (al 60%) en 200 ml de dimetilformamida se agrega una solución de 37,6 ml alil éster de ácido cianacético en 60 ml de dimetilformamida a 0°C. Luego se agita 10 minutos a 0°C, y a continuación se agrega una solución de 28,0 ml de isotiocianato de etilo en 60 ml de dimetilformamida. Finalmente se agita 2 horas a 25°C. Luego se agrega una solución de 32 ml de cloruro de bromacetilo en 60 ml de dimetilformamida a 0°C, y se agita 15 horas a 25°C. Finalmente se vierte la mezcla de reacción en una solución saturada de bicarbonato de sodio. Se
10 extrae con etil éster de 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 en bruto se concentra por cromatografía en columna de gel de sílice, con una mezcla de hexano/acetato de etilo. Se obtie-
15 nen 33,9 g de producto.

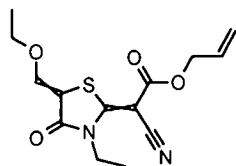
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,23 (3H); 4,11 (2H); 4,71 (2H); 5,25 (1H); 5,37 (1H); 5,90-6,04 (1H) ppm.

Intermediario INTT5)

(E o Z)-ciano-(5-(E/Z)-etoximetilen-3-etil-4-oxo-tiazolidin-

215

2-iliden)-alil éster de ácido acético

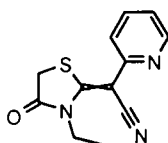


De forma análoga al **Intermediario INTT3**), se obtienen 14,8 g de producto a partir de 12,8 g del compuesto descrito como **Intermediario INTT4**), 20,9 ml de ortoformiato de trietilo y 29,4 ml de anhídrido de ácido acético.

$^1\text{H-NMR}$ (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.

10 **Intermediario INTT6)**

[3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-piridin-2-il-acetonitrilo



A 10 ml de dimetilformamida se agrega hidruro de sodio (al 60% en aceite; 0,73 g, 18,25 mmol) a 0°C y bajo una atmósfera de nitrógeno-gas inerte. Se agrega 2-piridilacetonitrilo (2 ml, 17,93 mmol), disuelto en 30 ml de dimetilformamida, por goteo durante cinco minutos. Se agita por 10 minutos, y finalmente se agrega por goteo una solución de isotiocianato de etilo (1,6 ml, 18,36 mmol) en 10 ml de dimetilformamida durante 5 minutos. La solución se agita

dos horas a temperatura, se enfría nuevamente a 0°C, y finalmente se agrega una solución de cloruro de bromoacetilo (2,3 ml, 27,59 mmol) en 10 ml de dimetilformamida. Se agita a temperatura durante la noche, se vierte la mezcla de reacción en 300 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio fría y se extrae tres veces en forma consecutiva, cada una con 300 ml de etil éster de ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se lavan con 900 ml de solución salina saturada, se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y, después de purificar por cromatografía en gel de sílice, se obtienen 1,83 g del compuesto del título.

^1H NMR (DMSO- d_6 , Isómero principal): δ = 1,28 (t, 3H); 3,84 (s, 2H); 4,22 (q, 2H); 7,27 (dd, 1H); 7,61 (d, 1H); 7,90 (t, 1H); 8,58 (d, 1H) ppm.

Los siguientes compuestos se preparan con un procedimiento análogo al descrito previamente.

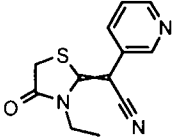
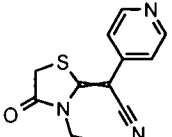
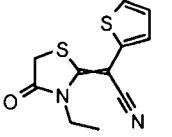
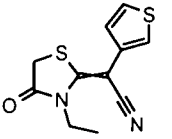
Tabla 2: Intermediario

Tabla 2: Intermediarios

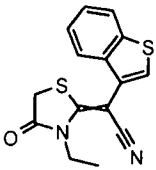
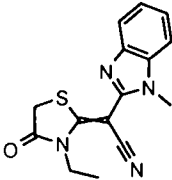
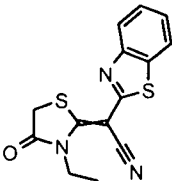
20

Ejemplo N°	Estructura y nombre	^1H -NMR	Peso mol. / MS (ESI) [M+1] ⁺	Educt o / Análo go de sínte sis

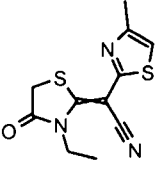
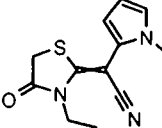
217

INTT7	 [3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-piridin-3-il-acetonitrilo	(DMSO-d₆, Isómero principal): δ = 1,28 (t, 3H); 3,97 (s, 2H); 4,09 (q, 2H); 7,50 (dd, 1H); 7,86 (d, 1H); 8,59 (dd, 1H); 8,62 (d, 1H) ppm.	PM: 245,30 MS (ES+) [M+1]⁺: 246	Comercial / INTT6
INTT8	 [3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-piridin-4-il-acetonitrilo	(DMSO-d₆, Isómero principal): δ = 1,28 (t, 3H); 4,02 (s, 2H); 4,11 (q, 2H); 7,49 (d, 2H); 8,66 (d, 2H) ppm.	PM: 245,30 MS (ES+) [M+1]⁺: 246	Comercial / INTT6
INTT9	 [3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-tiofen-2-il-acetonitrilo	(DMSO-d₆, Isómero principal): δ = 1,26 (t, 3H); 4,00 (s, 2H); 4,09 (q, 2H); 7,13 (t, 1H); 7,21 (d, 1H); 7,69 (d, 1H) ppm.	PM: 250,34 MS (ES+) [M+1]⁺: 251	Comercial / INTT6
INTT10		(DMSO-d₆, Isómero principal): δ = 1,26 (t, 3H);	PM: 250,34 MS (ES+)	Comercial /

218

	[3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-tiofen-3-il-acetonitrilo	3,97 (s, 2H); 4,09 (q, 2H); 7,19 (t, 1H); 7,68 (d, 2H) ppm.	[M+1] ⁺ : 251	INTT6
INTT11	 Benzo[b]tiofen-3-il-[3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetonitrilo		PM: 300,40 MS (ES ⁺) [M+1] ⁺ : 301	Comercial / INTT6
INTT12	 [3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-(1-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-acetonitrilo		PM: 298,37 MS (ES ⁺) [M+1] ⁺ : 299	INT25 / INTT6
INTT13	 Benzotiazol-2-il-[3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetonitrilo	(DMSO-d ₆ , Isómero principal): δ = 1,29 (t, 3H); 4,04 (s, 2H); 4,19 (q, 2H); 7,42 (t, 1H); 7,52 (t, 1H); 7,91 (d, 1H); 8,11 (d, 1H) ppm.		Comercial / INTT6

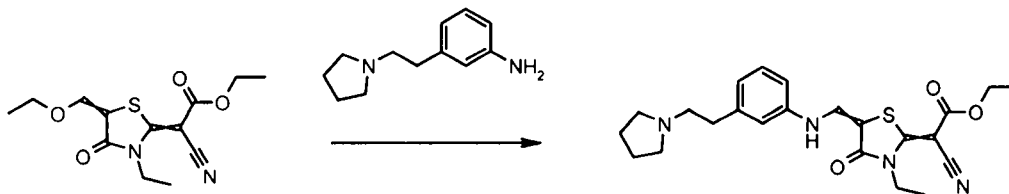
219

INTT14	 3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-(4-metil-tiazol-2-il)-acetonitrilo	(DMSO-d6, Isómero principal): δ = 1,28 (t, 3H); 2,37 (s, 3H); 3,96 (s, 2H); 4,13 (q, 2H); 7,24 (s, 1H) ppm.		Comercial / INTT6
INTT15	 [3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-acetonitrilo		PM: 247,32 MS (ES+) [M+1] : 248	Comercial / INTT6

Síntesis de otros intermediarios

Intermediario INTE1

Ciano-[3-etil-4-oxo-5-[1-[3-(2-pirrolidin-1-il-etil)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-etil éster de ácido acético



Se disuelven 740 mg del compuesto descripto como Intermediario **INT3**) en 50 ml de etanol. Se agregan 1,1 g del compuesto descripto como Intermediario **INTT3**) y se agita 5
10 horas a reflujo. Se condensa el solvente en un evaporador rotativo. Después de purificar por cromatografía en gel de

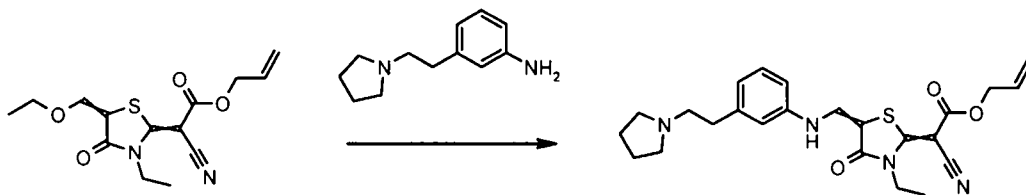
200

sílice, se obtienen 540 mg del compuesto del título como una mezcla isomérica 5-(E/Z) dependiente del pH.

¹H-NMR (CDCl₃, 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

Ciano-[3-etil-4-oxo-5-[1-[3-(2-pirrolidin-1-il-etil)-
fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-
iliden]-alil éster de ácido acético



Se disuelven 1,35 g del compuesto descripto como Intermediario **INT3**) en 400 ml de etanol. Se agregan 2,19 g del compuesto descripto como Intermediario **INTT5**) y se agita 4 horas a reflujo. Se condensa el solvente en un evaporador rotativo. Después de purificar por cromatografía en gel de sílice, se obtienen 2,2 g del compuesto del título como una mezcla isomérica 5-(E/Z) dependiente del pH.

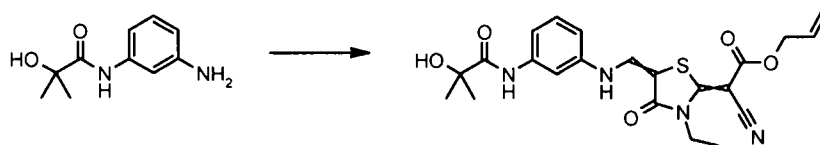
¹H-NMR (DMSO-d₆, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 1,24 (t, 3H); 1,69 (m, 4H); 2,50 (m, 4H); 2,66 (m, 2H); 2,76 (m, 2H); 4,25 (q, 2H); 4,71 (d, 2H); 5,26 (d, 1H); 5,38 (d, 1H); 5,90-6,08 (m, 1H); 6,96 (d, 1H); 7,12 (d, 1H); 7,22

221

(s, 1H); 7,26 (t, 1H); 8,22 (s, 1H); 10,53 (s,b, 1H) ppm.

Intermediario INTE3

Ciano-[3-etil-5-[1-[3-(2-hidroxi-2-metil-propionilamino)-
fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-
5 iliden]-alil éster de ácido acético

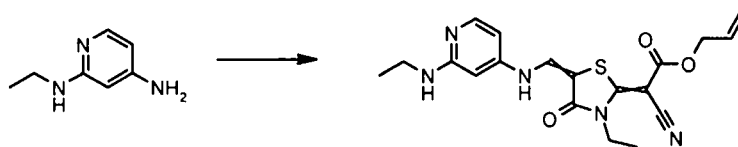


Se disuelven 1,26 g del compuesto descripto como Intermediario **INT12**) en 400 ml de etanol. Se agregan 2,0 g del compuesto descripto como Intermediario **INTT5**) y se agita
10 6 horas a reflujo. Después de enfriar, se filtra la mezcla de reacción y se cristaliza el sólido resultante a partir de etanol. Se obtienen 1,4 g del compuesto del título como una mezcla isomérica 5-(E/Z) dependiente del pH. Ésta se concentra filtrando la solución resultante en un evaporador
15 rotativo. Después de purificar el residuo por cromatografía en gel de sílice, se obtienen otros 1,1 g del compuesto del título como una mezcla isomérica 5-(E/Z) dependiente del pH.
1H-NMR (DMSO-d₆, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 1,28 (t, 3H); 1,38 (s, 6H); 4,26 (q, 2H); 4,72 (d, 2H);
20 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

222

Ciano-[3-etil-5-[1-(2-etilamino-piridin-4-ilamino)-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-alil éster de ácido acético



5 Se disuelven 0,94 g del compuesto descripto como Intermediario **INT18**) en 50 ml de 1-propanol. Se agregan 1,85 g del compuesto descripto como Intermediario **INTT5**) y se agita 4 horas a reflujo. Después de enfriar, se filtra la mezcla de reacción. Después de purificar el residuo por cromatografía en gel de sílice, se obtienen 1,48 g del compuesto del

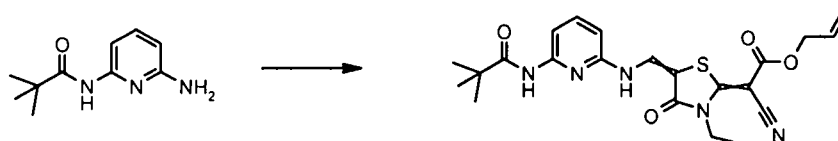
10 título como una mezcla isomérica 5-(E/Z) dependiente del pH. ¹H-NMR (DMSO-d₆, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 1,13 (t, 3H); 1,26 (t, 3H); 3,24 (quintuplete, 2H); 4,25 (q, 2H); 4,72 (d, 1H); 5,28 (d, 1H); 5,39 (d, 1H); 5,90-6,07

15 (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**

Ciano-[5-[1-[6-(2,2-dimetil-propionilamino)-piridin-2-ilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o

20 Z))-iliden]-alil éster de ácido acético



Se disuelven 1,35 g del compuesto descripto como

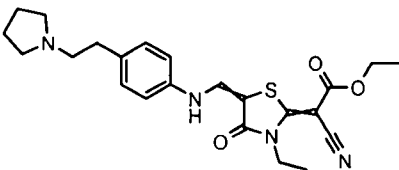
223

Intermediario **INT15**) en 50 ml de 1-propanol. Se agregan 2,0 g del compuesto descrito como Intermediario **INTT5**), y se agita 3 horas a reflujo. Después de enfriar, se filtra la mezcla de reacción y se cristaliza el sólido resultante a partir de etanol. Se obtienen 2,47 g del compuesto del título como una mezcla isomérica 5-(E/Z) dependiente del pH.

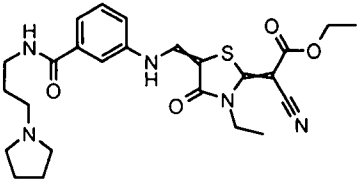
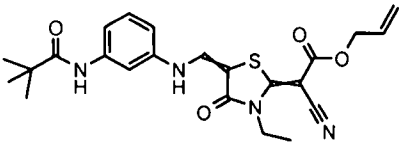
¹H-NMR (DMSO-d₆, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 1,20-1,31 (m, 12H); 4,27 (q, 2H); 4,72 (d, 2H); 5,28 (d, 2H); 5,39 (d, 2H); 5,91-6,06 (m, 1H); 6,29 (d, 2H); 7,68-7,80 (m, 2H); 8,86 (s, 1H); 9,71 (s, 1H); 10,94 (s, 1H) ppm.

Los siguientes compuestos se preparan con un procedimiento análogo al descrito previamente.

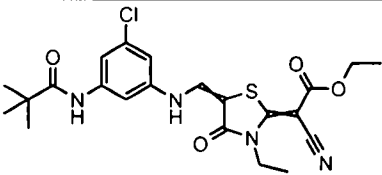
Tabla 3: Intermediarios de éster

Ejemplo N°	Estructura y nombre	¹ H-NMR	Peso mol. / MS (ESI) [M+1] ⁺	Educt o / Análogo de síntesis
INTE6	 Ciano-[3-etil-4-oxo-5-[1-[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-etil éster de	¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , con soporte de K ₂ CO ₃ , Isómero principal): δ = 1,16-1,33 (m, 6H); 1,59-1,75 (m, 4H); 2,38-2,50 (m, 4H); 2,59 (t, 2H); 2,69 (t, 2H);	PM: 440,57 MS (ESI) [M+1] ⁺ : 441	INTT3 / INTE1

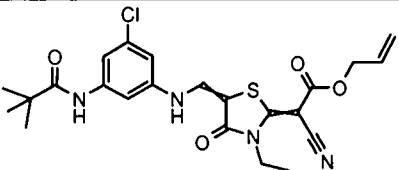
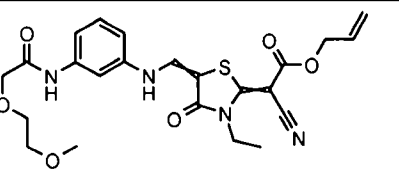
224

	ácido acético	4,13-4,31 (m, 4H); 7,10-7,29 (m, 4H); 8,19 (s, 1H); 10,53 (s, 1H) ppm.		
INTE7	 Ciano-[3-etil-4-oxo-5-[1-[3-(3-pirrolidin-1-il-propilcarbamil)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-etil éster de ácido acético	1H-NMR (DMSO-d6, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ= 1,15-1,32 (m, 6H); 1,61-1,75 (m, 6H); 2,38-2,49 (m, 6H); 3,18-3,33 (m, 2H); 4,18 (q, 2H); 4,23 (q, 2H); 7,29 (d, 1H); 7,38 (t, 1H); 7,48 (d, 1H); 7,61 (s, 1H); 8,36 (s, 1H); 8,58 (t, 1H); 10,61 (s, 1H) ppm.	PM: 497,62 / MS (ESI) [M+1]⁺: 498	INTT3 INTE1
INTE8	 Ciano-[5-[1-[3-(2,2-dimetil-	(DMSO-d6, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal):	454,55 / 455	INTT5 INTE2

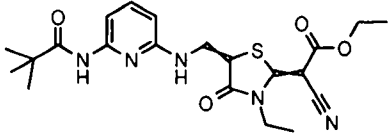
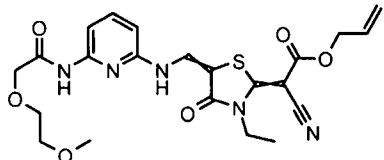
225

	propionilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-alil éster de ácido acético	$\delta =$ 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.		
INTE9	 [5-[1-[3-cloro-5-(2,2-dimetil-propionilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-ciano-etil éster de ácido acético	(DMSO-d6, con soporte de K ₂ CO ₃ , Isómero principal): $\delta =$ 1,17-1,30 (m, 15H); 4,16-4,30 (m, 4H); 7,01 (s, 1H); 7,51 (s, 1H); 7,63 (s, 1H); 8,15 (s, 1H); 9,33 (s, 1H); 10,60 (s, 1H) ppm.	476,98 / 477	INTT3 / INTE1

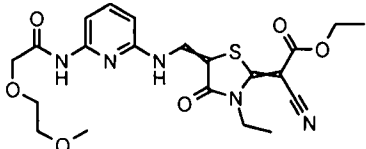
226

INTE10	 [5-[1-[3-cloro-5-(2,2-dimetil-propionilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-ciano-alil éster de ácido acético	(DMSO-d₆, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 1,17-1,31 (m, 12H); 4,26 (q, 2H); 4,72 (d, 1H); 5,26 (d, 1H); 5,38 (d, 1H); 5,91-6,08 (m, 1H); 7,06 (s, 1H); 7,52 (s, 1H); 7,70 (s, 1H); 8,13 (s, 1H); 9,38 (s, 1H); 10,61 (s, 1H) ppm.	488,99 / 489	INTT5 / INTE2
INTE11	 Ciano-[3-etil-5-[1-{3-[2-(2-metoxi-etoxi)-acetilamino]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-alil éster de ácido acético	(DMSO-d₆, con soporte 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);	486,55 / 487	INTT5 / INTE2

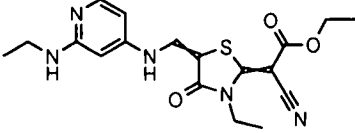
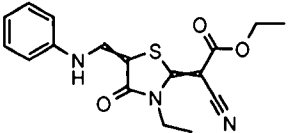
227

		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.		
INTE12	 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]-etil éster de ácido acético	(DMSO-d6, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): 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
INTE13	 Ciano-[3-etil-5-[1-{6-[2-(2-metoxi-etoxi)-acetilamino]-piridin-2-ilamino}-met-(E/Z)-	(DMSO-d6, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 1,26 (t, 3H); 3,33 (s, 3H); 3,52 (m, 2H);	487,53 / 488	INTT5 / INTE2

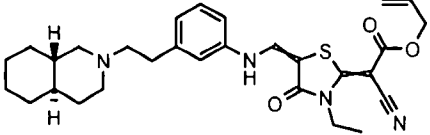
228

	iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-alil éster de ácido acético	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.		
INTE14	 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]-etil éster de ácido acético	(DMSO-d₆, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): 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

229

INTE15	 Ciano-[3-etil-5-[1-(2-etilamino-piridin-4-ilamino)-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-etil éster de ácido acético	(DMSO-d6, con soporte 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
INTE16	 Ciano-[3-etil-4-oxo-5-[1-fenilamino-met-(E)-iliden]-tiazolidin-(2Z)-iliden]-etil éster de ácido acético	(DMSO-d6, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 1,18-1,31 (m, 6H); 4,15-4,31 (m, 4H); 7,10 (m, 1H); 7,28-7,41 (m, 4H); 8,20 (d, 1H); 10,52 (d, 1H) ppm.	343,41 / 344	INTT3 / INTE1

230

INTE17	 Ciano-[3-etil-5-[1-{3- [(4aR,8aS)-2-(decahidro- isoquinolin-2-il)-etil]- fenilamino)-met-(E/Z)- iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2- (E o Z))-iliden]-alil éster de ácido acético	(DMSO-d6, con soporte 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); 7,08 (d, 1H); 7,15-7,26 (m, 2H); 8,19 (s, 1H); 10,49 (s,b, 1H) ppm.		INTT5 / INTE2
---------------	--	---	--	--

Síntesis de otros intermediarios

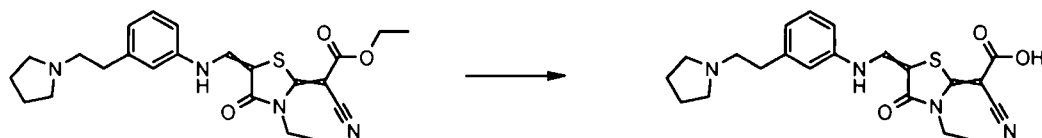
Intermediario INTA1

Variante de preparación 1

Ácido ciano-[3-etil-4-oxo-5-[1-[3-(2-pirrolidin-1-il-etil)-

231

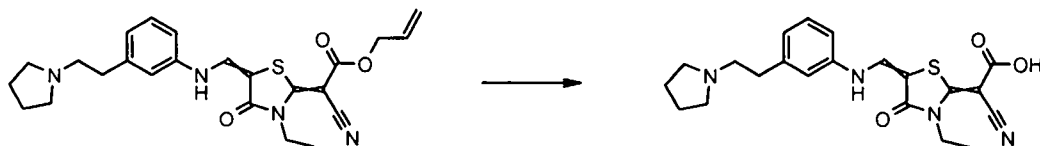
fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-
iliden]-acético



Se colocan 1,1 g de (ter)-butilato de calcio en 50 ml
5 de tetrahydrofurano a 0°C y se mezcla con 45 µl de agua. Se
agregan 540 mg del compuesto descrito como Intermediario
INTE1) y se agita 30 minutos a 0°C, y 20 horas a temperatura
ambiente. Se agregan 0,25 ml de trietilamina y 10,5 ml de
ácido clorhídrico 2 M en dietiléter a 0°C, y se agita una
10 hora a temperatura ambiente. Se condensa el solvente al
vacío, y se continúa utilizando el residuo sin
purificaciones adicionales.

PM: 412,51; MS (ESI) [M+1]⁺: 413

Variante de preparación 2



15

Se disuelven 300 mg del compuesto descrito como
Intermediario **INTE2**), 80 mg de Pd(PPh₃)₄ y 0,6 ml de
morfolina en 18 ml de tetrahydrofurano, y se agita durante
15 horas. Después de agregar 40 ml de dietiléter, se filtra
20 el sólido resultante, se seca al vacío y se disuelve en 10
ml de dimetilformamida. La solución se combina con una
suspensión de 770 mg de resina PL-MIA de la firma Polimer

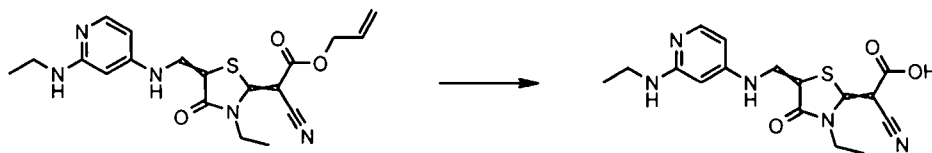
232

Laboratories GmbH en 5 ml de dimetilformamida, y se agita 15 horas a temperatura ambiente. Se filtra la mezcla de reacción y se condensa el solvente al vacío. Se obtienen 280 mg del compuesto del título como producto en bruto.

- 5 ¹H-NMR (DMSO-d₆, con soporte de K₂CO₃): 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.

Intermediario INTA2

- 10 **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 disuelven 1,2 g del compuesto descrito como
- 15 Intermediario **INTE4**), 350 mg de Pd(PPh₃)₄ y 2,6 ml de morfolina en 60 ml de tetrahidrofurano, y se agita una hora a temperatura ambiente. Después de agregar 40 ml de hexano, se filtra el sólido resultante, se seca al vacío y se disuelve en 20 ml de dimetilformamida. La solución se vierte
- 20 en una suspensión de 6,0 g de resina PL-MIA de la firma Polimer Laboratories GmbH en 30 ml de dimetilformamida, y se agita 15 horas a temperatura ambiente. Se filtra la mezcla de reacción y se condensa el solvente al vacío. Se obtienen

233

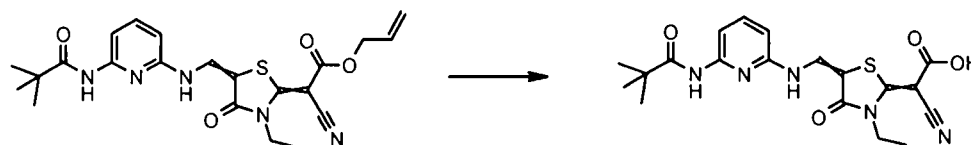
970 mg del compuesto del título como producto en bruto.

PM: 359,41; MS (ESI) $[M+1]^+$: 360

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , con soporte de K_2CO_3): δ = 1,11 (t, 3H);
1,22 (t, 3H); 3,23 (m, 2H); 4,22 (q, 2H); 6,25 (s, 1H); 6,42
5 (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
10 Z)))-iliden]-acético



Se disuelven 2,2 g del compuesto descrito como Intermediario **INTE5**), 560 mg $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ y 4,2 ml de morfolina en 110 ml de tetrahidrofurano, y se agita una hora a
15 temperatura ambiente. Después de agregar 50 ml de hexano, se filtra el sólido resultante, se seca al vacío y se disuelve en 25 ml de dimetilformamida. La solución se vierte en una suspensión de 9,6 g de resina PL-MIA de la firma Polimer Laboratories GmbH en 50 ml de dimetilformamida, y se agita
20 15 horas a temperatura ambiente. Se filtra la mezcla de reacción y se condensa el solvente al vacío. Se obtienen 2,1 g del compuesto del título como producto en bruto.

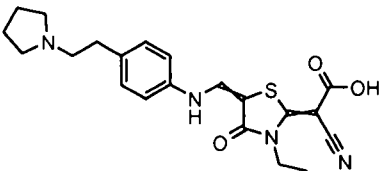
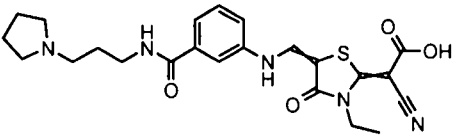
PM: 415,47; MS (ESI) $[M+1]^+$: 416

234

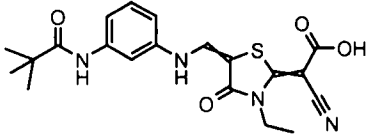
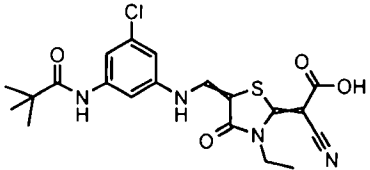
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , con soporte de K_2CO_3): $\delta = 1,15-1,30$ (m, 12H); 4,23 (q, 2H); 6,80 (m, 1H); 7,64-7,74 (m, 2H); 8,73 (d, 1H); 9,68 (s, 1H); 10,68 (d, 1H) ppm.

Los siguientes compuestos se preparan con un
5 procedimiento análogo al descrito previamente.

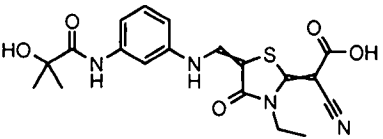
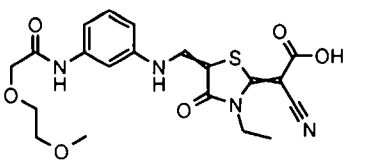
Tabla 4: Intermediarios ácidos

Ejemplo N°	Estructura y nombre	$^1\text{H-NMR}$	Peso mol. /MS (ESI) [M+1] ⁺	Educt o /Aná- logo de sínte sis
INTA4	 Ácido ciano-[3-etil-4-oxo-5-[1-[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-fenil-amino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético		PM: 412,51 MS (ESI) [M+1] ⁺ : 413	INTE6 / INTA1
INTA5	 Ácido ciano-[3-etil-4-oxo-5-[1-[3-(3-pirrolidin-		PM: 469,56 MS (ESI) [M+1]	INTE7 / INTA1

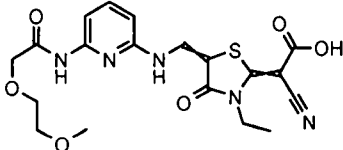
235

	din-1-il-propilcarba- mil)-fenilamino]-met- (E/Z)-iliden]-tiazoli- din-(2-(E o Z))- iliden]-acético		+: 470	
INTA6	 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		PM: 414, 49 MS (ESI) [M+1] +: 415	INTE8 / INTA3
INTA7	 Ácido [5-[1-[3-cloro-5- (2,2-dimetil-propionil- amino)-fenilamino]-met- (E/Z)-iliden]-3-etil-4- oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-ciano- acético		PM: 448, 93 MS (ESI) [M+1] +: 449	INTE1 0 / INTA3

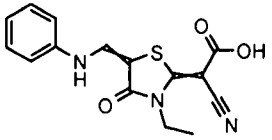
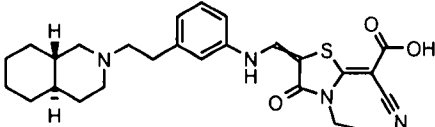
236

INTA8	 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	(DMSO-d6, con soporte de K ₂ CO ₃ , Isómero principal): $\delta =$ 1,20 (t, 3H); 1,36 (s, 6H); 4,18 (q, 2H); 5,88 (s, 1H); 6,90 (d, 1H); 7,20 (t, 1H); 7,38 (d, 1H); 7,75 (s, 1H); 7,81 (d, 1H); 9,67 (s, 1H); 9,89 (d, 1H) ppm.	PM: 416,45 MS (ESI) [M+1] ⁺ : 417	INTE3 / INTA3
INTA9	 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, con soporte de K ₂ CO ₃): $\delta =$ 1,22 (t, 3H); 3,30 (s, 2H); 3,54 (m, 2H); 3,68 (m, 2H);	PM: 446,48 MS (ESI) [M+1] ⁺ : 447	INTE1 1 / INTA3

237

	iliden]-acético	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.		
INTA10	 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, con soporte 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);	PM: 447,47 MS (ESI) [M+1]⁺: 448	INTE1 3 / INTA3

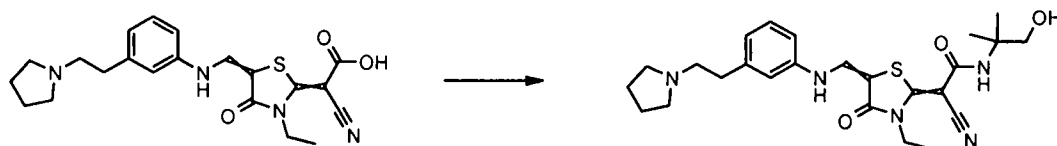
238

		9,98 (s, 1H); 10,73 (d, 1H) ppm.		
INTA11			315,35 / 316	INTE1 6/ INTA1
INTA12	 Ácido ciano-[3-etil-5-((3- [(4aR,8aS)-2-(decahidro-isoquinolin-2-il)- etil]-fenilamino)-met-(E/Z)- ilidene-4-oxo-tiazolidin-(2- (E o Z))-iliden]-acético		480,63 / 481	INTE1 7 / INTA3

Síntesis de otros intermediarios

Intermediario INTB1

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))-
5 iliden]-N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-acetamida



Se disuelven 170 mg del producto en bruto descripto

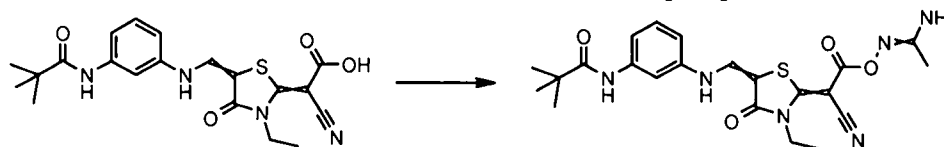
239

como Intermediario **INTA1**) (aproximadamente 0,42 mmol) en 10 ml de dimetilformamida, se mezcla con 248 mg de bicarbonato de sodio, 62 μ l de 2-amino-2-metil-propan-1-ol y 200 mg de TBTU, y se agita 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla
 5 de reacción se combina con una solución semisaturada de bicarbonato de sodio y se extrae con diclorometano. La solución orgánica se lava con solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y, después de purificar por cromatografía en gel de sílice, se
 10 obtienen 61 mg del compuesto del título como una mezcla isomérica 5-(E/Z) dependiente del pH.

¹H-NMR (DMSO-d₆, con soporte de K₂CO₃, 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
 15 (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.

Intermediario INTB2

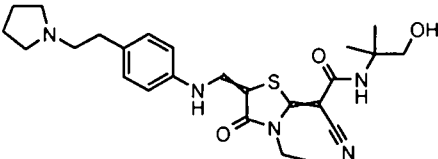
N-[3-[[[2-[(E o Z)-2-[[[(1-aminoetiliden)amino]oxi]-1-ciano-2-oxoetiliden]-3-etil-4-oxotiazolidin-5-(E/Z)-
 20 iliden]metil]amino]fenil]-2,2-dimetilpropanamida



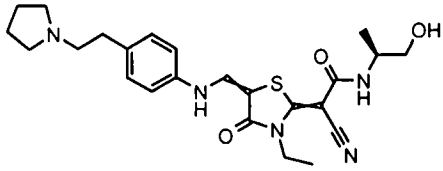
Se disuelven 1,39 g del producto en bruto descripto como Intermediario **INTA6**) (aproximadamente 1,0 mmol) en 12

1H-NMR (DMSO-d6, con soporte de K2CO3, Isómero principal): δ
= 1,24 (s, 9H); 1,27 (t, 3H); 1,81 (s, 3H); 4,26 (q, 2H);
5,30-6,90 (b, 2H); 6,98 (d, 1H); 7,27 (t, 1H); 7,38 (d, 1H);
7,75 (s, 1H); 8,12 (s, 1H); 9,27 (s, 1H); 10,65 (s, 1H) ppm.

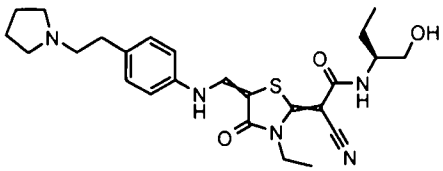
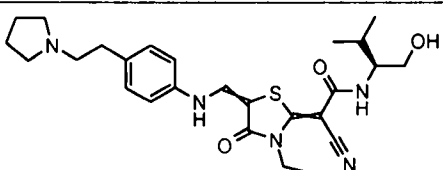
Tabla 5:

Ejemplo N°	Estructura y nombre	¹ H-NMR	Peso mol. / MS (ESI) [M+1] ⁺	Educto / Análisis de síntesis
INTB3	 2-ciano-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-	(DMSO-d ₆ , con soporte de K ₂ CO ₃ , Isómero principal): δ =	483,63 / 484	INTA4 / INTB1

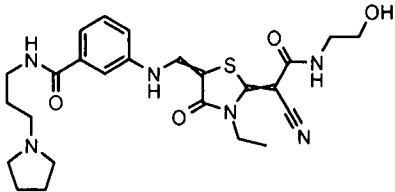
241

	[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)- fenilamino]-met-(E/Z)- iliden]-tiazolidin-(2-(E Z))-iliden]-N-(2-hidroxi-1,1- dimetil-etil)-acetamida	1,22 (t, 3H); 1,29 (s, 6H); 1,68 (m, 4H); 2,45 (m, 4H); 2,58 (m, 2H); 2,69 (m, 2H); 3,38 (d, 2H); 4,20 (q, 2H); 5,20 (t, 1H); 6,66 (s, 1H); 7,15-7,25 (m, 4H); 8,08 (s, 1H); 10,25 (s, 1H) ppm.		
INTB4	 2-ciano-2-[3-etil-4-oxo-5-[1- [4-(2-pirrolidin-1-il-etil)- fenilamino]-met-(E/Z)- iliden]-tiazolidin-(2-(E Z))-iliden]-N-((S)-2-hidroxi- 1-metil-etil)-acetamida	(DMSO-d6, con soporte de K ₂ CO ₃ , Isómero principal): δ = 1,11 (d, 3H); 1,25 (t, 3H); 1,68 (m, 4H); 2,47 (m, 4H); 2,59 (m, 2H); 2,70 (m, 2H); 3,41 (m, 1H); 3,91 (m, 1H); 4,21 (q, 2H); 4,83 (t, 1H); 7,03 (d, 1H); 7,13-7,24 (m, 4H); 8,08 (s, 1H); 10,28 (s, 1H)	469,61 / 470	INTA4 / INTB1

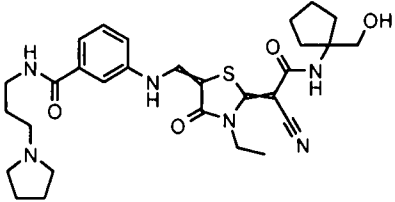
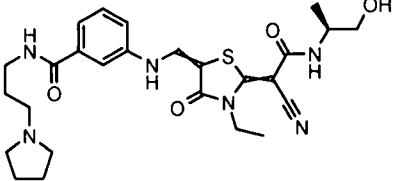
242

		ppm.		
INTB5	 2-ciano-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-((S)-1-hidroximetil-propil)-acetamida	(CDCl₃, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 1,00 (t, 3H); 1,27 (t, 3H); 1,47-1,73 (m, 2H); 1,81 (m, 4H); 2,57 (m, 2H); 2,67 (m, 2H); 2,80 (m, 2H); 3,60-3,79 (m, 2H); 3,97 (m, 1H); 4,38 (q, 2H); 6,22 (d, 1H); 7,00 (d, 2H); 7,21 (d, 2H); 7,54 (d, 1H); 10,47 (d, 1H) ppm.	483,63 / 484	INTA4 / INTB1
INTB6	 2-ciano-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-((S)-1-hidroximetil-propil)-acetamida	(CDCl₃, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 0,90-1,03 (m, 6H); 1,40 (t, 3H); 1,80 (m, 4H); 1,96 (m, 1H);	497,67 / 498	INTA4 / INTB1

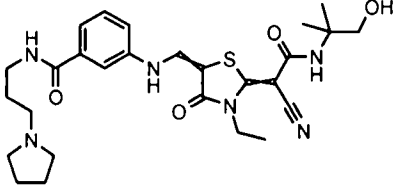
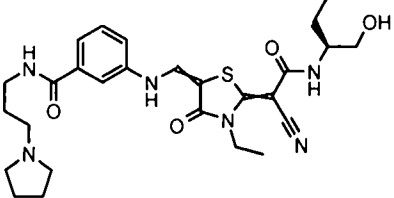
243

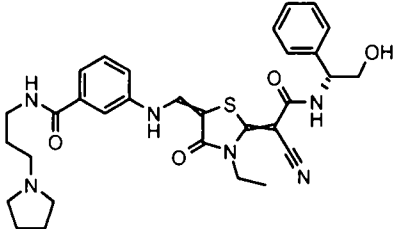
	Z))-iliden]-N-((S)-1-hidroximetil-2-metil-propil)-acetamida	2,57 (m, 4H); 2,67 (m, 2H); 2,80 (m, 2H); 3,63-3,90 (m, 3H); 4,38 (q, 2H); 6,30 (d, 2H); 6,99 (d, 2H); 7,20 (d, 2H); 7,52 (d, 1H); 10,47 (d, 1H) ppm.		
INTB7	 3-([2-[1-ciano-1-(2-hidroxi-etilcarbamil)-met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-ilidenmetil]-amino)-N-(3-pirrolidin-1-il-propil)-benzamida	(DMSO-d6, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 1,27 (t, 3H); 1,58-1,77 (m, 6H); 2,32-2,47 (m, 6H); 3,18-3,32 (m, 4H); 3,48 (q, 2H); 4,24 (q, 2H); 4,75 (t, 1H); 7,34-7,56 (m, 4H); 7,73 (s, 1H); 8,19 (s, 1H); 8,62 (t, 1H); 10,40 (s, 1H) ppm.	PM: 512,63 / MS INTB1 (ESI) [M+1] +: 513	INTA5 / INTB1

244

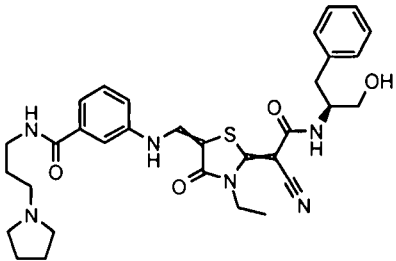
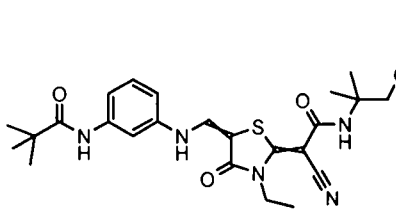
INTB8	 3-({[2-[1-ciano-1-(1-hidroximetil-ciclopentilcarbamil)-met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-ilidenmetil]-amino}-N-(3-pirrolidin-1-il-propil)-benzamida	(DMSO-d6, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 1,24 (t, 3H); 1,40-1,80 (m, 12H); 1,91 (m, 2H); 2,33-2,48 (m, 6H); 3,24-3,38 (m, 2H); 3,42 (s, 2H); 4,24 (q, 2H); 5,11 (s, 1H); 6,71 (s, 1H); 7,31-7,42 (m, 2H); 7,49 (m, 1H); 7,70 (s, 1H); 8,20 (s, 1H); 8,61 (t, 1H); 10,35 (s,b, 1H) ppm.	PM: 566,72 MS (ESI) [M+1] + 567	INTA5 / INTB1
INTB9	 3-({[2-[1-ciano-1-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilcarbamil)-met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-ilidenmetil]-amino}-N-(3-pirrolidin-1-il-propil)-benzamida		526,66 / 527	INTA5 / INTB1

245

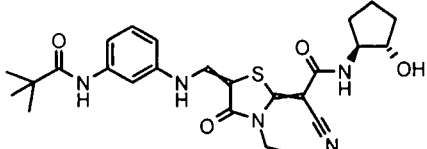
	etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-ilidenmetil]-amino}-N-(3-pirrolidin-1-il-propil)-benzamida			
INTB10	 3-([2-[1-ciano-1-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilcarbamil)-met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-ilidenmetil]-amino}-N-(3-pirrolidin-1-il-propil)-benzamida	(DMSO-d₆, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 1,25 (t, 3H); 1,30 (s, 6H); 1,60-1,78 (m, 6H); 2,36-2,48 (m, 6H); 3,21-3,45 (m, 4H); 4,21 (q, 2H); 5,20 (s, 1H); 6,68 (s, 1H); 7,33-7,42 (m, 2H); 7,50 (m, 1H); 7,72 (s, 1H); 8,20 (s, 1H); 8,61 (t, 1H); 10,37 (s,b, 1H) ppm.	PM: 540,68 MS (ESI) [M+1]⁺: 541	INTA5 / INTB1
INTB11			540,69 / 541	INTA5 / INTB1

	3-([2-[1-ciano-1-((S)-1-hidroximetil-propilcarbamil)-met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-ilidenmetil]-amino)-N-(3-pirrolidin-1-il-propil)-benzamida			
INTB12	 3-([2-[1-ciano-1-((R)-2-hidroxi-1-fenil-etilcarbamil)-met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-ilidenmetil]-amino)-N-(3-pirrolidin-1-il-propil)-benzamida	(DMSO-d6, con soporte de K ₂ CO ₃ , Isómero principal): δ = 1,26 (t, 3H); 1,60-1,77 (m, 6H); 2,35-2,48 (m, 6H); 3,21-3,40 (m, 2H); 3,62-3,79 (m, 2H); 4,23 (q, 2H); 4,89 (q, 1H); 5,06 (s, 1H); 7,18-7,43 (m, 8H); 7,49 (m, 1H); 7,71 (s, 1H); 8,19 (s, 1H); 8,60 (s, 1H); 10,35 (s,b, 1H) ppm.	PM: 588,72 / MS (ESI) [M+1] *: 589	INTA5 / INTB1

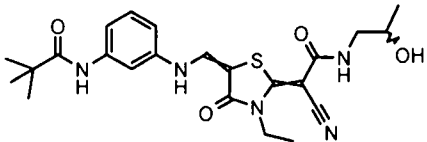
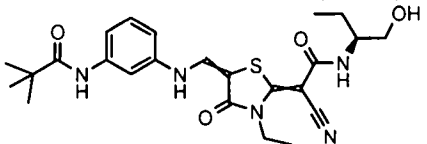
247

INTB13	 3-([2-[1-((S)-1-benzil-2-hidroxi-etilcarbamil)-1-ciano-met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-ilidenmetil]-amino)-N-(3-pirrolidin-1-il-propil)-benzamida	(DMSO-d6, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): PM: 602,75 / MS (ESI) [M+1]⁺: 603 δ = 1,25 (t, 3H); 1,60-1,78 (m, 6H); 2,35-2,50 (m, 6H); 2,74-2,92 (m, 2H); 3,20-3,51 (m, 4H); 4,05 (m, 1H); 4,23 (q, 2H); 4,94 (s, 1H); 7,05-7,34 (m, 6H); 7,34-7,45 (m, 2H); 7,49 (m, 1H); 7,72 (s, 1H); 8,19 (s, 1H); 8,61 (s, 1H); 10,35 (s,b, 1H) ppm.	INTA5 INTB1
INTB14	 2-ciano-2-[5-[1-[3-(2,2-dimetil-propionilamino)-	(DMSO-d6, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): PM: 485,60 / MS (ESI) [M+1]⁺: δ = 1,17-1,28 (m, 12H);	INTA6 INTB1

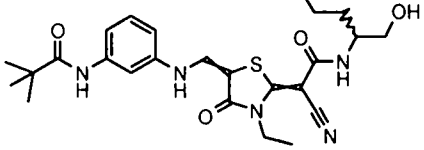
248

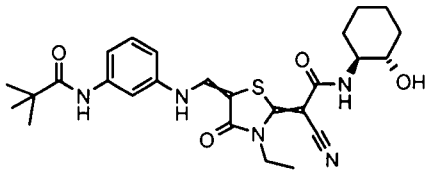
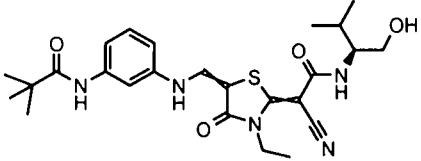
	fenilamino]-met-(E/Z)- iliden]-3-etil-4-oxo- tiazolidin-(2-(E o Z))- iliden]-N-(2-hidroxi-1,1- dimetil-etil)-acetamida	1,30 (s, 6H); 3,38 (d, 2H); 4,20 (q, 2H); 5,19 (t, 1H); 6,68 (s, 1H); 6,94 (d, 1H); 7,23 (t, 1H); 7,37 (d, 1H); 7,70 (s, 1H); 8,01 (d, 1H); 9,23 (s, 1H); 10,38 (d, 1H) ppm.	⁺ : 486	
INTB15	 2-ciano-2-[5-[1-[3-(2,2- dimetil-propionilamino)- fenilamino]-met-(E/Z)- iliden]-3-etil-4-oxo- tiazolidin-(2-(E o Z))- iliden]-N-((1S,2S)-2-hidroxi- ciclopentil)-acetamida	(DMSO-d ₆ , con soporte de K ₂ CO ₃ , Isómero principal): δ = 1,11-1,31 (m, 12H); 1,32-1,69 (m, 4H); 1,75-2,02 (m, 2H); 3,78-3,91 (m, 1H); 3,91-4,04 (m, 1H); 4,22 (q, 2H); 4,78 (d, 1H); 6,94 (d, 1H); 7,24 (t, 1H); 7,35 (d, 1H); 7,72 (s, 1H); 8,01 (d, 1H);	PM: 497,62 MS (ESI) [M+1] ⁺ : 498	INTA6 / INTB1

249

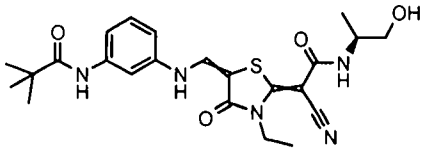
		9,24 (s, 1H); 10,39 (d, 1H) ppm.		
INTB16	 2-ciano-2-[5-[1-[3-(2,2-dimetil-propionilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-(2-hidroxi-propil)-acetamida	(DMSO-d6, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 1,04 (d, 3H); 1,16-1,30 (m, 12H); 2,99-3,14 (m, 1H); 3,14-3,29 (m, 1H); 3,74 (m, 1H); 4,23 (q, 1H); 4,80 (d, 1H); 6,92 (d, 1H); 7,23 (t, 1H); 7,28-7,40 (m, 2H); 7,19 (s, 1H); 8,02 (s, 1H); 9,22 (s, 1H); 10,40 (s, 1H) ppm.	PM: 471,58 / MS (ESI) [M+]⁺: 472	INTA6 / INTB1
INTB17	 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-propil)-acetamida	(DMSO-d6, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 0,85 (t, 3H); 1,20-1,31 (m, 12H);	PM: 485,60 / MS (ESI) [M+]⁺: 486	INTA6 / INTB1

250

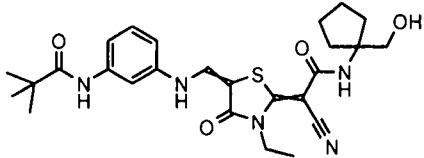
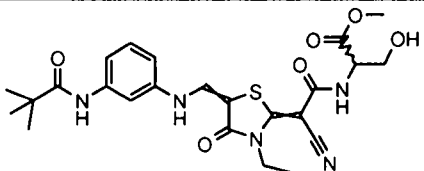
	iliden]-3-etil-4-oxo- tiazolidin-(2-(E o Z))- iliden]-N-((S)-1- hidroximetil-propil)- acetamida	12H); 1,40-1,68 (m, 2H); 3,45 (m, 2H); 3,76 (m, 1H); 4,23 (q, 2H); 4,28 (t, 1H); 6,94 (d, 1H); 7,00 (d, 1H); 7,24 (t, 1H); 7,36 (d, 1H); 7,72 (s, 1H); 8,02 (d, 1H); 9,24 (s, 1H); 10,38 (d, 1H) ppm.	⁺ : 486	
INTB18	 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-(1-hidroximetil- butil)-acetamida	(DMSO-d ₆ , con soporte de K ₂ CO ₃ , Isómero principal): δ = 0,89 (t, 3H); 1,15-1,35 (m, 14H); 1,40-1,55 (m, 2H); 3,35-3,50 (m, 2H); 3,87 (m, 1H); 4,24 (q, 2H); 4,78 (t, 1H); 6,95 (d, 1H); 6,99 (d, 1H); 7,25 (t, 1H); 7,36 (d, 1H);	PM: 499,63 MS (ESI) [M+1] ⁺ : 500	INTA6 / INTB1

		7,70 (s, 1H); 8,01 (d, 1H); 9,24 (s, 1H); 10,38 (d, 1H) ppm.		
INTB19	 2-ciano-2-[5-[1-[3-(2,2-dimetil-propionilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-((1S,2S)-2-hidroxi-ciclohexil)-acetamida	(DMSO-d6, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 1,11-1,35 (m, 16H); 1,63 (s,b, 2H); 1,88 (s,b, 2H); 3,38-3,50 (m, 2H); 4,23 (q, 2H); 4,73 (d, 1H); 6,93 (d, 1H); 7,02 (s, 1H); 7,23 (t, 1H); 7,35 (d, 1H); 7,70 (s, 1H); 8,02 (s, 1H); 9,24 (s, 1H); 10,39 (s, 1H) ppm.	PM: 511,65 / MS (ESI) [M+1] +: 512	INTA6 INTB1
INTB20	 2-ciano-2-[5-[1-[3-(2,2-dimetil-propionilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-((1S,2S)-2-hidroxi-ciclohexil)-acetamida	(DMSO-d6, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 0,85 (d, 3H); 0,90 (d, 3H);	PM: 499,63 / MS (ESI) [M+1]	INTA6 INTB1

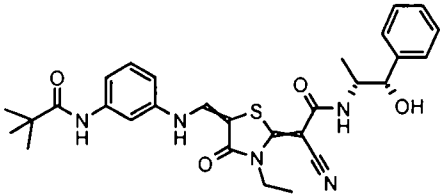
252

	fenilamino]-met-(E/Z)- iliden]-3-etil-4-oxo- tiazolidin-(2-(E o Z))- iliden]-N-((S)-1- hidroximetil-2-metil-propil)- acetamida	1,17-1,30 (m, 12H); 1,90 (octeto, 1H); 3,41-3,60 (m, 2H); 3,68 (m, 1H); 4,23 (q, 2H); 4,75 (t, 1H); 6,88 (d, 1H); 6,94 (d, 1H); 7,25 (t, 1H); 7,37 (d, 1H); 7,72 (d, 1H); 8,02 (d, 1H); 9,24 (s, 1H); 10,40 (d, 1H) ppm.	+: 500	
INTB21	 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	(DMSO-d6, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 1,11 (d, 2H); 1,19-1,30 (m, 12H); 3,41 (m, 2H); 3,91 (m, 1H); 4,23 (q, 2H); 4,83 (t, 1H); 6,94 (d, 1H); 7,06 (d, 1H); 7,24 (t, 1H); 7,36 (d, 1H); 7,71 (s, 1H);	PM: 471,57 / MS (ESI) [M+1] +: 472	INTA6 / INTB1

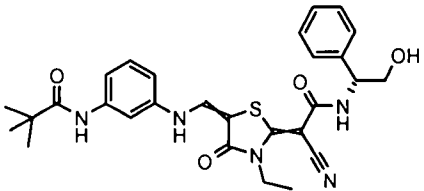
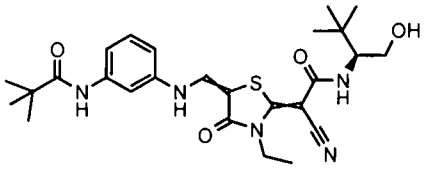
23

		8,02 (d, 1H); 9,25 (s, 1H); 10,40 (d, 1H) ppm.		
INTB22	 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-(1-hidroximetil-ciclopentil)-acetamida	(DMSO-d6, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 1,17-1,30 (m, 12H); 1,44-1,59 (m, 2H); 1,59-1,84 (m, 4H); 1,84-2,00 (m, 2H); 3,42 (d, 2H); 4,21 (q, 2H); 5,10 (t, 1H); 6,70 (s, 1H); 6,91 (d, 1H); 7,22 (t, 1H); 7,35 (d, 1H); 7,69 (s, 1H); 8,04 (s, 1H); 9,21 (s, 1H); 10,38 (s, 1H) ppm.	PM: 511,64 / MS (ESI) [M+1]⁺: 512	INTA6 INTB1
INTB23	 Metil éster de ácido 2-{2-	(DMSO-d6, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ =	PM: 515,58 / MS (ESI)	INTA6 INTB1

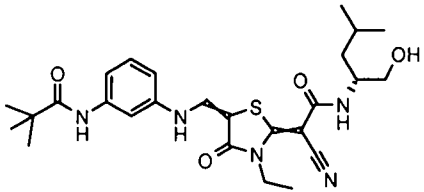
254

	ciano-2-[5-[1-[3-(2,2-dimetil-propionilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetilamino}-3-hidroxi-propiónico	1,19-1,31 (m, 12H); 3,67 (s, 3H); 3,69-3,88 (m, 2H); 4,25 (q, 2H); 4,43 (m, 1H); 5,25 (t, 1H); 6,93 (d, 1H); 7,23 (t, 1H); 7,30-7,41 (m, 2H); 7,71 (s, 1H); 8,07 (s, 1H); 9,24 (s, 1H); 10,48 (s, 1H) ppm.	[M+1] +: 516	
INTB24	 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-((1R,2S)-2-hidroxi-1-metil-2-fenil-etil)-acetamida	(DMSO-d6, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 0,97 (d, 3H); 1,11-1,30 (m, 12H); 3,99-4,11 (m, 1H); 4,21 (q, 2H); 4,75 (m, 1H); 5,60 (d, 1H); 6,91 (s,b, 1H); 7,05 (s,b, 1H); 7,15-7,29 (m, 2H); 7,29-7,41 (m,	PM: 547,68 / MS INTB1 (ESI) [M+1] +: 548	INTA6

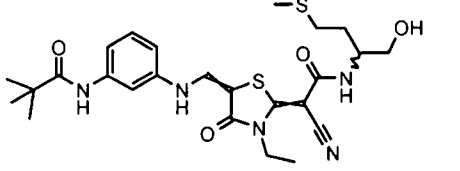
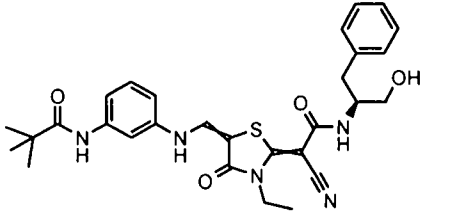
256

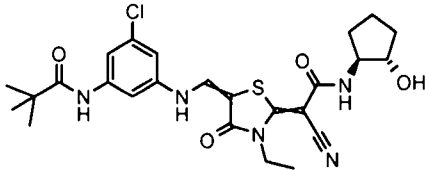
		5H); 7,69 (s, 1H); 8,06 (s, 1H); 9,22 (s, 1H); 10,42 (s, 1H) ppm.		
INTB25	 2-ciano-2-[5-[1-[3-(2,2-dimetil-propionilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-((R)-2-hidroxi-1-fenil-etil)-acetamida	(DMSO-d6, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 1,19-1,32 (m, 12H); 3,71 (m, 2H); 4,24 (q, 2H); 4,90 (q, 1H); 5,05 (t, 1H); 6,91 (d, 1H); 7,17-7,27 (m, 2H); 7,27-7,40 (m, 5H); 7,69 (s, 2H); 8,00 (s, 1H); 9,21 (s, 1H); 10,36 (s, 1H) ppm.	PM: 533,65 / MS (ESI) [M+1] +: 534	INTA6 INTB1
INTB26	 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-((R)-2-hidroxi-1-fenil-etil)-acetamida	(DMSO-d6, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 0,91 (s, 9H); 1,20-1,32 (m, 12H);	PM: 513,65 / MS (ESI) [M+1]	INTA6 INTB1

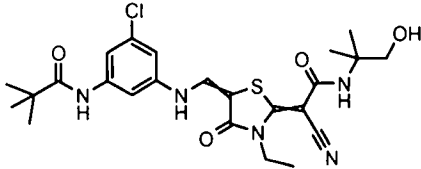
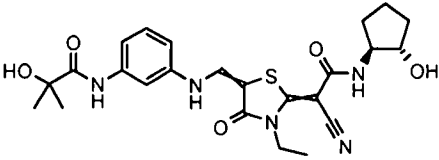
256

	fenilamino]-met-(E/Z)- iliden]-3-etil-4-oxo- tiazolidin-(2-(E o Z))- iliden]-N-((S)-1- hidroximetil-2,2-dimetil- propil)-acetamida	3,58 (t, 2H); 3,73 (m, 1H); 4,25 (q, 2H); 4,68 (t, 1H); 6,75 (d, 1H); 6,95 (d, 1H); 7,24 (t, 1H); 7,36 (d, 1H); 7,72 (s, 1H); 8,02 (d, 1H); 9,24 (s, 1H); 10,40 (d, 1H) ppm.	+: 514	
INTB27	 2-ciano-2-[5-[1-[3-(2,2- dimetil-propionilamino)- fenilamino]-met-(E/Z)- iliden]-3-etil-4-oxo-tiazo- lidin-(2-(E o Z))-iliden]-N- ((R)-1-hidroximetil-3-metil- butil)-acetamida	(DMSO-d6, con soporte de K ₂ CO ₃ , Isómero principal): δ = 0,83-0,94 (m, 6H); 1,18-1,65 (m, 15H); 3,41 (m, 2H); 3,97 (m, 1H); 4,21 (q, 2H); 4,78 (t, 1H); 6,54 (d, 1H); 7,00 (d, 1H); 7,23 (t, 1H); 7,35 (d, 1H); 7,71 (s, 1H); 8,00 (d, 1H); 9,24 (s, 1H); 10,39 (d, 1H) ppm.	PM: 513,65 MS (ESI) [M+1] +: 514	INTA6 / INTB1

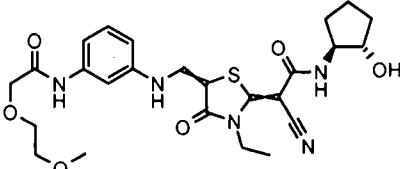
257

INTB28	 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-(1-hidroximetil-3-metilsulfanil-propil)-acetamida	(DMSO-d6, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 1,15-1,30 (m, 12H); 1,65-1,91 (m, 2H); 2,05 (s, 3H); 2,40-2,52 (m, 2H); 3,38-3,55 (m, 2H); 3,90-4,05 (m, 1H); 4,23 (q, 2H); 4,84 (t, 1H); 6,91 (d,b, 1H); 7,09 (s,b, 1H); 7,23 (t, 1H); 7,35 (d, 1H); 7,69 (s, 1H); 8,04 (s, 1H); 9,21 (s, 1H); 10,39 (s,b, 1H) ppm.	PM: 531,69 / 6 MS (ESI) [M+1] +: 532	INTA6 / INTB1
INTB29	 N-((S)-1-bencil-2-hidroxietil)-2-ciano-2-[5-[1-[3-	(DMSO-d6, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 1,13-1,30 (m, 12H);	PM: 547,67 / MS (ESI) [M+1]	INTA6 / INTB1

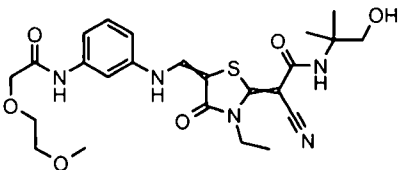
	(2,2-dimetil-propionilamino)- fenilamino]-met-(E/Z)- iliden]-3-etil-4-oxo- tiazolidin-(2-(E o Z))- iliden]-acetamida	2,72-2,93 (m, 2H); 3,44 (m, 2H); 3,98-4,08 (m, 1H); 4,21 (q, 2H); 4,94 (t, 1H); 6,93 (d, 1H); 7,08-7,39 (m, 8H); 7,70 (s, 1H); 8,02 (s, 1H); 9,23 (s, 1H); 10,40 (s, 1H) ppm.	+: 548	
INTB30	 2-[5-[1-[3-cloro-5-(2,2- dimetil-propionilamino)- fenilamino]-met-(E/Z)- iliden]-3-etil-4-oxo- tiazolidin-(2-(E o Z))- iliden]-2-ciano-N-((1S,2S)-2- hidroxi-ciclopentil)- acetamida	(DMSO-d6, con soporte de K ₂ CO ₃ , Isómero principal): δ = 1,17-1,31 (m, 12H); 1,39-1,52 (m, 2H); 1,62 (m, 2H); 1,77-2,01 (m, 2H); 3,85 (m, 1H); 4,00 (m, 1H); 4,23 (q, 2H); 4,78 (d, 1H); 7,02 (s, 1H); 7,39 (s, 1H); 7,51 (s, 1H); 7,65 (s, 1H);	532,06 / 533	INTA7 / INTB1

		8,01 (s, 1H); 9,34 (s, 1H); 10,37 (s, 1H) ppm.		
INTB31	 2-[5-[1-[3-cloro-5-(2,2-dimetil-propionilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-2-ciano-N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-acetamida	(DMSO-d6, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 1,13-1,28 (m, 12H); 1,30 (s, 6H); 3,36 (d, 2H); 4,20 (q, 2H); 5,16 (s,b, 1H); 6,35-6,70 (s,b, 1H); 6,70-6,98 (s,b, 1H); 7,48 (s, 2H); 8,13 (s, 1H); 9,27 (s, 1H); 10,37 (s, 1H) ppm.	520,05 / 521	INTA7 / INTB1
INTB32	 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]-2-ciano-N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-acetamida	(DMSO-d6, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 1,26 (t, 3H); 1,35 (s, 6H); 1,40-1,54 (m, 2H); 1,54-1,69 (m,	499,59 / 500	INTA8 / INTB1

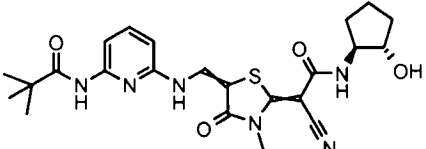
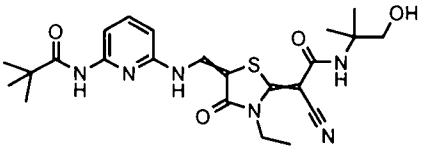
260

	iliden]-N-((1S,2S)-2-hidroxi-ciclopentil)-acetamida	2H); 1,75-2,03 (m, 2H); 3,85 (m, 1H); 3,99 (m, 1H); 4,23 (q, 2H); 4,78 (d, 1H); 5,75 (s, 1H); 6,96 (d, 1H); 7,25 (t, 1H); 7,34 (d, 1H); 7,42 (d, 1H); 7,86 (s, 1H); 8,04 (d, 1H); 9,64 (s, 1H); 10,38 (d, 1H) ppm.		
INTB33	 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-((1S,2S)-2-hidroxi-ciclopentil)-acetamida	(DMSO-d₆, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 1,24 (t, 3H); 1,37-1,53 (m, 2H); 1,61 (m, 2H); 1,75-2,03 (m, 2H); 3,30 (s, 3H); 3,54 (m, 2H); 3,69 (m, 2H); 3,85 (m, 1H); 3,99 (m, 1H); 4,09 (s, 2H); 4,25 (q, 2H);	529,62 / 530	INTA9 / INTB1

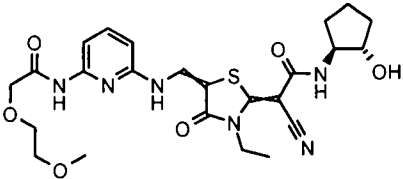
260

		4,79 (d, 1H); 7,00 (m, 1H); 7,22-7,30 (m, 2H); 7,36 (d, 1H); 7,72 (s, 1H); 8,01 (d, 1H); 9,71 (s, 1H); 10,41 (d, 1H) ppm.		
INTB34	 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	(DMSO-d6, con soporte de K ₂ CO ₃ , Isómero 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.	517,60 / 518	INTA9 / INTB1

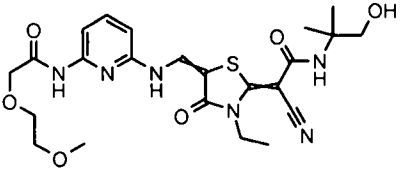
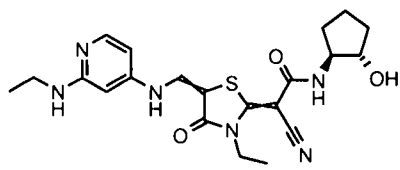
261

INTB35	 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-((1S,2S)-2-hidroxi-ciclopentil)-acetamida	(DMSO-d₆, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 1,18-1,32 (m, 12H); 1,38-1,54 (m, 2H); 1,61 (m, 2H); 1,77-2,03 (m, 2H); 3,85 (m, 1H); 4,00 (m, 1H); 4,23 (q, 2H); 4,79 (d, 1H); 6,78 (d, 1H); 7,41 (d, 1H); 7,65-7,76 (m, 2H); 8,74 (s, 1H); 9,68 (s, 1H); 10,70 (s, 1H) ppm.	498,61 / 499	INTA3 / INTB1
INTB36	 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-((1S,2S)-2-hidroxi-ciclopentil)-acetamida	(DMSO-d₆, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 1,06 (t, 3H); 1,25 (s, 9H); 1,30 (s, 6H); 3,39 (d, 2H); 4,21 (q, 2H);	486,59 / 487	INTA3 / INTB1

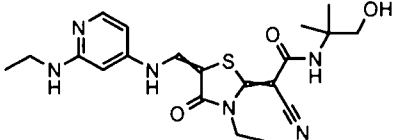
262

	iliden]-N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-acetamida	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.		
INTB37	 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-((1S,2S)-2-hidroxi-ciclopentil)-acetamida	(DMSO-d6, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 1,26 (t, 3H); 1,35-1,54 (m, 2H); 1,62 (m, 2H); 1,75-2,04 (m, 2H); 3,33 (s, 3H); 3,52 (m, 2H); 3,79 (m, 2H); 3,84 (m, 2H); 3,99 (m, 2H); 4,15 (s, 2H); 4,23 (q, 2H); 4,80 (d, 1H); 6,81 (dd, 1H); 7,41 (d, 1H); 7,68-7,81 (m, 2H); 8,65 (s, 1H); 9,97 (s, 1H); 10,79 (s, 1H)	530,60 / 531	INTA1 0 / INTB1

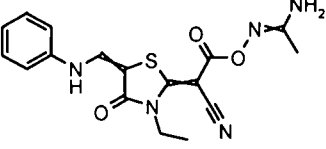
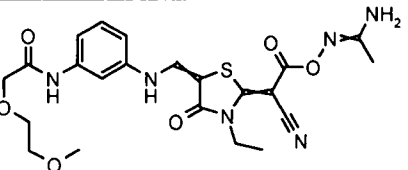
263

		ppm.		
INTB38	 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, con soporte 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, 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	INTA1 0 / INTB1
INTB39	 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-((1S,2S)-2-hidroxi-	(DMSO-d6, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 1,11 (t, 3H); 1,25 (t, 3H); 1,53 (m, 2H); 1,61 (m, 2H); 1,77-2,02 (m, 2H);	442,54 / 443	INTA2 / INTB1

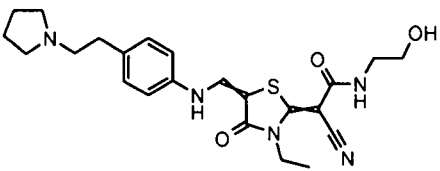
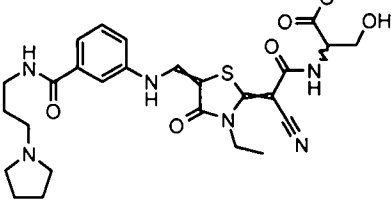
26A

	ciclopentil)-acetamida	3,22 (m, 2H); 3,84 (m, 1H); 4,00 (m, 1H); 4,22 (q, 2H); 4,78 (d, 1H); 6,24 (s, 1H); 6,38-6,49 (m, 2H); 7,41 (d, 1H); 7,93 (d, 1H); 8,00 (d, 1H); 10,21 (d, 1H) ppm.		
INTB40	 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, con soporte de K ₂ CO ₃ , Isómero principal): $\delta =$ 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 / INTB1

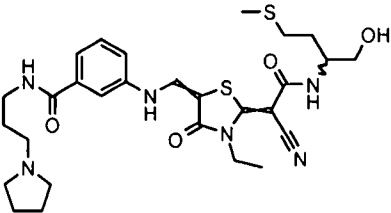
265

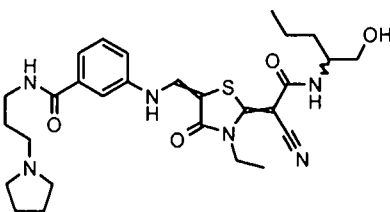
INTB41		(DMSO-d ₆ , con soporte de K ₂ CO ₃ , Isómero principal): δ = 1,27 (t, 3H); 1,82 (s, 3H); 4,26 (q, 2H); 7,05-7,15 (m, 1H); 7,28-7,42 (m, 4H); 8,20 (s, 1H); 10,58 (s, 1H) ppm.	371,42 / 372	INTA1 1 / INTB2
INTB42	 N-[3-[[[2-[(E o Z)-2-[[[(1- aminoetiliden)amino]oxi]-1- ciano-2-oxoetiliden]-3-etil- 4-oxo-tiazolidin-5-(E/Z)- iliden]metil]amino]fenil]-2- (2-metoxi-etoxi)-acetamida	(DMSO-d ₆ , con soporte de K ₂ CO ₃ , Isómero principal): δ = 1,27 (t, 3H); 1,81 (s, 3H); 3,31 (s, 3H); 3,55 (t, 2H); 3,68 (t, 2H); 4,10 (s, 2H); 4,26 (q, 2H); 5,35-6,90 (b, 2H); 6,99-7,17 (m, 1H); 7,26-7,34 (m, 2H); 7,77 (s, 1H);	502,55 / 503	INTA9 / INTB2

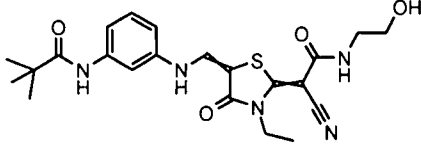
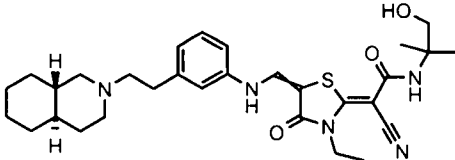
266

		8,13 (s, 1H); 9,73 (s, 1H); 10,69 (s, 1H) ppm.		
INTB43	 2-ciano-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-(2-hidroxi-etil)-acetamida	(DMSO-d₆, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 1,21 (t, 3H); 1,68 (m, 4H); 2,35-2,49 (m, 2H); 2,54-2,62 (m, 2H); 2,62-2,72 (m, 2H); 3,24 (q, 2H); 3,45 (q, 2H); 4,20 (q, 2H); 4,74 (t, 1H); 7,06-7,19 (m, 3H); 7,86-7,06 (m, 2H); 8,20 (s, 1H); 10,30 (s, 1H) ppm.	PM: 455,58 / MS (ESI) [M+1] +: 456	INTA4 / INTB1
INTB44	 Metil éster de ácido 2-{2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-fenilamino]-5-oxo-2-tiazolidin-5-iliden}-N-(2-hidroxi-etil)-acetamida	(DMSO-d₆, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 1,26 (t, 3H);	PM: 570,66 / MS (ESI) [M+1]	INTA5 / INTB1

267

	ciano-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-[3-(3-pirrolidin-1-il-propilcarbamil)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetilamino}-3-hidroxi-propiónico	1,60-1,79 (m, 6H); 2,35-2,48 (m, 6H); 3,19-3,48 (m, 2H); 3,68 (s, 3H); 3,70-3,89 (m, 2H); 4,27 (q, 2H); 4,45 (m, 1H); 5,26 (s, 1H); 7,32-7,46 (m, 3H); 7,50 (m, 1H); 7,72 (s, 1H); 8,22 (s, 1H); 8,61 (t, 1H); 10,49 (s, 1H) ppm.	+: 571	
INTB45	 3-([2-[1-ciano-1-(1-hidroximetil-3-metilsulfanil-propilcarbamil)-met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-ilidenmetil]-amino)-N-(3-pirrolidin-1-il-propil)-	(DMSO-d6, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 1,25 (t, 3H); 1,60-1,90 (m, 8H); 2,04 (s, 3H); 2,32-2,48 (m, 8H); 3,20-3,51 (m, 4H); 3,98 (m, 1H); 4,25 (q, 2H);	PM: 586,77 MS (ESI) [M+1] +: 587	INTA5 / INTB1

	benzamida	4,85 (s, 1H); 7,14 (d, 1H); 7,33-7,46 (m, 2H); 7,50 (m, 1H); 7,71 (s, 1H); 8,20 (s, 1H); 8,62 (t, 1H); 10,32 (s,b, 1H) ppm.		
INTB46	 3-({2-[1-ciano-1-(1-hidroximetil-butilcarbamil)-met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-ilidenmetil]-amino)-N-(3-pirrolidin-1-il-propil)-benzamida	(DMSO-d₆, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 0,89 (t, 3H); 1,18-1,39 (m, 5H); 1,39-1,60 (m, 2H); 1,60-1,79 (m, 6H); 2,35-2,48 (m, 6H); 3,20-3,50 (m, 4H); 3,80-3,94 (m, 1H); 4,23 (q, 2H); 4,79 (s, 1H); 6,99 (d, 1H); 7,31-7,45 (m, 2H); 7,49 (d, 1H); 7,70 (s, 1H);	PM: 554,71 / MS INTB1 (ESI) [M+1]⁺: 555	INTA5 / INTB1

		8,20 (s, 1H); 8,61 (s, 1H); 10,39 (s,b, 1H) ppm.		
INTB47	 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-etil)-acetamida	(DMSO-d6, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 1,16-1,30 (m, 12H); 3,28 (q, 2H); 3,48 (q, 2H); 4,24 (q, 2H); 4,75 (t, 1H); 6,91 (d, 1H); 7,21 (t, 1H); 7,34 (d, 1H); 7,40 (s, 1H); 7,68 (s, 1H); 8,03 (s, 1H); 9,21 (s, 1H); 10,48 (s, 1H) ppm.	PM: 457,55 / MS (ESI) [M+1] + 458	INTA6 / INTB1
INTB48	 2-ciano-2-[3-etil-5-[1-[3-((4aR,8aS)-2-(decahidro-isoquinolin-2-il)-etil)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-(2-hidroxi-etil)-acetamida	(DMSO-d6, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 0,70-1,30 (m, 16H); 1,40-1,71 (m, 6H); 1,88 (t, 1H);		INTA1 2 / INTB1

	iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-	2,35-2,50 (m,		
	(E o Z))-iliden]-N-(2-	2,60-2,71 (m,		
	hidroxi-1,1-dimetil-etil)-	1H);		
	acetamida	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.		

Síntesis de los compuestos de la fórmula general (I) de acuerdo con la invención

Ejemplo 1

(4,4-dimetil-4,5-dihidro-oxazol-2-il)-[3-etil-4-oxo-5-[1-[3-
 5 (2-pirrolidin-1-il-etil)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-
 tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetonitrilo



Se disuelven 46 mg del compuesto descrito como Inter-
 mediario **INTB1**) en 10 ml de tetrahidrofurano, se mezcla con
 10 74 mg de reactivo de Burges y se agita 2 horas a temperatura
 ambiente. Se agregan 75 mg de bicarbonato de sodio y 1 ml de
 dimetilformamida, y se agita 4 horas a 40°C. La mezcla de

271

reacción se combina con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrae consecutivamente con etil éster de ácido acético y una mezcla de diclormetano y metanol (100:1). Se concentran las fases orgánicas, se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y, después de purificar por cromatografía en gel de sílice, se obtienen 6 mg del compuesto del título.

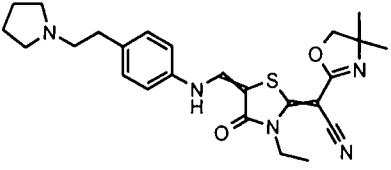
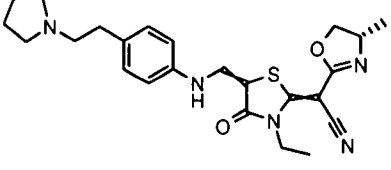
¹H-NMR (DMSO-d₆, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 1,18-1,33 (m, 9H); 1,68 (m, 4H); 2,45-2,54 (m,b, 4H); 2,56-2,67 (m, 2H); 2,67-2,78 (m, 2H); 4,00 (s, 2H); 4,24 (q, 2H); 6,92 (d, 1H); 7,08 (d, 1H); 7,14 (s, 1H); 7,22 (t, 1H); 8,15 (s, 1H); 10,38 (s, 1H) ppm.

Los siguientes compuestos de la fórmula general (I) se preparan con un procedimiento análogo al descripto previamente.

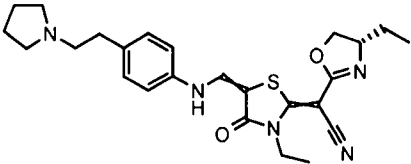
Tabla 6: Compuestos de la fórmula general (I)

Ejempl o N°	Estructura y nombre	¹ H-NMR	Peso mol. / MS (ESI) [M+1] ⁺	Educt o / Análo go de sínte sis
----------------	---------------------	--------------------	--	---

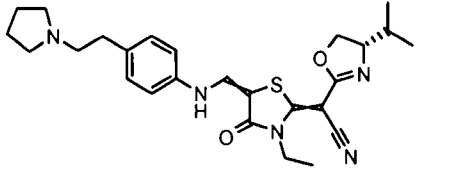
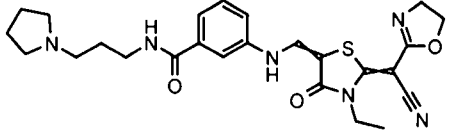
272

2	 (4,4-dimetil-4,5-dihidro-oxazol-2-il)-[3-etil-4-oxo-5-[1-[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E)-iliden]-acetonitrilo	(CDCl₃, Isómero principal): δ = 1,37 (s, 6H); 1,41 (t, 3H); 1,69-1,88 (m, 4H); 2,57 (m, 4H); 2,62-2,73 (m, 2H); 2,76-2,86 (m, 2H); 4,03 (s, 2H); 4,40 (q, 2H); 6,96 (d, 2H); 7,20 (d, 2H); 7,51 (d, 1H); 10,41 (d, 1H) ppm.	PM: 465,62 MS (ESI) [M+1] + 466	INTB3 / 1
3	 [3-etil-4-oxo-5-[1-[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E)-iliden]-((S)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-il)-acetonitrilo	(DMSO-d₆, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 1,10-1,34 (m, 6H); 1,60-1,75 (m, 4H); 2,37-2,48 (m, 4H); 2,55-2,75 (m, 4H); 3,85 (t, 1H); 4,17-4,45 (m,	PM: 451,59 MS (ESI) [M+1] + 452	INTB4 / 1

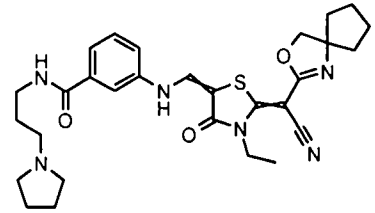
273

		4H); 7,09-7,27 (m,b, 4H); 8,10 (s, 1H); 10,40 (s, 1H) ppm.		
4	 ((S)-4-etil-4,5-dihidro-oxazol-2-il)-[3-etil-4-oxo-5-[1-[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetonitrilo	(CDCl₃, Isómero principal): δ = 1,01 (t, 3H); 1,40 (t, 3H); 1,53-1,70 (m, 2H); 1,76-1,91 (m, 4H); 2,55-2,68 (m, 4H); 2,68-2,79 (m, 2H); 2,79-2,91 (m, 2H); 3,97 (t, 1H); 4,19-4,33 (m, 1H); 4,35-4,49 (m, 3H); 6,96 (d, 2H); 7,20 (d, 2H); 7,51 (d, 1H); 10,41 (d, 1H) ppm.	PM: 465,62 / MS (ESI) [M+1] + 466	INTB5 1

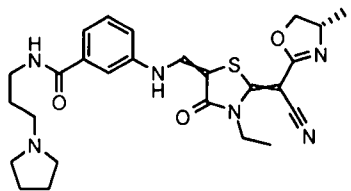
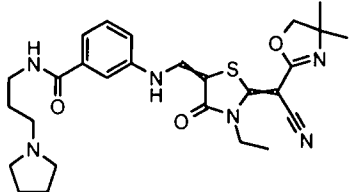
278

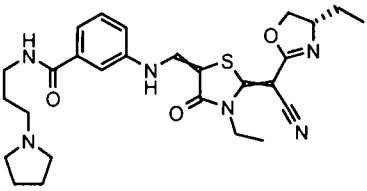
5	 [3-etil-4-oxo-5-[1-[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-((S)-4-isopropil-4,5-dihidro-oxazol-2-il)-acetonitrilo	(DMSO-d6, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 0,88 (d, 3H); 0,96 (d, 3H); 1,26 (t, 3H); 1,61-1,81 (m, 5H); 2,39-2,49 (m, 4H); 2,53-2,65 (m, 2H); 2,65-2,76 (m, 2H); 4,00-4,15 (m, 2H); 4,18-4,36 (m, 3H); 7,13-7,30 (m, 4H); 8,10 (s, 1H); 10,38 (s, 1H) ppm.	PM: 479,65 MS (ESI) [M+1] ⁺: 480	INTB6 / 1
6	 3-[[2-[1-ciano-1-(4,5-dihidro-oxazol-2-il)-met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-iliden	(DMSO-d6, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 1,25 (t, 3H); 1,60-1,80 (m,b, 6H); 2,39-2,55 (m,b, 6H);	PM: 494,61 MS (ESI) [M+1] ⁺: 495	INTB7 / 1

275

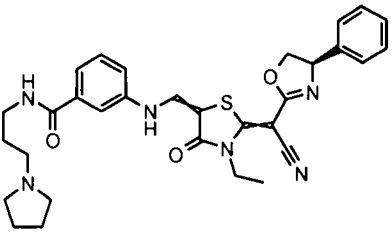
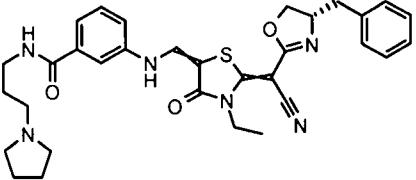
	ilidenmetil]-amino}-N-(3-pirrolidin-1-il-propil)-benzamida	6H); 3,25-3,39 (m,b, 2H); 4,00 (t, 2H); 4,25 (q, 2H); 4,31 (t, 2H); 7,33-7,47 (m, 2H); 7,47-7,57 (m, 1H); 7,76 (s, 1H); 8,24 (s, 1H); 8,63 (t, 1H); 10,50 (s,b, 1H) ppm.		
7	 3-([2-[1-ciano-1-(3-oxa-1-aza-spiro[4,4]non-1-en-2-il)-met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-ilidenmetil]-amino)-N-(3-pirrolidin-1-il-propil)-benzamida	(DMSO-d ₆ , con soporte de K ₂ CO ₃ , Isómero principal): δ = 1,26 (t, 3H); 1,57-1,92 (m, 14H); 2,37-2,51 (m, 6H); 3,21-3,32 (m, 2H); 4,15 (s, 2H); 4,25 (q, 2H); 7,30-7,48 (m, 2H); 7,52 (s, 1H); 7,72 (s, 1H); 8,23 (s, 1H); 8,62 (t, 1H);	PM: 548,70 MS (ESI) [M+1] +: 549	INTB8 / 1

276

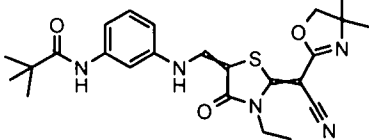
		10,49 (s, 1H) ppm.		
8	 3-([2-[1-ciano-1-((S)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-il)-met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z)-ilidenmetil]-amino)-N-(3-pirrolidin-1-il-propil)-benzamida	(DMSO-d6, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 1,13-1,29 (m, 6H); 1,60-1,78 (m, 6H); 2,34-2,50 (m, 6H); 3,18-3,30 (m, 2H); 3,65-3,73 (m, 1H); 4,13-4,36 (m, 4H); 7,09 (d, 1H); 7,25 (t, 1H); 7,34 (d, 1H); 7,45 (s, 1H); 8,39 (s, 1H); 8,52 (t, 1H); 10,50 (s, 1H) ppm.	PM: 508,64 / MS 1 (ESI) [M+1] + 509	INTB9
9	 3-([2-[1-ciano-1-(4,4-dimetil-4,5-dihidro-oxazol-2-il)-met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z)-ilidenmetil]-amino)-N-(3-pirrolidin-1-il-propil)-benzamida	(DMSO-d6, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 1,15-1,38 (m, 9H);	PM: 522,67 / MS 1 (ESI) [M+1]	INTB1 0

	il)-met-(E o Z)-iliden]-3- etil-4-oxo-tiazolidin-(5- (E/Z))-ilidenmetil]-amino)-N- (3-pirrolidin-1-il-propil)- benzamida	1,76-2,07 (m, 6H); 2,84-3,24 (m, 6H); 3,24-3,37 (m, 2H); 4,01 (s, 2H); 4,25 (q, 2H); 7,08 (s, 1H); 7,31 (s, 1H); 7,37-7,50 (m, 2H); 8,15 (m, 1H); 8,34 (s, 1H); 10,51 (d, 1H) ppm.	+: 523	
10	 3-([2-[1-ciano-1-((S)-4-etil- 4,5-dihidro-oxazol-2-il)-met- (E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo- tiazolidin-(5-(E/Z))- ilidenmetil]-amino)-N-(3- pirrolidin-1-il-propil)- benzamida	(DMSO-d6, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 0,93 (t, 3H); 1,23 (t, 3H); 1,45-1,61 (m, 2H); 1,61-1,78 (m, 6H); 2,33-2,50 (m, 6H); 3,20-3,31 (m, 2H); 3,92 (m, 1H); 4,10-4,38 (m, 4H); 7,16-7,72 (m,	PM: 522,67 MS (ESI) [M+1] +: 523	INTB1 1 / 1

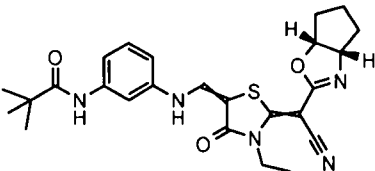
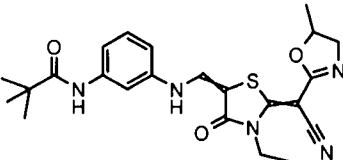
278

		4H); 8,30 (s, 1H); 8,59 (s, 1H); 10,51 (s, 1H) ppm.		
11	 3-({[2-[1-ciano-1-((R)-4-fenil-4,5-dihidro-oxazol-2-il)-met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-ilidenmetil]-amino}-N-(3-pirrolidin-1-il-propil)-benzamida	(DMSO-d6, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 1,29 (t, 3H); 1,59-1,80 (m, 6H); 2,32-2,50 (m, 6H); 3,18-3,31 (m, 2H); 4,17 (t, 1H); 4,31 (q, 2H); 4,75 (t, 1H); 5,42 (t, 1H); 7,20-7,58 (m, 8H); 7,71 (s, 1H); 8,25 (s, 1H); 8,61 (t, 1H); 10,50 (s, 1H) ppm.	PM: 570,71 MS / (ESI) 1 [M+1] 571 +: 571	INTB1 2 / 1
12	 3-({[2-[1-((S)-4-bencil-4,5-dihidro-oxazol-2-il)-met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-ilidenmetil]-amino}-N-(3-pirrolidin-1-il-propil)-benzamida	(DMSO-d6, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 1,25 (t, 3H);	PM: 584,74 MS / (ESI) 1 [M+1]	INTB1 3 / 1

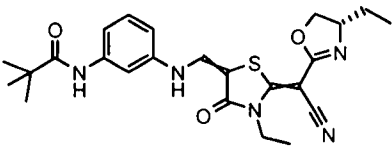
279

	dihidro-oxazol-2-il)-1-ciano- met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4- oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))- ilidenmetil]-amino}-N-(3- pirrolidin-1-il-propil)- benzamida	1,59-1,82 (m, 6H); 2,32-2,50 (m, 6H); 2,65-2,80 (m, 1H); 3,05 (dd, 1H); 3,20-3,31 (m, 2H); 4,03 (t, 1H); 4,17-4,33 (m, 3H); 4,49-4,62 (m, 1H); 6,98-7,55 (m, 10H); 8,20 (s, 1H); 10,51 (s, 1H) ppm.	+: 585	
13	 N-(3-((2-([1-ciano-1-(4,4- dimetil-4,5-dihidro-oxazol-2- il)-met-(E o Z)-iliden]-3- etil-4-oxo-tiazolidin-(5- (E/Z)-ilidenmetil]-amino)- fenil)-2,2-dimetil- propionamida	(DMSO-d6, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 1.14-1,35 (m, 18H); 3,99 (d, 2H); 4,24 (q, 2H); 6,94 (d, 1H); 7,25 (t, 1H); 7,35 (d, 1H); 7,70 (s, 1H); 8,08 (s, 1H); 9,22 (s, 1H); 10,50 (s, 1H)	PM: 467,59 MS (ESI) [M+1] +: 468	INTB1 4 / 1

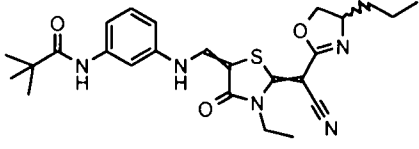
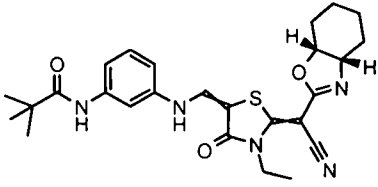
280

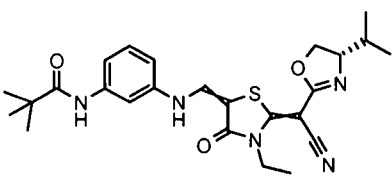
		ppm.		
14	 N-(3-((2-[(3aS,6aR)-1-ciano-1-4,5,6,6a-tetrahidro-3aH-ciclopentaoxazol-2-il)-met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-ilidenmetil]-amino)-fenil)-2,2-dimetil-propionamida	(DMSO-d6, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 1,14-1,29 (m, 12H); 1,29-1,48 (m, 1H); 1,53-1,85 (m, 4H); 1,85-1,98 (m, 1H); 4,23 (q, 2H); 4,68 (t, 1H); 5,03 (t, 1H); 6,92 (d, 1H); 7,23 (t, 1H); 7,35 (d, 1H); 7,69 (s, 1H); 8,08 (s, 1H); 9,23 (s, 1H); 10,49 (s, 1H) ppm.	PM: 479,60 MS (ESI) [M+1] ⁺: 480	INTB1 5 / 1
15	 N-(3-((2-[1-ciano-1-(5-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-il)-met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-ilidenmetil]-amino)-fenil)-2,2-dimetil-propionamida	(DMSO-d6, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 1,18-1,29 (m, 12H); 1,33 (d, 3H); 3,52 (dd, 1H); ppm.	PM: 453,56 MS (ESI) [M+1] ⁺: 454	INTB1 6 / 1

281

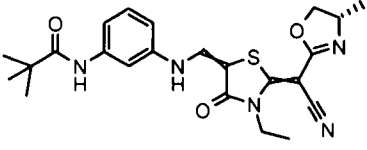
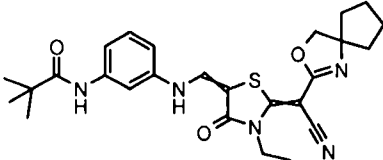
	ilidenmetil]-amino}-fenil)- 2,2-dimetil-propionamida	4,10 (dd, 1H); 4,25 (q, 2H); 4,79 (m, 1H); 6,94 (d, 1H); 7,24 (t, 1H); 7,38 (d, 1H); 7,72 (s, 1H); 8,06 (s, 1H); 10,49 (s, 1H) ppm.		
16	 N-(3-([2-[1-ciano-1-((S)-4-ethyl-4,5-dihidro-oxazol-2-yl)-met-(E o Z)-iliden]-3-ethyl-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-ilidenmetil]-amino)-fenil)-2,2-dimetil-propionamida	(DMSO-d₆, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 0,94 (t, 3H); 1,14-1,33 (m, 12H); 1,49-1,66 (m, 2H); 3,93-4,05 (m, 1H); 4,16-4,30 (m, 3H); 4,36 (t, 1H); 6,86 (d, 1H); 7,25 (t, 1H); 7,37 (d, 1H); 7,72 (s, 1H); 8,05 (d, 1H); 9,25 (s, 1H); 10,50 (d, 1H) ppm.	PM: 467,59 MS (ESI) [M+1] 468	INTB1 7 / 1

202

17	 N-(3-([2-[1-ciano-1-(4-propil-4,5-dihidro-oxazol-2-il)-met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-ilidenmetil]-amino)-fenil)-2,2-dimetil-propionamida	(DMSO-d6, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 0,93 (t, 3H); 1,13-1,30 (m, 12H); 1,31-1,64 (m, 4H); 3,97 (t, 1H); 4,19-4,31 (m, 3H); 4,38 (t, 1H); 6,95 (d, 1H); 7,25 (t, 1H); 7,38 (d, 1H); 7,73 (s, 1H); 8,06 (d, 1H); 9,25 (s, 1H); 10,50 (d, 1H) ppm.	PM: 481,62 MS (ESI) [M+1] +: 482	INTB1 8 / 1
18	 N-(3-([2-[(3aS,7aR)-1-ciano-1-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-benzooxazol-2-il)-met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-ilidenmetil]-amino)-fenil)-2,2-dimetil-propionamida	(DMSO-d6, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 1,16-1,30 (m, 12H); 1,32-1,51 (m, 4H); 1,72-1,90 (m, 4H); 4,10 (m, 1H);	PM: 493,63 MS (ESI) [M+1] +: 494	INTB1 9 / 1

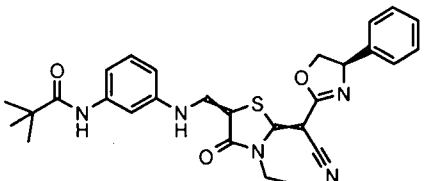
	2,2-dimetil-propionamida	4,26 (q, 2H); 4,60 (m, 1H); 6,95 (d, 1H); 7,24 (t, 1H); 7,37 (d, 1H); 7,73 (s, 1H); 8,06 (d, 1H); 9,24 (s, 1H); 10,50 (d, 1H) ppm.		
19	 N-(3-{[2-[1-ciano-1-((S)-4-isopropil-4,5-dihidro-oxazol-2-il)-met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-ilidenmetil]-amino}-fenil)-2,2-dimetil-propionamida	(DMSO-d6, con soporte de K ₂ CO ₃ , Isómero principal): δ = 0,90 (d, 3H); 0,99 (d, 3H); 1,13-1,33 (m, 12H); 1,73 (m, 1H); 4,00-4,15 (m, 2H); 4,17-4,38 (m, 3H); 7,05 (d, 1H); 7,25 (t, 1H); 7,38 (d, 1H); 7,73 (s, 1H); 8,08 (d, 1H); 9,26 (s, 1H); 10,50 (d, 1H) ppm.	PM: 481,62 MS (ESI) [M+1] +: 482	INTB2 0 / 1

284

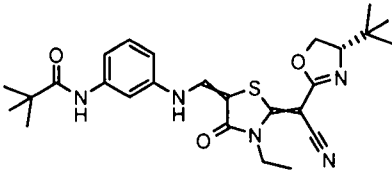
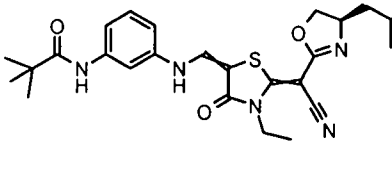
20	 N-(3-({2-[1-ciano-1-((S)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-il)-met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-ilidenmetil]-amino}-fenil)-2,2-dimetil-propionamida	(DMSO-d6, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 1,12-1,30 (m, 15); 3,72-3,87 (m, 1H); 4,17-4,42 (m, 4H); 6,83 (s,b, 1H); 7,18 (t, 1H); 7,32 (d, 1H); 7,56 (s, 1H); 8,17 (s, 1H); 9,25 (s, 1H); 10,51 (s, 1H) ppm.	PM: 453,56 MS / (ESI) 1 [M+1] 454	INTB2 1 / 1
21	 N-(3-({2-[1-ciano-1-(3-oxa-1-aza-spiro[4,4]non-1-en-2-il)-met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-ilidenmetil]-amino}-fenil)-2,2-dimetil-propionamida	(DMSO-d6, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 1,14-1,31 (m, 12H); 1,57-1,74 (m, 4H); 1,74-1,90 (m, 4H); 4,13 (s, 2H); 4,25 (q, 2H); 6,96 (d, 1H); 7,27 (t, 1H);	PM: 493,63 MS / (ESI) 1 [M+1] 494	INTB2 2 / 1

		7,38 (d, 1H); 7,75 (s, 1H); 8,15 (d, 1H); 9,26 (s, 1H); 10,43 (d, 1H) ppm.		
22	 Metil éster de ácido 2- (ciano-[5-[1-[3-(2,2-dimetil- propionilamino)-fenilamino]- met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4- oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))- iliden]-metil)-4,5-dihidro- oxazol-4-carboxílico	(DMSO-d6, con soporte de K ₂ CO ₃ , Isómero principal): δ = 1,15-1,31 (m, 9H); 3,71 (s, 3H); 4,27 (q, 2H); 4,44-4,56 (m, 2H); 4,96 (t, 1H); 6,95 (d, 1H); 7,25 (t, 1H); 7,38 (d, 1H); 7,75 (s, 1H); 8,10 (d, 1H); 9,26 (s, 1H); 10,54 (d, 1H) ppm.	PM: 497,57 MS (ESI) [M+1] +: 498	INTB2 3 / 1
23	 N-(3-{[2-[1-ciano-1-((4R,5R)- 4-metil-5-fenil-4,5-dihidro-	(DMSO-d6, con soporte de K ₂ CO ₃ , Isómero principal): δ = 1,20-1,33 (m, 12H); 1,40 (d, 1H);	PM: 529,66 MS (ESI) [M+1] +:	INTB2 4 / 1

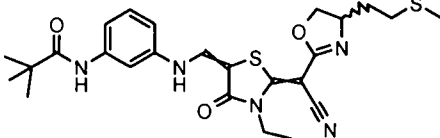
286

	oxazol-2-il)-met-(E o Z)- iliden]-3-etil-4-oxo- tiazolidin-(5-(E/Z))- ilidenmetil]-amino}-fenil)- 2,2-dimetil-propionamida	4,13 (m, 1H); 4,29 (q, 2H); 5,27 (d, 1H); 6,95 (d, 1H); 7,25 (t, 1H); 7,32-7,48 (m, 6H); 7,75 (s, 1H); 8,10 (d, 1H); 9,25 (s, 1H); 10,53 (d, 1H) ppm.	530	
24	 N-(3-({2-[1-ciano-1-((R)-4-fenil-4,5-dihidro-oxazol-2-il)-met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-ilidenmetil]-amino}-fenil)-2,2-dimetil-propionamida	(DMSO-d ₆ , con soporte de K ₂ CO ₃ , Isómero principal): δ = 1,17-1,35 (m, 12H); 4,07 (t, 1H); 4,30 (q, 2H); 4,74 (t, 1H); 5,43 (t, 1H); 6,91 (d, 1H); 7,18-7,43 (m, 7H); 7,70 (s, 1H); 8,08 (d, 1H); 9,24 (s, 1H); 10,51 (d, 1H) ppm.	PM: 515,64 MS (ESI) [M+1] +: 516	INTB2 5 / 1

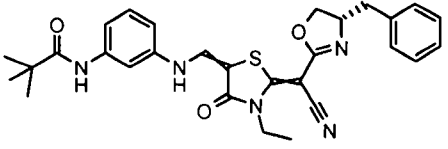
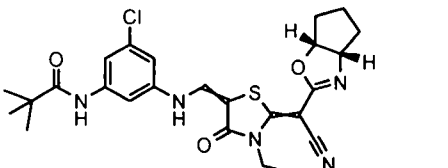
287

25	 N-(3-{[2-[1-((S)-4-ter-butyl-4,5-dihidro-oxazol-2-il)-1-ciano-met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-ilidenmetil]-amino}-fenil)-2,2-dimetil-propionamida	(DMSO-d₆, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 0,91 (s, 9H); 1,15-1,34 (m, 12H); 3,97-4,07 (m, 1H); 4,13-4,33 (m, 4H); 6,96 (d, 1H); 7,26 (t, 1H); 7,38 (d, 1H); 7,23 (s, 1H); 8,05 (d, 1H); 9,25 (s, 1H); 10,49 (d, 1H) ppm.	PM: 495,65 MS (ESI) [M+1]⁺: 496	INTB2 6 / 1
26	 N-(3-{[2-[1-ciano-1-((R)-4-isobutil-4,5-dihidro-oxazol-2-il)-met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-ilidenmetil]-amino}-fenil)-2,2-dimetil-propionamida	(DMSO-d₆, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 0,89-1,00 (m, 6H); 1,14-1,41 (m, 13H); 1,49-1,61 (m, 1H); 1,69-1,82 (m, 1H); 3,92 (t, 1H);	PM: 495,65 MS (ESI) [M+1]⁺: 496	INTB2 7 / 1

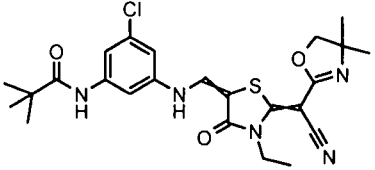
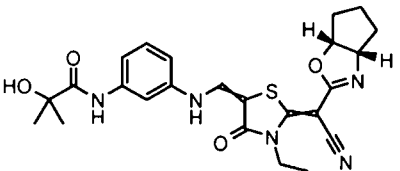
200

		4,19-4,35 (m, 3H); 4,40 (t, 1H); 6,94 (d, 1H); 7,25 (t, 1H); 7,37 (d, 1H); 7,72 (s, 1H); 8,08 (s, 1H); 9,26 (s, 1H); 10,50 (s, 1H) ppm.		
27	 N-(3-([2-[1-ciano-1-[4-(2-metilsulfanil-etil)-4,5-dihidro-oxazol-2-il]-met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-ilidenmetil]-amino)-fenil)-2,2-dimetil-propionamida	(DMSO-d₆, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 1,15-1,33 (m, 12H); 1,79 (q, 2H); 2,61 (m, 2H); 4,03 (t, 1H); 4,26 (q, 2H); 4,30-4,44 (m, 2H); 6,95 (d, 1H); 7,25 (t, 1H); 7,38 (d, 1H); 7,75 (s, 1H); 8,06 (d, 1H); 9,26 (s, 1H); 10,50 (d, 1H) ppm.	PM: 513,68 MS / (ESI) 1 [M+1]⁺: 514	INTB2 8 / 1

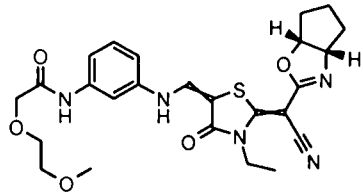
289

28	 N-(3-((2-[1-((S)-4-bencil-4,5-dihidro-oxazol-2-il)-1-ciano-met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-ilidenmetil]-amino)-fenil)-2,2-dimetil-propionamida	(DMSO-d6, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 1,16-1,31 (m, 12H); 2,73 (dd, 1H); 3,07 (dd, 1H); 3,97-4,09 (m, 1H); 4,19-4,33 (m, 3H); 4,57 (m, 1H); 6,97 (d, 1H); 7,19-7,41 (m, 7H); 7,75 (s, 1H); 8,09 (d, 1H); 9,26 (s, 1H); 10,57 (d, 1H) ppm.	PM: 529,66 MS (ESI) [M+1] + 530	INTB2 9 / 1
29	 N-(3-cloro-5-((2-[(3aS,6aR)-1-ciano-1-4,5,6,6a-tetrahidro-3aH-ciclopentaoxazol-2-il-met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-ilidenmetil]-amino)-fenil)-2,2-dimetil-propionamida	(DMSO-d6, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 1,13-1,41 (m, 13H); 1,53-1,82 (m, 4H); 1,82-1,98 (m, 1H); 4,23 (q, 2H);	PM: 514,05 MS (ESI) [M+1] + 515	INTB3 0 / 1

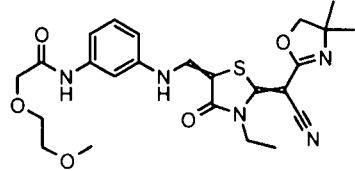
290

	ilidenmetil]-amino}-fenil)- 2,2-dimetil-propionamida	4,69 (t, 1H); 5,04 (t, 1H); 7,00 (s, 1H); 7,51 (s, 1H); 7,64 (s, 1H); 8,05 (s, 1H); 9,36 (s, 1H); 10,43 (s, 1H) ppm.		
30	 N-(3-cloro-5-{[2-[1-ciano-1-(4,4-dimetil-4,5-dihidro-oxazol-2-il)-met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-ilidenmetil]-amino}-fenil)-2,2-dimetil-propionamida	(DMSO-d6, con soporte de K ₂ CO ₃ , Isómero principal): δ = 1,13-1,35 (m, 18H); 4,00 (s, 2H); 4,22 (q, 2H); 7,01 (s, 1H); 7,50 (s, 1H); 7,64 (s, 1H); 8,07 (s, 1H); 9,35 (s, 1H); 10,43 (s, 1H) ppm.	PM: 502,04 MS (ESI) [M+1] +: 503	INTB3 1 / 1
31	 N-(3-{[2-[(3aS,6aR)-1-ciano-1,4,5,6,6a-tetrahidro-3aH-ciclopentaoxazol-2-il)-met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-ilidenmetil]-amino}-fenil)-2,2-dimetil-propionamida	(DMSO-d6, con soporte de K ₂ CO ₃ , Isómero principal): δ = 1,17-1,42 (m, 1H); 1,25 (t, 3H); 1,37 (s, 6H);	PM: 481,57 MS (ESI) [M+1] +: 482	INTB3 2 / 1

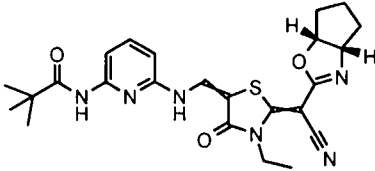
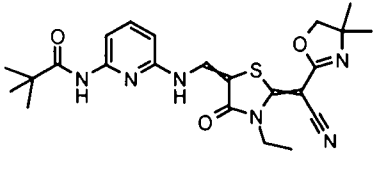
291

	tiazolidin-(5-(E/Z))- ilidenmetil]-amino}-fenil)-2- hidroxi-2-metil-propionamida	1,52-1,82 (m, 1H); 1,82-1,98 (m, 1H); 4,25 (q, 2H); 4,69 (t, 1H); 5,04 (t, 1H); 5,25 (s, 1H); 6,95 (d, 1H); 7,24 (t, 1H); 7,43 (d, 1H); 7,84 (s, 1H); 8,08 (s, 1H); 9,63 (s, 1H); 10,47 (s, 1H) ppm.		
32	 N-(3-([2-((3aS,6aR)-1-ciano-1-4,5,6,6a-tetrahidro-3aH-ciclopentaoxazol-2-il-met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-ilidenmetil]-amino}-fenil)-2-(2-metoxi-etoxi)-acetamida	(DMSO-d6, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 1,18-1,46 (m, 1H); 1,24 (t, 3H); 1,50-1,83 (m, 4H); 1,83-1,98 (m, 1H); 3,30 (s, 3H); 3,54 (t, 2H); 3,68 (t, 2H); 4,09 (s, 2H); 4,24 (q, 2H); 4,69 (t, 1H); 5,05 (t, 1H);	PM: 511,60 MS (ESI) [M+1] +: 512	INTB3 3 / 1

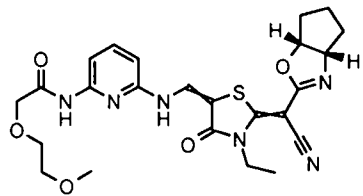
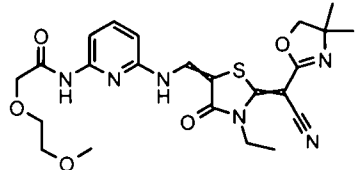
292

		6,94-7,04 (m, 1H); 7,22-7,31 (m, 2H); 7,74 (s, 1H); 8,05 (s, 1H); 9,70 (s, 1H); 10,51 (s, 1H) ppm.		
33	 N-(3-({2-[1-ciano-1-(4,4-dimetil-4,5-dihidro-oxazol-2-il)-met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-ilidenmetil]-amino}-fenil)-2-(2-metoxi-etoxi)-acetamida	(DMSO-d₆, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 1,25 (t, 3H); 1,30 (m, 6H); 3,30 (s, 3H); 3,54 (t, 2H); 3,68 (t, 2H); 4,01 (s, 2H); 4,19 (s, 2H); 4,24 (q, 2H); 6,96-7,03 (m, 1H); 7,23-7,31 (m, 2H); 7,78 (s, 1H); 8,06 (s, 1H); 9,71 (s, 1H); 10,52 (s, 1H) ppm.	PM: 499,59 MS (ESI) [M+1] +: 500	INTB3 4 / 1

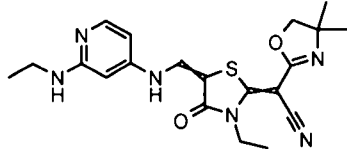
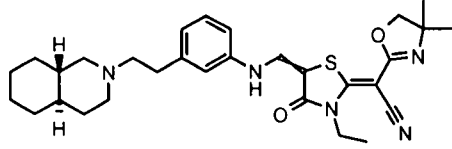
293

34	 N-(6-({2-[(3aS,6aR)-1-ciano-1,4,5,6,6a-tetrahidro-3aH-ciclopentaoxazol-2-il-met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-ilidenmetil]-amino}-piridin-2-il)-2,2-dimetil-propionamida	(DMSO-d₆, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 1,15-1,45 (m, 13H); 1,53-1,82 (m, 4H); 1,82-1,98 (m, 1H); 4,24 (q, 2H); 4,69 (t, 1H); 5,04 (t, 1H); 6,81 (dd, 1H); 7,66-7,78 (m, 2H); 8,79 (d, 1H); 9,70 (s, 1H); 10,77 (d, 1H) ppm.	PM: 480,59 MS (ESI) [M+1] + 481	INTB3 5 / 1
35	 N-(6-({2-[1-ciano-1-(4,4-dimetil-4,5-dihidro-oxazol-2-il)-met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-ilidenmetil]-amino}-piridin-2-il)-2,2-dimetil-propionamida	(DMSO-d₆, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 1,20-1,29 (m, 12H); 1,30 (s, 6H); 4,01 (s, 2H); 4,25 (q, 2H); 6,81 (dd, 1H); 7,68-7,77 (m, 2H);	PM: 468,58 MS (ESI) [M+1] + 469	INTB3 6 / 1

29A

		8,80 (s, 1H); 9,70 (s, 1H); 10,80 (s, 1H) ppm.		
36	 N-(6-({2-[(3aS,6aR)-1-ciano-1,4,5,6,6a-tetrahydro-3aH-ciclopentaoxazol-2-il-met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-ilidenmetil]-amino}-piridin-2-il)-2-(2-metoxi-etoxi)-acetamida	(DMSO-d6, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 1,15-1,49 (m, 4H); 1,49-1,82 (m, 4H); 1,82-1,98 (m, 1H); 3,32 (s, 3H); 3,51 (t, 2H); 3,69 (t, 2H); 4,14 (d, 2H); 4,22 (q, 2H); 4,68 (t, 1H); 5,03 (t, 1H); 6,80 (d, 1H); 7,66-7,79 (m, 2H); 8,74 (s, 1H); 9,94 (s, 1H); 10,82 (s, 1H) ppm.	PM: 512,59 MS (ESI) [M+1]⁺ 513	INTB3 7 / 1
37	 N-(6-({2-[1-ciano-1-(4,4-	(DMSO-d6, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ =	PM: 500,58 MS (ESI)	INTB3 8 / 1

296

		6,38-6,50 (m, 2H); 7,82 (d, 1H); 8,06 (s, 1H); 10,33 (s, 1H) ppm.		
39	 (4,4-dimetil-4,5-dihidro-oxazol-2-il)-[3-etil-5-[1-(2-etilamino-piridin-4-ilamino)-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetonitrilo	(DMSO-d₆, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 1,20 (t, 3H); 1,31 (t, 3H); 1,36 (s, 6H); 3,30 (quintuplete, 2H); 4,08 (s, 2H); 4,30 (q, 2H); 6,31 (s, 1H); 6,46-6,57 (m, 2H); 7,90 (d, 1H); 8,10 (d, 1H); 10,42 (d, 1H) ppm.	PM: 412,52 MS / (ESI) 1 [M+1] +: 413	INTB4 0 /
40	 (4,4-dimetil-4,5-dihidro-oxazol-2-il)-[3-etil-5-[1-{3-[(4aR,8aS)-2-(decahidro-	(DMSO-d₆, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): 0,70-1,33 (m, 16H); 1,36-1,72 (m, 6H); 1,89 (t, 1H);	PM: 533,74 MS / (ESI) 1 [M+1] +:	INTB4 8 /

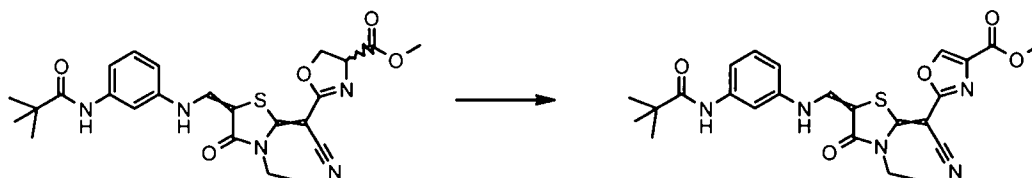
297

	isoquinolin-2-il)-etil]- fenilamino)-met-(E/Z)- iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2- (E o Z))-iliden]-acetonitrilo	2,35-2,50 (m, 2H); 2,59-2,95 (m, 4H); 3,95 (s, 2H); 4,19 (q, 2H); 6,87 (d, 1H); 6,97-7,25 (m, 3H); 8,10 (s, 1H); 10,32 (s,b, 1H) ppm.	534	
--	---	--	-----	--

Síntesis de otros compuestos de la fórmula general (I) de acuerdo con la invención

Ejemplo 41

Metil éster de ácido 2-{ciano-[5-[1-[3-(2,2-dimetil-
5 propionilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-
tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-metil}-oxazol-4-carboxílico



Se disuelven 100 mg del compuesto descrito como **Ejem-
plo 22)** en 6 ml de benzol. Se agregan 54 mg de DDQ y se agi-
10 ta 10 minutos a reflujo. La mezcla de reacción se combina
con agua y se extrae con etil éster de ácido acético. La so-
lución orgánica se lava con solución saturada de cloruro de
sodio, se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y, des-
pués de purificar por cromatografía en gel de sílice y fi-

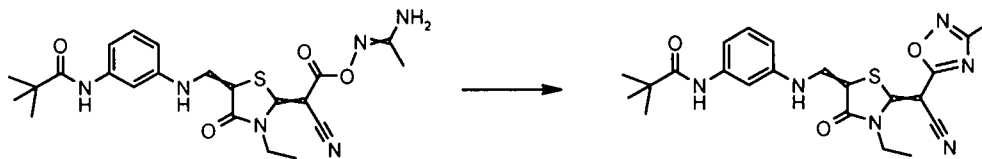
298

nalmente cristalizar con etanol, se obtienen 11 mg del compuesto del título como una mezcla isomérica 5-(E/Z) dependiente del pH.

¹H-NMR (DMSO-d₆, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 1,24 (s, 9H); 1,30 (t, 3H); 3,86 (s, 3H); 4,30 (q, 2H); 6,89-7,02 (m, 1H); 7,19-7,33 (m, 2H); 7,39 (d, 1H); 7,73 (s, 1H); 8,17 (s, 1H); 8,86 (s, 1H); 9,26 (s, 1H); 10,81 (s, 1H) ppm.

Ejemplo 42

10 N-(3-{[2-[1-ciano-1-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-ilidenmetil]-amino}-fenil)-2,2-dimetil-propionamida



Se disuelven 205 mg del compuesto descrito como **Inter-**
 15 **mediario INTB2**) en 16 ml de tetrahidrofurano, se mezcla con 270 mg de reactivo de Burges y se agita una hora a reflujo. La mezcla de reacción se combina con una solución semisaturada de bicarbonato de sodio y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y, después de purificar por cromatografía en gel de sílice, se obtienen 27 mg del compuesto del título.

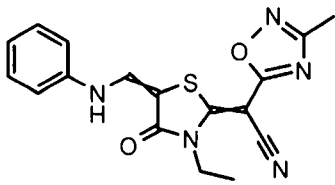
¹H-NMR (DMSO-d₆, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 1,24 (s, 9H); 1,31 (t, 3H); 2,40 (s, 3H); 4,32 (q, 2H);

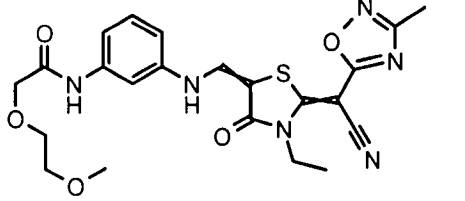
299

7,00 (d, 1H); 7,28 (t, 1H); 7,39 (d, 1H); 7,79 (s, 1H); 8,20 (s, 1H); 9,28 (s, 1H); 10,83 (s,b, 1H) ppm.

Los siguientes compuestos de la fórmula general (I) pueden prepararse de forma análoga.

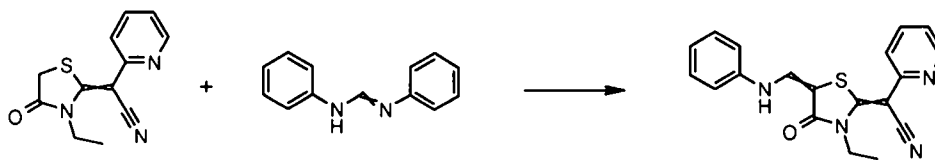
5 Tabla 7: Compuestos de la fórmula general (I)

Ejemplo N°	Estructura y nombre	¹ H-NMR	Peso mol. / MS (ESI) [M+1] ⁺	Educt o / Análo go de sínte sis
43	 [3-etil-4-oxo-5-[1- fenilamino-met-(E/Z)-iliden]- thiazolidin-(2-(E o Z))- iliden]-(3-metil- [1,2,4]oxadiazol-5-il)- acetonitrilo	(DMSO-d6, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 1,31 (t, 3H); 2,40 (s, 3H); 4,31 (q, 2H); 7,07-7,18 (m, 1H); 7,30-7,44 (m, 4H); 8,26 (d, 1H); 10,62 (d, 1H) ppm.	PM: 353,41 MS (ESI) [M+1] ⁺: 354	INTB4 1 / 42
44		(DMSO-d6, con soporte de K₂CO₃, Isómero	PM: 484,54	INTB4 2

	 N-(3-([2-[1-ciano-1-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-ilidenmetil]-amino}-fenil)-2-(2-metoxi-etoxi)-acetamida	principal): δ = 1,30 (t, 3H); 2,40 (s, 3H); 3,32 (s, 3H); 3,55 (t, 2H); 3,68 (t, 2H); 4,10 (s, 2H); 4,31 (q, 2H); 7,02-7,11 (m, 1H); 7,27-7,37 (m, 2H); 7,83 (s, 1H); 8,21 (s, 1H); 9,77 (s, 1H); 10,86 (s, 1H) ppm.	MS (ESI) [M+1] $^+$: 485	/ 42
--	--	--	--	---------------------------

Ejemplo 45

[3-etil-4-oxo-5-[1-fenilamino-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z)-iliden]-piridin-2-il-acetonitrilo



5 Se calientan 0,72 g (2,94 mmol) del compuesto preparado como INTT6) y 0,63 g (3,21 mmol) de N,N'-difenilformamidina por 20 minutos a 140°C. Después de enfriar, se disuelven 0,40 g del producto en bruto en 7 ml de dimetilsulfóxido (con la adición de 0,1% de TFA). La solución obtenida se

10 concentra por cromatografía en fase inversa (acetonitri-

301

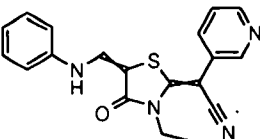
lo/agua, 0,1% de TFA). Después de liofilizar, se obtienen 0,28 g del compuesto del título.

^1H NMR (DMSO- d_6 , Isómero principal): δ = 1,31 (t, 3H); 4,36 (q, 2H); 7,05 (t, 1 H); 7,22 (dd, 2H); 7,27-7,37 (m, 3H); 7,62 (d, 1H); 7,89 (t, 1H); 8,05 (d, 1H); 8,62 (d, 1H); 10,19 (d, 1H) ppm.

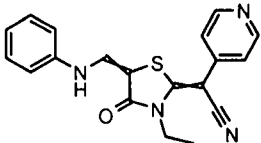
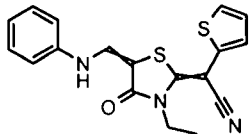
PM: 348,43; MS (ES+) hallado: $[M+1]^+$: 349.

Los siguientes compuestos de la fórmula general (I) se preparan con un procedimiento análogo al descrito previamente.

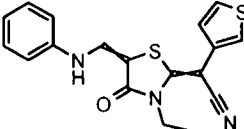
Tabla 8: Compuestos de la fórmula general (I)

Ejemplo N°	Estructura y nombre	^1H -NMR	Peso mol. / MS (ESI) $[M+1]^+$	Educt o / Análo go de sínte sis
46	 [3-etil-4-oxo-5-[1- fenilamino-met-(E/Z)-iliden]- thiazolidin-(2-(E o Z))- iliden]-piridin-3-il-	(DMSO-d_6, Isómero principal): δ = 1,33 (t, 3H); 4,21 (q, 2H); 7,00 (t, 1 H); 7,17 (d, 2H);	PM: 348,43 MS (ES+) $[M+1]^+$: 349	INTT7 / 45

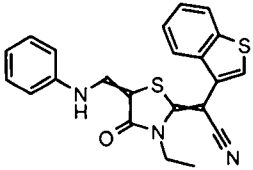
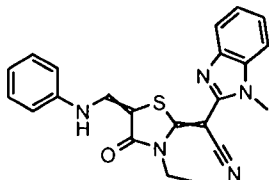
302

	acetonitrilo	7,29 (t, 2H); 7,59 (dd, 1H); 7,99-8,04 (m, 2H); 8,64 (d, 1H); 8,75 (d, 1H); 9,77 (d, 1H) ppm.		
47	 [3-etil-4-oxo-5-[1-fenilamino-met-(E/Z)-iliden]-thiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-piridin-4-il-acetonitrilo	(DMSO-d6, Isómero principal): δ = 1,29 (t, 3H); 4,19 (q, 2H); 7,05 (t, 1 H); 7,24 (d, 2H); 7,33 (t, 2H); 7,73 (dd, 2H); 8,13 (d, 1H); 8,72 (dd, 2H); 10,08 (d, 1H) ppm.	PM: 348,43 / 45 MS (ES+) [M+1] ⁺ : 349	INTT8
48	 3-etil-4-oxo-5-[1-fenilamino-	(DMSO-d6, Isómero principal): δ = 1,29 (t, 3H);	PM: 353,47 / 45 MS (ES+)	INTT9

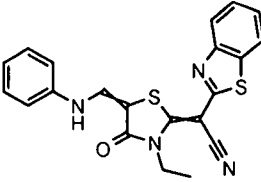
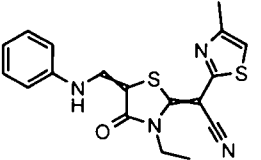
203

	met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin- (2-(E o Z))-iliden]-tiofen-2- il-acetonitrilo	4,19 (q, 2H); 7,01 (t, 1 H); 7,16 (dd, 1H); 7,20 (d, 2H); 7,27-7,32 (m, 3H); 7,71 (dd, 1H); 8,03 (d, 1H); 9,85 (d, 1H) ppm.	[M+1]+ : 354	
49	 [3-etil-4-oxo-5-[1- fenilamino-met-(E/Z)-iliden]- tiazolidin-(2-(E o Z))- iliden]-tiofen-3-il- acetonitrilo	(DMSO-d6, Isómero principal): δ = 1,29 (t, 3H); 4,19 (q, 2H); 7,00 (t, 1 H); 7,18 (d, 2H); 7,25 (d, 1H); 7,29 (t, 2H); 7,68-7,72 (m, 1H); 7,76 (m, 1H); 7,99 (d, 1H); 9,76 (d, 1H) ppm.	PM: 353,47 MS (ES+) [M+1]+ : 354	INTT1 0 / 45

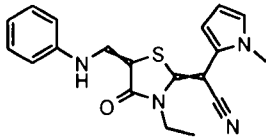
304

50	 Benzo[b]tiofen-3-il-[3-etil-4-oxo-5-[1-fenilamino-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetonitrilo	(DMSO-d6, Isómero principal): δ = 1,39 (t, 3H); 4,27 (q, 2H); 6,97 (t, 1H); 7,12 (d, 2H); 7,26 (t, 2H); 7,44-7,51 (m, 2H); 7,81 (dd, 1H); 7,98 (d, 1H); 8,09 (dd, 1H); 8,11 (s, 1H); 9,63 (d, 1H) ppm.	PM: 403,53 MS (ES+) [M+1] : 405	INTT1 1 / 45
51	 [3-etil-4-oxo-5-[1-fenilamino-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-(1-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-	(DMSO-d6, Isómero principal): δ = 1,36 (br t, 3H); 3,88 (s, 3H); 4,29 (br q, 2H); 7,03 (t, 1H); 7,21 (d, 2H); 7,27-7,37 (m,	PM: 401,49 MS (ES+) [M+1] : 402	INTT1 2 / 45

305

	acetonitrilo	4H); 7,63 (d, 1H); 7,68 (d, 1H); 8,10 (d, 1H); 10,01 (d, 1H) ppm.		
52	 Benzotiazol-2-il-[3-etil-4-oxo-5-[1-fenilamino-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetonitrilo	(DMSO-d6, Isómero principal): δ = 1,33 (t, 3H); 4,33 (q, 2H); 7,11 (t, 1H); 7,33-7,42 (m, 5H); 7,54 (t, 1H); 7,92 (d, 1H); 8,08 (d, 1H); 8,22 (d, 1H); 10,56 (d, 1H) ppm.	PM: 404,52 MS (ES+) [M+1] : 405	INTT1 3 / 45
53	 [3-etil-4-oxo-5-[1-fenilamino-met-(E/Z)-iliden]-	(DMSO-d6, Isómero principal): δ = 1,28 (t, 3H); 2,44 (s, 3H);	PM: 368,48 MS (ES+) [M+1] +	INTT1 4 / 45

306

	tiazolidin-(2-(E o Z))- iliden]-(4-metil-tiazol-2- il)-acetonitrilo	4,27 (q, 2H); 7,08 (t, 1H); 7,19 (s, 1H); 7,29-7,39 (m, 4H); 8,12 (d, 1h); 10,33 (d, 1H) ppm.	:	369	
54	 [3-etil-4-oxo-5-[1- fenilamino-met-(E/Z)-iliden]- tiazolidin-(2-(E o Z))- iliden]-(1-metil-1H-pirrol-2- il)-acetonitrilo	(DMSO-d6, Isómero principal): δ = 1,30 (t, 3H); 3,55 (s, 3H); 4,19 (q, 2H); 6,09 (t, 1H); 6,20 (q, 1H); 6,92 (t, 1H); 6,99 (t, 1H); 7,17 (d, 2H); 7,29 (t, 2H); 7,98 (d, 1H); 9,75 (d, 1H) ppm.	PM: 350,45 MS (ES+) [M+1] : 351	INTT1 5 / 45	

EJEMPLOS

En los siguientes ejemplos se describen los efectos

307

biológicos de los compuestos de acuerdo con la invención:

Ensayo de enzima PLK

Se purificó Plk-1 humana recombinante (6xHis) a partir de células de insectos infectados con baculovirus (Hi5).

5 Se incubaron 10 ng de enzima PLK (preparación recombinante, purificada) con caseína biotinilada y 33P- γ -ATP como sustrato, durante 90 minutos a temperatura ambiente, en un volumen de 15 μ l en placas de microtitulación Greiner de 384 cavidades de volumen escaso (concentraciones finales en el
10 amortiguador: 660 ng/ml de PLK; caseína 0,7 μ M, ATP 0,5 μ M incl. 400 nCi/ml de 33P- γ -ATP; MgCl₂ 10 mM, MnCl₂ 1 mM; 0,01% de NP40; DTT 1 mM, inhibidores de proteasa; Na₂VO₃ 0,1 mM en HEPES 50 mM, pH 7,5). Para terminar la reacción, se agregan 5 μ l solución de detención (ATP 500 μ M; EDTA 500 mM; 1% de
15 Triton X100; 100 mg/ml de esferas SPA recubiertas con estreptavidina en PBS). Después de cerrar la placa de microtitulación con una película, se sedimentan las esferas por centrifugación (10 minutos, 1500 rpm). Se determina la incorporación de 33P- γ -ATP en caseína por conteo-B, como medida de
20 la actividad enzimática. La medida de la actividad inhibitoria se compara con un control de solvente de referencia (= actividad enzimática no inhibida = 0% inhibición) y el promedio de varias preparaciones que contenían wortmanina 300 μ M (= actividad enzimática completamente inhibida = 100% in-
25 hibición).

208

Las sustancias de ensayo se usan en diferentes concentraciones ($0 \mu\text{M}$, en el rango de $0,01\text{--}30 \mu\text{M}$). La concentración final del solventes de dimetilsulfóxido es de $1,5\%$ en todas las preparaciones.

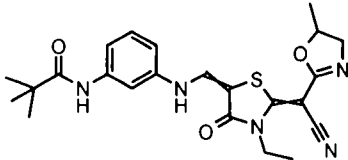
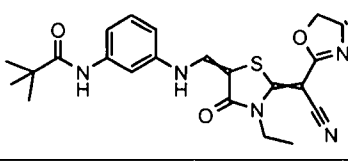
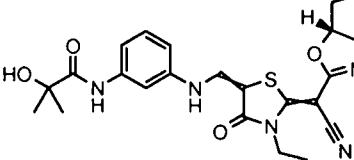
5 **Ensayo de proliferación**

Se colocaron células humanas cultivadas de tumor de mama con una densidad de 5000 células/punto de medición en una placa de multititulación de 96 cavidades en $200 \mu\text{l}$ del medio de cultivo correspondiente. Al cabo de 24 horas, se colorearon las células de una de las placas (placa cero) con violeta cristal (s.u.), al tiempo que el medio de la otra placa fue sustituido por medio de cultivo fresco ($200 \mu\text{l}$) al que se habían adicionado las sustancias de ensayo en diferentes concentraciones ($0 \mu\text{M}$ y en el área de $0,01\text{--}30 \mu\text{M}$; la concentración final del solvente de dimetilsulfóxido fue de $0,5\%$). Las células fueron incubadas cuatro días en presencia de las sustancias de ensayo. Se determinó la proliferación celular por coloración de las células con violeta cristal: las células se fijaron por la adición de $20 \mu\text{l}$ /punto de medición de una solución de glutaraldehído al 1% , durante 15 minutos a temperatura ambiente. Después de lavar las células fijadas tres veces con agua, se secaron las placas a temperatura ambiente. Las células se colorearon agregando $100 \mu\text{l}$ /punto de medición de una solución de violeta cristal al $0,1\%$ (pH regulado con la adición de ácido acético a pH 3). Tras lavar

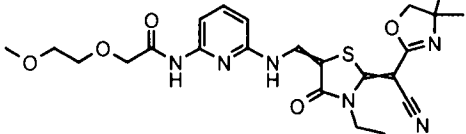
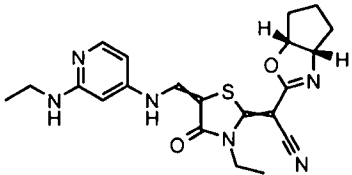
309

tres veces las células coloreadas con agua, se secaron las placas a temperatura ambiente. El colorante se disolvió agregando 100 μ l/punto de medición de una solución al 10% de ácido acético. La extinción se determinó fotométricamente a una longitud de onda de 595 nm. Se calculó la modificación porcentual del crecimiento celular normalizando los valores de medición respecto de los valores de extinción de la placa cero (= 0 %) y la extinción de las células no tratadas (0 μ M) (= 100 %).

10 Tabla 9: Datos de los ensayos

Ejemplo N°	Estructura	IC ₅₀ de inhibición de PLK-1 [nM]	IC ₅₀ de la inhibición de la proliferación de células tumorales (Ma-Tu) [μ M]
15		55	2,1
20		140	3,2
31		53	1,2

210

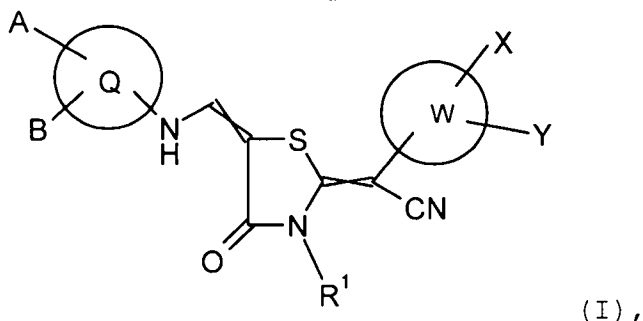
37		69	3, 6
38		24	1, 2

A partir de la Tabla 1 puede concluirse que los compuestos de la fórmula general (I) presentan efectos de inhibición en las evaluaciones enzimáticas y de proliferación.

311

REIVINDICACIONES:

1. Compuestos de la fórmula general I



en los cuales

5 Q representa arilo o heteroarilo,

A y B, independientemente uno de otro, representan hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino o nitro,

o representan C₁-C₆-alquilo o C₁-C₆-alcoxilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno, hidroxilo o

10 C₂-C₉ Heterocicloalquilo iguales o diferentes, o con los grupos -NR³R⁴ o -CO(NR³)-M, donde el heterocicloalquilo en el anillo contiene al menos un átomo, igual o diferente, del siguiente grupo: nitrógeno, oxígeno o azufre, y opcionalmente puede estar interrumpido por uno o más grupos -(CO)- o -

15 SO₂- en el anillo, y opcionalmente puede contener uno o más enlaces dobles en el anillo, y el anillo mismo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos ciano o halógeno iguales o diferentes, o con uno o más grupos C₁-C₆-alquilo, C₃-C₆-cicloalquilo o C₁-C₆-hidroxialquilo iguales o

20 diferentes sustituidos con halógeno, o con los grupos -COR² o -NR³R⁴,

312

o representan $-\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{NR}^3(\text{CO})-\text{L}$, $-\text{NR}^3(\text{CO})-\text{NR}^3-\text{L}$, $-\text{COR}^2$,
-CO(NR³)-M, $-\text{NR}^3(\text{CS})\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{NR}^3\text{SO}_2-\text{L}$, $-\text{SO}_2-\text{NR}^3\text{R}^4$ o $-\text{SO}_2(\text{NR}^3)-$
M,

L representa C₁-C₆-alquilo o heteroarilo opcionalmente
5 sustituido con uno o más grupos hidroxilo, C₁-C₆-hidroxialcoxilo, C₁-C₆-alcoxialcoxilo o C₂-C₆-heterocicloalquilo iguales o diferentes, o con el grupo $-\text{NR}^3\text{R}^4$, donde el heterocicloalquilo en el anillo contiene al menos un átomo, igual o diferente, del siguiente grupo: nitrógeno, oxígeno o
10 azufre, y opcionalmente puede estar interrumpido por uno o más grupos $-(\text{CO})-$ o $-\text{SO}_2-$ en el anillo, y opcionalmente puede contener uno o más enlaces dobles en el anillo, y el anillo mismo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos ciano o halógeno iguales o diferentes, o con uno o
15 más grupos C₁-C₆-alquilo, C₃-C₆-cicloalquilo o C₁-C₆-hidroxialquilo iguales o diferentes sustituidos con halógeno, o con los grupos $-\text{COR}^2$ o $-\text{NR}^3\text{R}^4$,

M representa C₁-C₆-alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos $-\text{NR}^3\text{R}^4$ o C₂-C₆-heterocicloalquilo iguales o
20 diferentes, donde el heterocicloalquilo en el anillo contiene al menos un átomo, igual o diferente, del siguiente grupo: nitrógeno, oxígeno o azufre, y opcionalmente puede estar interrumpido por uno o más grupos $-(\text{CO})-$ o $-\text{SO}_2-$ en el anillo, y opcionalmente puede contener uno o más enlaces dobles
25 en el anillo, y el anillo mismo puede estar opcionalmente

313

sustituido con uno o más grupos ciano o halógeno iguales o diferentes, o con uno o más grupos C₁-C₆-alquilo, C₃-C₆-cicloalquilo o C₁-C₆-hidroxialquilo iguales o diferentes sustituidos con halógeno, o con los grupos -COR² o -NR³R⁴,

5 W representa heteroarilo o C₂-C₉-heterocicloalquilo, donde el heterocicloalquilo en el anillo contiene al menos un átomo, igual o diferente, del siguiente grupo: nitrógeno, oxígeno o azufre, y opcionalmente puede estar interrumpido por uno o más grupos -(CO)- o -SO₂- en el anillo, y opcio-
10 nalmente puede contener uno o más enlaces dobles en el anillo,

 X e Y, independientemente uno de otro, representan hidrógeno o C₁-C₆-alquilo o arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno, hidroxilo, C₁-C₆-alcoxilo, C₁-
15 C₆-alquiltiol o arilo iguales o diferentes, o los grupos -COOR⁵ o -CONR³R⁴,

 o X e Y, junto con átomos iguales o átomos adyacentes de W, forman un anillo de C₃-C₆-cicloalquilo o un anillo de C₂-C₆-heterociclo, donde el heterocicloalquilo en el anillo
20 contiene al menos un átomo, igual o diferente, del siguiente grupo: nitrógeno, oxígeno o azufre, y opcionalmente puede estar interrumpido por uno o más grupos -(CO)- o -SO₂- en el anillo, y opcionalmente puede contener uno o más enlaces dobles en el anillo, y el anillo mismo puede estar opcional-
25 mente sustituido con uno o más grupos C₁-C₆-alquilo, C₃-C₆-

3/4

cicloalquilo, C₁-C₆-hidroxialquilo iguales o diferentes, o con el grupo -NR³R⁴,

R¹ representa C₁-C₄-alquilo, C₃-cicloalquilo, alilo o propargilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos
5 ciano o halógeno iguales o diferentes,

R² representa hidroxilo, C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alcoxilo o el grupo -NR³R⁴,

R³ y R⁴, independientemente uno de otro, representan hidrógeno, o representan C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alcoxilo, -CO-
10 C₁-C₆-alquilo o arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno, hidroxilo, C₂-C₆-heterocicloalquilo, C₁-C₆-hidroxialcoxilo iguales o diferentes, o con el grupo -NR³R⁴, donde el heterocicloalquilo en el anillo contiene al menos un átomo, igual o diferente, del siguiente grupo: nitrógeno,
15 oxígeno o azufre, y opcionalmente puede estar interrumpido por uno o más grupos -(CO)- o -SO₂- en el anillo, y opcionalmente puede contener uno o más enlaces dobles en el anillo, y donde el anillo de C₂-C₆-heterocicloalquilo mismo puede estar sustituido opcionalmente con uno o más grupos
20 ciano, halógeno, C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-hidroxialquilo, C₁-C₆-alcoxilo o C₃-C₆-cicloalquilo iguales o diferentes, o con los grupos -NR³R⁴ o -CO-NR³R⁴,

o R³ y R⁴ forman juntos un anillo de C₂-C₆-heterocicloalquilo, donde el heterocicloalquilo en el anillo contiene al menos un átomo, igual o diferente, del siguiente gru-
25

315

po: nitrógeno, oxígeno o 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 heterocicloalquilo mismo puede estar sustituido opcionalmente con uno o más grupos halógeno, C_1-C_6 -alquilo, C_3-C_6 -cicloalquilo, C_1-C_6 -hidroxialquilo, C_1-C_6 -alcoxialquilo, ciano o hidroxilo iguales o diferentes, o con el grupo $-NR^3R^4$, y

R^5 representa C_1-C_6 -alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno, hidroxilo, C_2-C_6 -heterocicloalquilo, C_1-C_6 -hidroxialcoxilo iguales o diferentes, o con el grupo $-NR^3R^4$, donde el heterocicloalquilo en el anillo contiene al menos un átomo, igual o diferente, del siguiente grupo: nitrógeno, oxígeno o 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 heterocicloalquilo mismo puede estar sustituido opcionalmente con uno o más grupos C_1-C_6 -alquilo, C_3-C_6 -cicloalquilo, C_1-C_6 -hidroxialquilo, C_1-C_6 -alcoxialquilo, ciano o hidroxilo iguales o diferentes, o con el grupo $-NR^3R^4$, y los solvatos, los hidratos, los estereoisómeros, los enantiómeros y las sales de éstos.

2. Compuestos de la fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADOS PORQUE

316

Q representa fenilo, piridilo, naftilo, quinolinilo, benzimidazolilo, indolilo, indazolilo, tiazolilo, imidazolilo o pirimidinilo, y los solvatos, los hidratos, los estereoisómeros, los enantiómeros y las sales de éstos.

3. Compuestos de la fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en los cuales

Q representa fenilo, piridilo, naftilo, indolilo o pirimidinilo,

10 M representa C₁-C₆-alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos C₂-C₆-heterocicloalquilo iguales o diferentes, donde el heterocicloalquilo en el anillo contiene al menos un átomo, igual o diferente, del siguiente grupo: nitrógeno, oxígeno o azufre,

15 R³ y R⁴, independientemente uno de otro, representan hidrógeno, o representan C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alcoxilo o -CO-C₁-C₆-alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno, hidroxilo, C₁-C₆-hidroxialcoxilo iguales o diferentes,

20 R⁵ representa C₁-C₆-alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno, hidroxilo, C₂-C₆-heterocicloalquilo, C₁-C₆-hidroxialcoxilo iguales o diferentes, o con el grupo -NR³R⁴, donde el heterocicloalquilo en el anillo contiene al menos un átomo, igual o diferente, del
25 siguiente grupo: nitrógeno, oxígeno o azufre, y opcionalmen-

319

te 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 los solvatos, los hidratos, los estereoisómeros, los enantiómeros y las sales de éstos.

4. Compuestos de la fórmula general I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, en los cuales

Q representa fenilo o piridilo,

W representa oxazol, 4,5-dihidrooxazol, oxadiazol, triazol, tiazol, piridina, tiofeno, benzo[b]tiofeno, benzimidazol, benzotiazol o pirrol,

X e Y, independientemente uno de otro, representan hidrógeno o C_1-C_6 -alquilo o arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno, hidroxilo, C_1-C_6 -alcoxilo, C_1-C_6 -alquiltiol o arilo iguales o diferentes, o los grupos $-COOR^5$ o $-CONR^3R^4$,

o X e Y, junto con átomos iguales o átomos adyacentes de W, forman un anillo de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentililo o ciclohexilo,

R^1 representa C_1-C_4 -alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno iguales o diferentes,

R^5 representa C_1-C_6 -alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno, hidroxilo, C_1-C_6 -hidroxialcoxilo iguales o diferentes,

y los solvatos, los hidratos, los estereoisómeros, los enan-

318

tiómeros y las sales de éstos.

5. Compuestos de la fórmula general I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, en los cuales

A y B, independientemente uno de otro, representan
5 hidrógeno o halógeno,

o representan C₁-C₃-alquilo o C₁-C₆-alcoxilo opcional-
mente sustituido con uno o más grupos pirrolidinilo, piperi-
dinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahi-
droisoquinolinilo o decahidroisoquinolinilo iguales o dife-
10 rentes, donde los grupos pirrolidinilo, piperidinilo, pipe-
razinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidroisoquinoli-
nilo o decahidroisoquinolinilo en sí pueden estar opcional-
mente sustituidos con uno o más grupos halógeno iguales o
diferentes, o pueden estar opcionalmente sustituidos con uno
15 o más grupos C₁-C₆-alquilo iguales o diferentes sustituidos
con halógeno, o con el grupo -COR²,

o representan -NR³R⁴, -NR³(CO)-L o -CO(NR³)-M,

L representa C₁-C₆-alquilo opcionalmente sustituido con
uno o más grupos hidroxilo, C₁-C₆-alcoxialcoxilo, pirrolidi-
20 nilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolini-
lo o decahidroisoquinolinilo iguales o diferentes, donde los
grupos pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolini-
lo, tiomorfolinilo o decahidroisoquinolinilo en sí pueden
estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos halóge-
25 no iguales o diferentes, o pueden estar sustituidos con uno

1319

o más grupos C₁-C₆-alquilo iguales o diferentes sustituidos con halógeno, o con el grupo -COR²,

M representa C₁-C₆-alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos pirrolidinilo iguales o diferentes,

5 X e Y, independientemente uno de otro, representan hidrógeno o C₁-C₆-alquilo o fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno, C₁-C₆-alcoxilo, C₁-C₆-alquiltiol o fenilo iguales o diferentes, o los grupos -COOR⁵ o -CONR³R⁴,

10 o X e Y, junto con átomos iguales o átomos adyacentes de W, forman un anillo de ciclopentilo o ciclohexilo,

R² representa C₁-C₆-alquilo,

R³ y R⁴, independientemente uno de otro, representan hidrógeno o C₁-C₆-alquilo, y

15 R⁵ representa C₁-C₆-alquilo,

y los solvatos, los hidratos, los estereoisómeros, los enantiómeros y las sales de éstos.

6. Compuestos de la fórmula general I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, en los cuales

20 A y B, independientemente uno de otro, representan hidrógeno o halógeno,

o representan C₁-C₃-alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidroisoquinolinilo o decahidroisoquinolinilo iguales o diferentes,

25

o representan $-\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{NR}^3(\text{CO})-\text{L}$ o $-\text{CO}(\text{NR}^3)-\text{M}$,

L representa $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alcoxi- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alcoxilo iguales o diferentes,

5 M representa $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alquilo sustituido con pirrolidinilo,

R^1 representa $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alquilo,

y los solvatos, los hidratos, los estereoisómeros, los enantiómeros y las sales de éstos.

7. Compuestos de la fórmula general I de acuerdo
10 con una de las reivindicaciones 1 a 6, en los cuales

A y B, independientemente uno de otro, representan hidrógeno o halógeno,

o representan $\text{C}_1\text{-C}_3$ -alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos pirrolidinilo o decahidroisoquinolinilo
15 iguales o diferentes,

o representan $-\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{NR}^3(\text{CO})-\text{L}$ o $-\text{CO}(\text{NR}^3)-\text{M}$,

L representa isopropilo, terbutilo o metilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alcoxialcoxilo iguales o diferentes,

20 M representa $\text{C}_1\text{-C}_3$ -alquilo sustituido con pirrolidinilo,

X e Y, independientemente uno de otro, representan hidrógeno o metilo, etilo, isopropilo, propilo, isobutilo, tertbutilo o fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alcoxilo, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alquiltio o fenilo
25 iguales o diferentes, o los grupos $-\text{COOR}^5$ o $-\text{CONR}^3\text{R}^4$,

o X e Y, junto con átomos iguales o átomos adyacentes de W, forman un anillo de ciclopentilo o ciclohexilo,

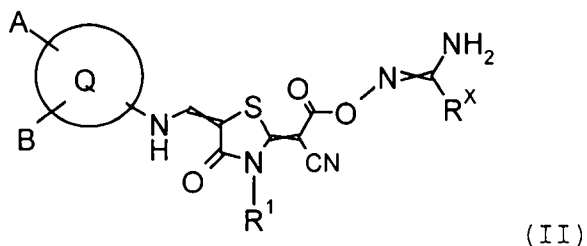
R^1 representa etilo,

R^3 y R^4 , independientemente uno de otro, representan
5 hidrógeno o C_1 - C_3 -alquilo, y

R^5 representa metilo,

y los solvatos, los hidratos, los estereoisómeros, los enantiómeros y las sales de éstos.

8. Intermediarios de la fórmula general (II)



en los cuales A, B, Q y R^1 tienen los significados indicados en la fórmula general (I), de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, y

R^x representa C_1 - C_3 -alquilo, y los solvatos, los hidratos, los estereoisómeros, los enantiómeros y las sales de
15 éstos, para preparar los compuestos de la fórmula general (I).

9. Intermediarios de acuerdo con la reivindicación 8, en los cuales

20 Q representa fenilo

A y B, independientemente uno de otro, representan hidrógeno o los grupos $-NH(CO)-C_1$ - C_6 -alquilo o $-NH(CO)-C_1$ -

322

C₆-alcoxialcoxilo,

R¹ representa etilo, y

R^x representa metilo.

10. Intermediarios de acuerdo con la reivindicación 8 ó 9, con las siguientes fórmulas:
- 5 3-{[2-[1-ciano-1-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilcarbamil)-met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-ilidenmetil]-amino}-N-(3-pirrolidin-1-il-propil)-benzamida,
- 3-{[2-[1-ciano-1-((S)-1-hidroximetil-propilcarbamil)-met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-ilidenmetil]-amino}-N-(3-pirrolidin-1-il-propil)-benzamida,
- 10 2-ciano-2-[5-[1-[3-(2,2-dimetil-propionilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-((1S,2S)-2-hidroxi-ciclopentil)-acetamida,
- 15 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-propil)-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-((1S,2S)-2-hidroxi-ciclohexil)-acetamida,
- 20 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-((1R,2S)-2-hidroxi-1-metil-2-fenil-etil)-acetamida,
- 25 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-((1S,2S)-2-hidroxi-
 ciclopentil)-acetamida,
 2-ciano-2-[3-etil-5-[1-{3-[2-(2-metoxi-etoxi)-acetilamino]-
 5 fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-
 iliden]-N-((1S,2S)-2-hidroxi-ciclopentil)-acetamida,
 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-((1S,2S)-2-hidroxi-ciclopentil)-acetamida,
 10 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-((1S,2S)-2-hidroxi-ciclopentil)-acetamida
 und
 2-ciano-2-[3-etil-5-[1-(2-etilamino-piridin-4-ilamino)-met-
 15 (E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-
 ((1S,2S)-2-hidroxi-ciclopentil)-acetamida.

11. El uso de los intermediarios de acuerdo con
 una de las reivindicaciones 8 a 10 en la preparación los
 compuestos de la fórmula general (I).

20 12. Medicamentos que comprenden al menos un com-
 puesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7.

13. Medicamentos de acuerdo con la reivindicación
 12 para el tratamiento del cáncer, las enfermedades autoin-
 munes, la alopecia inducida por quimioterapia y la mucosi-
 25 tis, las enfermedades cardiovasculares, las enfermedades in-

324

fecciosas, las enfermedades nefrológicas, las enfermedades degenerativas crónicas y agudas, y las infecciones virales.

14. El uso de los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7 en la
5 preparación de medicamentos.

15. El uso de los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7 en la preparación de medicamentos para tratar el cáncer, las enfermedades autoinmunes, la alopecia inducida por quimioterapia y la mucositis, las enfermedades cardiovasculares, las
10 enfermedades infecciosas, las enfermedades nefrológicas, las enfermedades degenerativas crónicas y agudas, y las infecciones virales.

16. Compuestos de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7 o medicamentos de acuerdo con una de las
15 reivindicaciones 12 ó 13 con sustancias de formulación y vehículos apropiados.

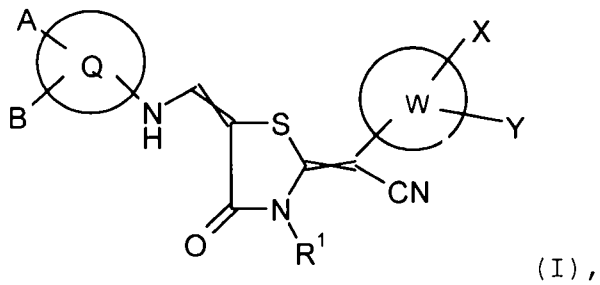
17. El uso de los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7 y de
20 los medicamentos de acuerdo con una de las reivindicaciones 12 o 13 como inhibidores de las quinasas Polo Like (Plk).

18. El uso de los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, bajo la forma de un preparado farmacéutico para la aplicación en-
25 teral, parenteral y oral.

225

RESUMEN:

La invención se relaciona con tiazolidinonas de la fórmula general (I)



5 su preparación y su uso como inhibidores de la quinasa Polo Like (Plk), para el tratamiento de distintas enfermedades.

326

- (12) **Publicación de la solicitud internacional bajo PCT**
 - (19) **Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional**
 - (43) **Fecha de publicación internacional : 10 de agosto de 2006
(10.08.2006)**
 - (10) **Número de publicación internacional: WO 2006/082107 A1**
-

(51) **Clasificación internacional de patentes:**

C07D 277/14 (2006.01)	A61K 31/435 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)	A61K 31/41 (2006.01)
C07D 417/06 (2006.01)	A61P 35/00 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)	

- (21) **Número de solicitud internacional:** PCT/EP2006/001037
- (22) **Fecha de presentación internacional:** 2 de febrero de 2006
(02.02.2006)
- (25) **Idioma de la presentación:** alemán
- (26) **Idioma de la publicación:** alemán
- (30) **Antecedentes de prioridad:**
10 2005 005 395.5 del 3 de febrero de 2005 (03.02.2005) DE
60/651,232 del 10 de febrero de 2005 (10.02.2005) US
- (71) **Solicitante (para todos los estados designados con excepción de US): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, 13353 Berlin (DE).**
- (72) **Inventores; y**
- (75) **Inventor/Solicitante (solamente para US): SCHULZE, Volker [DE/DE]; Ernststrasse 97, 13509 Berlin (DE). EIS, Knut [DE/DE]; Walldürner Weg 13, 13587 Berlin (DE). WORTMANN, Lars [DE/DE]; Rockenhauser Strasse 11, 13583 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]; Wildganssteig 97, 13503 Berlin (DE). EBERSPAECHER, Uwe [DE/DE]; Zerndorfer Weg 59, 13465 Berlin (DE). ARNAIZ, Damian O. [US/US]; 5237 Amend Road, El Sobrante, California 94803 (US).**
- (81) **Estados designados** (en la medida en que no se indique lo contrario, para cada tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, 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) Estados designados (en la medida en que no se indique lo contrario, para cada tipo de protección regional disponible): Patente ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

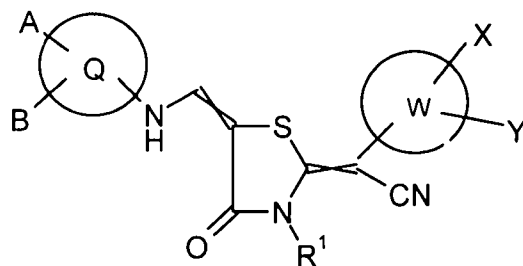
Publicado:

- con el informe de búsqueda internacional

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

(54) Título: Tiazolidinonas como inhibidoras de las poloquinasas (Plk) como medicamento

(57) Resumen



La invención se relaciona con tiazolidinonas de la fórmula general (I), su preparación y su uso como inhibidores de la quinasa Polo Like (Plk), para el tratamiento de distintas enfermedades.

329

WO 2006 / 082107

PCT/EP2006/001037

Tiazolidinonas como inhibidoras de las poloquinasas (Plk)

La invención se relaciona con tiazolidinonas, con su
5 preparación y su uso como inhibidores de las poloquinasas
(Plk) (*Polo Like Kinase*) 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
10 pérdida de proteínas de control como RB, p16, p21, p53 etcé-
tera, así como a la activación de los denominados acelerado-
res del proceso del ciclo celular, las quinasas dependientes
de ciclina (Cdk). En farmacia, las Cdk son proteína antitu-
morales reconocidas. Además de las Cdk, se han descrito nue-
15 vas 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 coor-
dinación con otros procesos durante la mitosis y citocinesis
(conformación del aparato en espiral, separación de cromoso-
20 mas). De allí que esta clase de proteínas constituye un pun-
to de partida interesante para la intervención terapéutica
de enfermedades proliferativas, tales como el cáncer (Des-
combes & Nigg, *Embo J.* 17; 1328ff, 1998; Glover et al. *Genes*
Dev 12, 3777ff, 1998).

25 Se encontró una proporción elevada de la expresión de

239

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
5 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
10 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).

20 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).

25 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).

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).

10 En mamíferos, se han descrito hasta ahora, además de las Plk-1, tres otras polo-quinastas 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 in-
15 ducida 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).

20 La inhibición de Plk-1 y de las otras quinastas 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
25 Plk de la familia polo es de entre 40 y 60%, de modo que se

231

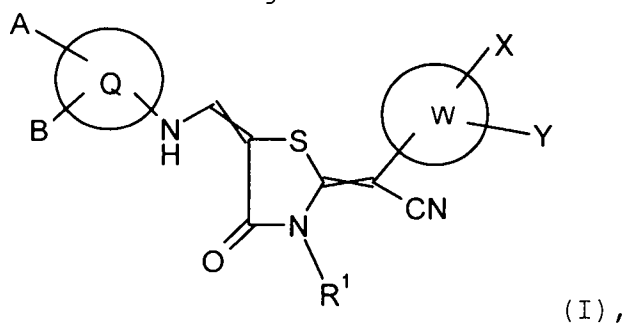
presenta parcialmente una interacción de inhibidores de una quinasa con una o varias otras quinasas de esta familia. Sin embargo, según la estructura del inhibidor, el efecto también puede ser selectivo o afectar preferentemente sólo una quinasa de la familia polo.

En la solicitud internacional WOO₃/093249 se revelan compuestos de tiazolidinona que inhiben quinasas de la familia polo.

Sin embargo las propiedades de los compuestos del estado de la técnica siguen siendo perfectibles.

Por lo tanto, el objeto de la presente invención 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/o la proliferación celular y/o ofrecer compuestos alternativos que inhiben las quinasas, especialmente las polo-quinasas y/o la proliferación celular.

Sorprendentemente, se ha descubierto que los compuestos de la fórmula general I



20

donde

332

Q representa arilo o heteroarilo,

A y B, independientemente uno de otro, representan hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino o nitro,

o representan C₁-C₆-alquilo o C₁-C₆-alcoxilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno, hidroxilo o C₂-C₉ heterocicloalquilo iguales o diferentes, o con los grupos -NR³R⁴ o -CO(NR³)-M, donde el heterocicloalquilo en el anillo contiene al menos un átomo, igual o diferente, del siguiente grupo: nitrógeno, oxígeno o azufre, y opcionalmente puede estar interrumpido por uno o más grupos -(CO)- o -SO₂- en el anillo, y opcionalmente puede contener uno o más enlaces dobles en el anillo, y el anillo mismo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos ciano o halógeno iguales o diferentes, o con uno o más grupos C₁-C₆-alquilo, C₃-C₆-cicloalquilo o C₁-C₆-hidroxialquilo iguales o diferentes sustituidos con halógeno, o con los grupos -COR² o -NR³R⁴,

o representan -NR³R⁴, -NR³(CO)-L, -NR³(CO)-NR³-L, -COR², -CO(NR³)-M, -NR³(CS)NR³R⁴, -NR³SO₂-L, -SO₂-NR³R⁴ o -SO₂(NR³)-M,

L representa C₁-C₆-alquilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, C₁-C₆-hidroxialcoxilo, C₁-C₆-alcoxialcoxilo o C₂-C₆-heterocicloalquilo iguales o diferentes, o con el grupo -NR³R⁴, donde el heterocicloalquilo en el anillo contiene al menos un átomo,

333

igual o diferente, del siguiente grupo: nitrógeno, oxígeno o 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 mismo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos ciano o halógeno iguales o diferentes, o con uno o más grupos C_1-C_6 -alquilo, C_3-C_6 -cicloalquilo o C_1-C_6 -hidroxialquilo iguales o diferentes sustituidos con halógeno, o con los grupos $-COR^2$ o $-NR^3R^4$,

10 M representa C_1-C_6 -alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos $-NR^3R^4$ o C_2-C_6 -heterocicloalquilo iguales o diferentes, donde el heterocicloalquilo en el anillo contiene al menos un átomo, igual o diferente, del siguiente grupo: nitrógeno, oxígeno o 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 mismo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos ciano o halógeno iguales o diferentes, o con uno o más grupos C_1-C_6 -alquilo, C_3-C_6 -cicloalquilo o C_1-C_6 -hidroxialquilo iguales o diferentes sustituidos con halógeno, o con los grupos $-COR^2$ o $-NR^3R^4$,

W representa heteroarilo o C_2-C_9 -heterocicloalquilo, donde el heterocicloalquilo en el anillo contiene al menos un átomo, igual o diferente, del siguiente grupo: nitrógeno, oxígeno o 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,

X e Y, independientemente uno de otro, representan
5 hidrógeno o C_1-C_6 -alquilo o arilo sustituido opcionalmente con uno o más grupos halógeno, hidroxilo, C_1-C_6 -alcoxilo, C_1-C_6 -alquiltiol o arilo iguales o diferentes, o representan los grupos $-COOR^5$ o $-CONR^3R^4$,

o X e Y, junto con átomos iguales o átomos adyacentes
10 de W, forman un anillo de C_3-C_6 -cicloalquilo o un anillo de C_2-C_6 -heterociclo, donde el heterocicloalquilo en el anillo contiene al menos un átomo, igual o diferente, del siguiente grupo: nitrógeno, oxígeno o azufre, y opcionalmente puede estar interrumpido por uno o más grupos $-(CO)-$ o $-SO_2-$ en el
15 anillo, y opcionalmente puede contener uno o más enlaces dobles en el anillo, y el anillo mismo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos C_1-C_6 -alquilo, C_3-C_6 -cicloalquilo o C_1-C_6 -hidroxialquilo iguales o diferentes, o con el grupo $-NR^3R^4$,

20 R^1 representa C_1-C_4 -alquilo, C_3 -cicloalquilo, alilo o propargilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos ciano o halógeno iguales o diferentes,

R^2 representa hidroxilo, C_1-C_6 -alquilo, C_1-C_6 -alcoxilo o el grupo $-NR^3R^4$,

25 R^3 y R^4 , independientemente uno de otro, representan

336

hidrógeno, o representan C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alcoxilo, -CO-C₁-C₆-alquilo o arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno, hidroxilo, C₂-C₆-heterocicloalquilo o C₁-C₆-hidroxialcoxilo iguales o diferentes, o con el grupo -NR³R⁴,
5 donde el heterocicloalquilo en el anillo contiene al menos un átomo, igual o diferente, del siguiente grupo: nitrógeno, oxígeno o azufre, y opcionalmente puede estar interrumpido por uno o más grupos -(CO)- o -SO₂- en el anillo, y opcionalmente puede contener uno o más enlaces dobles en el anillo, y donde el anillo de C₂-C₆-heterocicloalquilo mismo
10 puede estar sustituido opcionalmente con uno o más grupos ciano, halógeno, C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-hidroxialquilo, C₁-C₆-alcoxilo, C₃-C₆-cicloalquilo iguales o diferentes, o con los grupos -NR³R⁴ o -CO-NR³R⁴,
15 o R³ y R⁴ forman juntos un anillo de C₂-C₆-heterocicloalquilo, donde el heterocicloalquilo en el anillo contiene al menos un átomo, igual o diferente, del siguiente grupo: nitrógeno, oxígeno o azufre, y opcionalmente puede estar interrumpido por uno o más grupos -(CO)- o -SO₂- en el
20 anillo, y opcionalmente puede contener uno o más enlaces dobles en el anillo, y el anillo de heterocicloalquilo mismo puede estar sustituido opcionalmente con uno o más grupos halógeno, C₁-C₆-alquilo, C₃-C₆-cicloalquilo, C₁-C₆-hidroxialquilo, C₁-C₆-alcoxialquilo, ciano o hidroxilo iguales
25 les o diferentes, o con el grupo -NR³R⁴, y

337

R⁵ representa C₁-C₆-alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno, hidroxilo, C₂-C₆-heterocicloalquilo, C₁-C₆-hidroxialcoxilo iguales o diferentes, o con el grupo -NR³R⁴, donde el heterocicloalquilo en el anillo contiene al menos un átomo, igual o diferente, del siguiente grupo: nitrógeno, oxígeno o azufre, y opcionalmente puede estar interrumpido por uno o más grupos -(CO)- o -SO₂- en el anillo, y opcionalmente puede contener uno o más enlaces dobles en el anillo, y el anillo de heterocicloalquilo mismo puede estar sustituido opcionalmente con uno o más grupos C₁-C₆-alquilo, C₃-C₆-cicloalquilo, C₁-C₆-hidroxialquilo, C₁-C₆-alcoxialquilo, ciano o hidroxilo iguales o diferentes, o con el grupo -NR³R⁴, y los solvatos, los hidratos, los estereoisómeros, los enantiómeros y las sales de éstos, cumplen los objetivos.

Los compuestos de la fórmula I de la invención inhiben sustancialmente las polo-quinazinas, 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, como las enfermedades provocadas por parásitos unicelulares como tripanosoma, toxoplasmosis o plasmodio o por hongos, enfermedades nefrológicas como p.ej. glomerulo-

330

nefritis, 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.

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, terbutilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo y decilo.

Los grupos alquilo de los sustituyentes A , B, L, M, X, Y, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ de la fórmula general (I) tienen los significados indicados en el párrafo anterior. Para los sustituyentes A , B, M, R², R³, R⁴, R⁵ se prefieren los radicales C₁-C₆-alquilo y con particular preferencia los radicales C₁-C₃-alquilo. Un grupo alquilo particularmente preferido para M es propilo. Metilo y etilo son grupos alquilo muy particularmente preferidos para R³ y R⁴. Un grupo alquilo muy especialmente preferido para R⁵ es metilo. Para los sustituyentes L, X e Y se prefieren radicales C₁-C₆-alquilo y muy preferentemente radicales C₁-C₄-alquilo. Para el sustituyente R¹ se prefiere un grupo C₁-C₄-alquilo y con particular preferencia, un grupo etilo.

339

Se entiende por alcoxi en cada caso, un radical alcoxilo de cadena lineal o ramificada, como por ejemplo metiloxilo, etiloxilo, propiloxilo, isopropiloxilo, butiloxilo, isobutiloxilo, sec-butiloxilo, pentiloxilo, isopentiloxilo, hexiloxilo, heptiloxilo, octiloxilo, noniloxilo o deciloxilo.

Los grupos alcoxi de los sustituyentes de la fórmula general (I) tienen el significado indicado en el párrafo anterior. Se prefieren grupos C₁-C₆-alcoxi y muy preferentemente grupos C₁-C₃-alcoxi. Los grupos alcoxi preferidos de los sustituyentes de la fórmula general (I) son grupos C₁-C₃-alcoxi-C₁-C₃-alcoxi. Particularmente preferido es un grupo C₁-alcoxi-C₂-alcoxi.

Los sustituyentes alqueniilo son, en cada caso, de cadena lineal o ramificada, p.ej., los siguientes radicales: vinilo, propen-1-ilo, propen-2-ilo, but-1-en-1-ilo, but-1-en-2-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-2-ilo, 2-metil-prop-2-en-1-ilo, 2-metil-prop-1-en-1-ilo, but-1-en-3-ilo, but-3-en-1-ilo, alilo.

Por alquinilo se entiende en cada caso, un radical alquinilo de cadena lineal o ramificada que contiene 2 - 6, preferentemente 2 - 4 átomos de carbono. Mencionaremos los siguientes radicales: acetilenilo, propin-1-ilo, propin-3-ilo (propargilo), but-1-in-1-ilo, but-1-in-4-ilo, but-2-in-1-ilo, but-1-in-3-ilo, 3-metil-but-1-in-3-ilo, etc.

C₂₋₉-heterocicloalquilo representa un anillo alquilo que comprende 2 - 9 átomos de carbono donde el anillo heteroci-

240

cloalquilo contiene además 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, igual o diferente. Sin embargo solamente se trata de aquellas combinaciones que son convenientes a criterio del técnico, especialmente en cuanto a la tensión en el anillo.

Entre los ejemplos de heterocicloalquilo mencionaremos: oxiranilo, oxetanilo, dioxolanilo, ditianilo, dioxanilo, aziridinilo, acetidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirranilo, tetrahidrooxazolilo, tetrahidrotiazolilo, tetrahidroisoquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, decahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, octahidroquinolinilo, tetrahidroimidazolonilo, pirazolidinilo, pirrolidinilo, piperidonoilo, piperidinilo, piperidonilo, piperazinilo, piperazinonilo, N-metilpirrolidinilo, 2-hidroximetilpirrolidinilo, 3-hidroxipirrolidinilo, N-metilpiperazinilo, N-bencilpiperazinilo, 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, pídrido-

341

nilo, etc. o anillos de los anteriores que son benzocondensados, como p.ej. benzopirrolidinilo, benzomorfolinilo, etc.

Los sustituyentes A, B y W de la fórmula general (I) tienen como heterocicloalquilos preferidos aquellos que poseen 5, 6 o 10 átomos en el anillo. Los heterocicloalquilos del sustituyente W tienen además preferentemente 5 o 6 átomos en el anillo y muy preferentemente, 5 átomos en el anillo. Los heterocicloalquilos con 5, 6 o 10 átomos en el anillo contienen 1 a 4 átomos de nitrógeno y/o 1 a 2 átomos de oxígeno y/o 1 a 2 átomos de azufre, que pueden aparecer en el sistema de anillo en todas las subcombinaciones, siempre que no superen la cantidad fijada para el respectivo heteroátomo y el número máximo de cuatro heteroátomos en la suma. Los heterocicloalquilos particularmente preferidos para los sustituyentes A y B de la fórmula general (I) son pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, tetrahydroisoquinolina y/o decahydroisoquinolina. Con particular preferencia el heterocicloalquilo de los sustituyentes A y B de la fórmula general (I) son pirrolidina y/o decahydroisoquinolina. Los heterocicloalquilos particularmente preferidos para el sustituyente W de la fórmula general (I) son oxazoles hidrogenados y especialmente 4,5-dihidrooxazol,

Los heterocicloalquilos preferidos para los sustituyentes L, M, X, Y, R³, R⁴ y R⁵ de la fórmula general (I) son aquellos que poseen un anillo heterocicloalquilo que com-

392

prende 2 - 6 átomos de carbono. Los heterocicloalquilos que también son preferidos para L, M, X, Y, R³, R⁴ y R⁵ son aquellos que contienen 5 o 6 átomos en el anillo y 1 a 4 átomos de nitrógeno y/o 1 a 2 átomos de oxígeno y/o 1 a 2 átomos de azufre, que pueden aparecer en el sistema de anillo en todas sus subcombinaciones siempre que no superen la cantidad fijada para el respectivo heteroátomo y no superen la cantidad máxima de cuatro heteroátomos en la suma. Los heterocicloalquilos particularmente preferidos para los sustituyentes L y M de la fórmula general (I) son pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina y/o decahidroisoquinolina. Muy preferentemente, el heterocicloalquilo de L de la fórmula general (I) representa piperidina y/o morfolina. Con muy particular preferencia, el heterocicloalquilo de M de la fórmula general (I) representa pirrolidina.

Los sustituyentes en el anillo heterocicloalquilo pueden ser, por ejemplo:

ciano, halógeno, hidroxilo, C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-alcoxialquilo, C₁-C₆-hidroxialquilo, C₃-C₆-cicloalquilo, ari-
lo o C₁-C₆-alquilo sustituido opcionalmente con uno más halógeno, hidroxilo o C₁-C₆-alquiltío, iguales o diferentes o un sustituyente del grupo formado por -(CO)-C₁-C₆-alquilo, -(CO)-O-C₁-C₆-alquilo, -(SO₂)-C₁-C₆-alquilo, -(SO₂)-fenilo, -NH₂, -N(C₁-C₆-alquilo)₂, -NH(C₁-C₆-alquilo) etc.

Se entiende por cicloalquilo, anillos alquilo monocíclico

24/3

cos 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.

5 En los sustituyentes X e Y de la fórmula general (I) cicloalquilo es representado preferentemente por ciclopentilo o ciclohexilo. El sustituyente R^1 de la fórmula general (I) ciclopropilo es representado preferentemente por cicloalquilo.

10 Por halógeno se entiende en cada caso flúor, cloro, bromo o yodo. Se prefiere flúor y cloro.

El radical heteroarilo comprende un sistema de anillo monovalente, aromático con preferentemente 5 - 10 átomos en el anillo y con particular preferencia 5 a 6 átomos en el
15 anillo y puede contener al menos un heteroátomo diferente de carbono, como oxígeno, nitrógeno o azufre. El radical heteroarilo puede ser mono-, bi- o tricíclico y puede ser adicionalmente benzocondensado en cada caso. Sin embargo se trata solamente de aquellas combinaciones que a juicio del
20 técnico son convenientes, especialmente en cuanto a la tensión en el anillo.

Mencionaremos como ejemplos:

tienilo, furanilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo,
25 triazolilo, tiadiazolilo, etc. y benzoderivados de los mis-

344

mos 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, indolizini-
5 lo, indolilo, indolinilo, isoindolilo, indazolilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, purinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, xantenilo, tetralinilo etc.

Son radicales heteroarilo preferidos: tienilo, furanilo, oxazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiazolilo, tiofenilo, imidazolilo, indolilo, indazolilo, piridinilo, pirimidinilo, triazinilo, quinolinilo, pirrolilo, isoquinolinilo y
15 benzoderivados de los mismos.

Para el sustituyente Q de la fórmula general (I), un radical heteroarilo particularmente preferido es un piridilo, quinolinilo, benzimidazolilo, indolilo, indazolilo, tiazolilo, imidazolilo o pirimidinilo. Más preferentemente el radical heteroarilo del sustituyente Q de la fórmula general (I)
20 es piridilo, indolilo o pirimidinilo y más preferentemente piridilo. Un radical heteroarilo particularmente preferido para el sustituyente W de la fórmula general (I) es un oxazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiazolilo, piridinilo, tienilo, benzo[b]tiofenilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo
25

345

o un pirrolilo.

El radical arilo comprende en cada caso, 3-12 átomos de carbono y puede ser, en cada caso, benzocondensado.

Mencionaremos por ejemplo: ciclopropenilo, ciclopentadienilo, fenilo, tropilo, ciclooctadienilo, indenilo, naftilo, azuleno, bifenilo, fluorenilo, antracenilo, tetralinilo, etc. Un radical arilo preferido de esta invención es un radical fenilo con 6 átomos de C y/o un radical naftilo con 10 átomos de C. Particularmente preferido es un radical fenilo.

Tal como se usa en esta solicitud, "C₁₋₆" designa, por ejemplo en relación con la definición de "alquilo-C₁₋₆", un grupo alquilo con un número final de 1 a 6 átomos de carbono, es decir, 1,2,3,4,5 o 6 átomos de carbono. La definición de "C₁₋₆" también se interpreta como que cada área parcial posible, como p. ej. C₁₋₆, C₂₋₆, C₃₋₆, C₄₋₆, C₅₋₆, C₂₋₅, C₃₋₄, C₁₋₂, C₁₋₃, C₁₋₄, C₁₋₅, C₁₋₆, también está contenida.

En forma análoga „C_{1-C₆}“ designa, por ejemplo en relación con la definición de „C_{1-C₆}-alcoxi“ un grupo alcoxi con un número final de 1 a 6 átomos de carbono, es decir 1,2,3,4,5 o 6 átomos de carbono. La definición de „C_{1-C₆}“ se interpreta como que cada área parcial, como por ejemplo C_{1-C₆}, C_{2-C₆}, C_{3-C₆}, C_{4-C₆}, C_{5-C₆}, C_{2-C₅}, C_{3-C₄}, C_{1-C₂}, C_{1-C₃}, C_{1-C₄}, C_{1-C₅}, C_{1-C₆} está contenida en la definición.

Los datos de áreas que aparecen en la solicitud que no

se mencionan explícitamente aquí se definen de manera análoga a las áreas ejemplificativas "C₁₋₆" mencionadas más arriba.

Se entienden 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.

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 confirmativos. 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

347

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.

5 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 isó-
10 meros E o Z; si se encuentra presente un centro quiral, también los racematos y enantiómeros. También comprenden los isómeros de unión doble.

Los compuestos de la invención también pueden estar presentes en forma de solvatos, especialmente hidratos, por lo
15 que los compuestos de la invención contienen solventes polares como elemento estructural de la redícula cristalina, particularmente de agua. La proporción de solvente polar, particularmente agua, puede estar presente en relación estequiométrica y también no-estequiométrica. En el caso de los
20 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
25 bases orgánicas e inorgánicas como p. ej. las sales alcali-

348

nas 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-
5 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,
10 ácido maleico, ácido fumárico, ácido málico, entre otros.

De estos compuestos de la fórmula general (I) se prefieren aquellos en los cuales:

Q representa fenilo, piridilo, naftilo, quinolinilo, benzimidazolilo, indolilo, indazolilo, tiazolilo, imidazolilo o pirimidinilo,
15 rimidinilo,
y sus solvatos, hidratos, estereoisómeros, diastereómeros, enantiómeros y sales.

También se prefieren los compuestos de la fórmula general (I), en la cual

Q20 representa fenilo, piridilo, naftilo, indolilo o pirimidinilo,

M representa un C₁-C₆-alquilo opcionalmente sustituido con uno o más C₂-C₆-heterocicloalquilo iguales o diferentes, donde el heterocicloalquilo contiene en el anillo al menos un
25 átomo, igual o diferente, del siguiente grupo: nitrógeno,

2A9

oxígeno y azufre

R³ y R⁴ independientemente uno del otro, representan hidrógeno o pueden estar sustituido con C₁-C₅-alquilo, C₁-C₆-alcoxi o -CO-C₁-C₆-alquilo opcionalmente
5 sustituido con uno o más grupos halógeno, hidroxil, C₁-C₆-hidroxialcoxi iguales o diferentes,
R⁵ representa C₁-C₆-alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno, hidroxil, C₂-C₆-heterocicloalquilo, C₁-C₆-hidroxialcoxi iguales o diferentes o con
10 el grupo -NR³R⁴, donde el heterocicloalquilo contiene en el anillo al menos un átomo, igual o diferente, del siguiente grupo: nitrógeno, oxígeno y azufre y opcionalmente puede estar interrumpido en el anillo por uno o más grupos -(CO)- o -SO₂- y opcionalmente pueden es-
15 tar contenidas una o varias uniones dobles en el anillo y sus solvatos, hidratos, estereoisómeros, diastereómeros, enantiómeros y sales.

También son preferidos aquellos compuestos de la fórmula general (I), en la cual
Q20 representa fenilo o piridilo,
W representa oxazol, 4,5-dihidrooxazol, oxadiazol, triazol, tiazol, piridina, tiofeno, benzo[b]tiofeno, benzoimidazol, benzotiazol o pirrol,
X e Y independientemente uno del otro, representan hidrógeno
25 o pueden estar sustituidos con C₁-C₆-alquilo o arilo

350

opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno, hidroxí, C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-alquiltío o arilo iguales o diferentes, o representan el grupo -COOR⁵ o -CONR³R⁴ o

5 X e Y junto con átomos iguales o átomos adyacentes de W, forman un anillo ciclopropilo, -ciclobutilo, -ciclopentilo o ciclohexilo,

R¹ representa C₁-C₄-alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno, iguales o diferentes,

10 R⁵ representa C₁-C₆-alquilo opcionalmente sustituido con uno más grupos halógeno, hidroxí, C₁-C₆-hidroxialcoxi iguales o diferentes,

y sus solvatos, hidratos, estereoisómeros, diastereómeros, enantiómeros y sales.

15 También son preferidas aquellas sustancias de la fórmula general (I), en la cual

A y B independientemente uno del otro representan hidrógeno o halógeno o

representan C₁-C₃-alquilo o C₁-C₆-alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidroisoquinolinilo o decahidroisoquinolinilo iguales o diferentes, donde el propio pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidroisoquinolinilo o decahidroisoquinolinilo puede estar sustituido opcionalmente

20

25

251

con uno o más grupos halógeno iguales o diferentes o con C₁-C₆-alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno, iguales o diferentes o con el grupo -COR²

o

5 representa -NR³R⁴, -NR³(CO)-L o -CO(NR³)-M,

L representa C₁-C₆-alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxí, C₁-C₆-alcoxialcoxi, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo o decahidroisoquinolinilo, iguales o diferentes,
10 tes, donde el propio pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo o decahidroisoquinolinilo puede estar sustituido con uno o más grupos halógeno, iguales o diferentes o con C₁-C₆-alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno,
15 iguales o diferentes o con el grupo -COR²,

M representa C₁-C₆-alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos pirrolidinilo iguales o diferentes,

X e Y independientemente uno del otro representan hidrógeno o C₁-C₆-alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno, C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-alquiltío, iguales
20 o diferentes o representan fenilo, o el grupo -COOR⁵ o -CONR³R⁴

o

X e Y junto con átomos iguales o átomos adyacentes de W,
25 forman un anillo de ciclopentilo o ciclohexilo

R² representa C₁-C₆-alquilo,
R³ y R⁴ independientemente uno del otro representan hidró-
geno o C₁-C₆-alquilo y

R⁵ representa C₁-C₆-alquilo
5 y sus solvatos, hidratos, estereoisómeros, diastereómeros,
enantiómeros y sales.

Especialmente preferidos son aquellos compuestos de la
fórmula general (I), en la cual

A y B independientemente uno del otro representan hidró-
10 geno o halógeno o

representan C₁-C₃-alquilo sustituido opcionalmente con uno o
más grupos pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfo-
linilo, tiomorfolinilo, tetrahidroisoquinolinilo o decahi-
droisoquinolinilo, iguales o diferentes, o

15 representan -NR³R⁴, -NR³(CO)-L o -CO(NR³)-M,

L representa C₁-C₆-alquilo sustituido opcionalmente con uno o
más grupos hidroxilo, C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₆-alcoxi, iguales o di-
ferentes,

M representa C₁-C₆-alquilo sustituido con pirrolidinilo,

R²⁰ representa C₁-C₄-alquilo,
y sus solvatos, hidratos, estereoisómeros, distereómeros,
enantiómeros o sales.

Particularmente preferidos son aquellas sustancias de
la fórmula general (I), en las cuales

25 A y B independientemente uno del otro representan hidró-

353

- geno o halógeno o
- representan C₁-C₃-alquilo sustituido opcionalmente con uno o más grupos pirrolidinilo o decahidroisoquinolinilo iguales o diferentes, o
- 5 representan -NR³R⁴, -NR³(CO)-L o -CO(NR³)-M,
- L representa isopropilo, ter-butilo o metilo sustituido opcionalmente con uno o más grupos hidroxilo, C₁-C₆-alcoxialcoxi, iguales o diferentes,
- M representa C₁-C₃-alquilo sustituido con pirrolidinilo,
- 10 X e Y independientemente uno del otro representan hidrógeno o metilo, etilo, isopropilo, propilo, isobutilo, ter-butilo o fenilo sustituido opcionalmente con uno o más grupos halógeno, C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-alquiltio o fenilo iguales o diferentes, o es el grupo -COOR⁵ o -
- 15 CONR³R⁴
- o
- X e Y junto con átomos iguales o átomos adyacentes de W, forman un anillo de ciclopentilo o ciclohexilo
- R¹ representa etilo,
- 20 R³ y R⁴ independientemente uno del otro representan hidrógeno o C₁-C₃-alquilo y
- R⁵ representa metilo,
- y sus solvatos, hidratos, estereoisómeros, diastereómeros, enantiómeros y sales.
- 25 Otro objeto preferido de la invención son compuestos de

354

la fórmula general I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-7, donde R^1 representa C_1 - C_4 -alquilo, o preferentemente etilo.

Otro objeto preferido de la invención son los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-7, donde R^2 representa C_1 - C_6 -alquilo.

Otro objeto preferido de la invención son compuestos de la fórmula general I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-7, donde R^3 y R^4 representan, independientemente uno del otro, hidrógeno o C_1 - C_6 -alquilo, o preferentemente hidrógeno o C_1 - C_3 -alquilo.

Otro objeto preferido de la invención son compuestos de la fórmula general I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-7, donde R^5 representa C_1 - C_6 -alquilo, preferentemente C_1 - C_3 -alquilo y más preferentemente metilo.

Otro objeto preferido de la invención son compuestos de la fórmula general I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-7, donde X e Y, independientemente uno del otro, representan hidrógeno u opcionalmente C_1 - C_6 -alquilo o fenilo sustituido con uno o más grupos halógeno, C_1 - C_6 -alcoxi, C_1 - C_6 -alquiltío o fenilo, iguales o diferentes o representa el grupo $-COOR^5$ o $-CONR^3R^4$ o X e Y forman juntos desde W, a partir del mismo átomo o de los átomos vecinos, un anillo ciclopentilo o ciclohexilo.

Otro objeto preferido de la invención son compuestos de

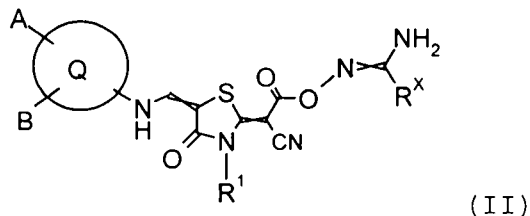
255

la fórmula general I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-7, donde M representa C₁-C₆-alquilo sustituido opcionalmente con uno o más grupos pirrolidinilo iguales o diferentes, aunque representa preferentemente C₁-C₃-alquilo
 5 sustituido con pirrolidinilo.

Otro objeto preferido de la invención son compuestos de la fórmula general I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-7, donde Q representa fenilo, piridilo, naftilo, indolilo o pirimidinilo. Muy preferentemente, Q representa
 10 fenilo o piridilo.

Otro objeto preferido de la invención son compuestos de la fórmula general I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-7, donde W representa oxazol, 4,5-dihidrooxazol, oxadiazol, triazol, tiazol, piridina, tiofeno, benzo[b]tiofeno, benzoimidazol, benzotiazol o pirrol.
 15

Otro objeto de la presente invención comprende productos intermediarios de la fórmula general (II)



en la cual A, B, Q y R¹ tienen los significados indicados para la fórmula general (I), de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, y
 20

R^x representa C₁-C₃-alquilo, y sus solvatos, hidratos, este-

356

reoisómeros, diastereómeros, enantiómeros y sales para obtener compuestos de la fórmula general (I).

Otro objeto preferido de la presente invención comprende productos intermediarios de la fórmula general (II), en la cual Q representa fenilo

A y B independientemente uno del otro, representan hidrógeno o representan el grupo -NH(CO)- C₁-C₆-alquilo o -NH(CO)- C₁-C₆-alcoxialcoxi,

R¹ representa etilo y

10 R^x representa metilo.

Un objeto particularmente preferido de la presente invención son productos intermediarios de la fórmula general (II) que tienen las siguientes fórmulas:

3-{[2-[1-ciano-1-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilcarbamoil)-met-
15 (E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-ilidenmetil]-amino}-N-(3-pirrolidin-1-il-propil)-benzamidas,
3-{[2-[1-ciano-1-((S)-1-hidroximetil-propilcarbamoil)-met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-ilidenmetil]-amino}-N-(3-pirrolidin-1-il-propil)-benzamidas,
20 2-ciano-2-[5-[1-[3-(2,2-dimetil-propionilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-((1S,2S)-2-hidroxi-ciclopentil)-acetamidas,
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-propil)-acetamidas,
25

357

2-ciano-2-[5-[1-[3-(2,2-dimetil-propionilamino)-fenilamino]-
 met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-
 iliden]-N-((1S,2S)-2-hidroxi-ciclohexil)-acetamidas,
 2-ciano-2-[5-[1-[3-(2,2-dimetil-propionilamino)-fenilamino]-
 5 met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-ili-
 den]-N-((1R,2S)-2-hidroxi-1-metil-2-fenil-etil)-acetamidas,
 2-ciano-2-[3-etil-5-[1-[3-(2-hidroxi-2-metil-propionil-
 amino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E
 o Z))-iliden]-N-((1S,2S)-2-hidroxi-ciclopentil)-acetamidas,
 10 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-((1S,2S)-2-hidroxi-ciclopentil)-acetamidas,
 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
 15 Z))-iliden]-N-((1S,2S)-2-hidroxi-ciclopentil)-acetamidas,
 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-((1S,2S)-2-hidroxi-ciclopentil)-acetamidas
 y
 20 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-
 ((1S,2S)-2-hidroxi-ciclopentil)-acetamidas.

Otro objeto de la invención comprende el uso de los
 productos intermediarios de la fórmula general (II) para ob-
 25 tener compuestos de la fórmula general (I).

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. 5 agua, gelatina, goma arábiga, azúcar de leche, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, polialquilen-glicol etc. Los preparados farmacéuticos pueden ser en forma sólida, como p.ej. en forma de comprimidos, comprimidos re- 10 cubiertos, 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.

15 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 20 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.

25 Para la aplicación oral son apropiados especialmente los

239

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
5 jugo que en caso necesario puede contener un edulcorante.

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
10 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
15 compuestos de la fórmula general I para la preparación de un medicamento. Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos de la fórmula general I para preparar un medicamento para el tratamiento de cáncer, enfermedades autoinmunes, enfermedades cardiovasculares, alopecia inducida
20 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 enfer-
25 medades cardiovasculares, estenosis, arterioesclerosis y

260

restenosis; por enfermedades infecciosas, enfermedades provocadas por parásitos unicelulares; por enfermedades nefrológicas, glomerulonefritis; por enfermedades neurodegenerativas crónicas, la enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, la enfermedad de Parkinson, demencia inducida por SIDA y la enfermedad de Alzheimer; por enfermedades neurodegenerativas agudas, isquemia cerebral y neurotraumas y por infecciones virales, infecciones citomegálicas, herpes, hepatitis B o C y enfermedades HIV

10 También son objeto de la presente invención, medicamentos para el tratamiento de las enfermedades mencionadas más arriba, que contienen al menos un compuesto de la fórmula general I así como medicamentos con sustancias de formulación y vehículos apropiados.

15 Los compuestos de la fórmula general I de la invención son, entre otros, excelentes inhibidores de las poliquinasas 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
20 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. Las mezclas de isómeros pueden separarse con métodos corrientes tales como cristalización, cromatografía o formación de sales en los isómeros como p. ej.
25

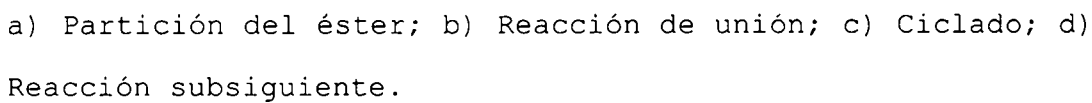
261

enantiómeros, distereómeros o isómeros E/Z 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
5 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.

ESQUEMAS DE SÍNTESIS

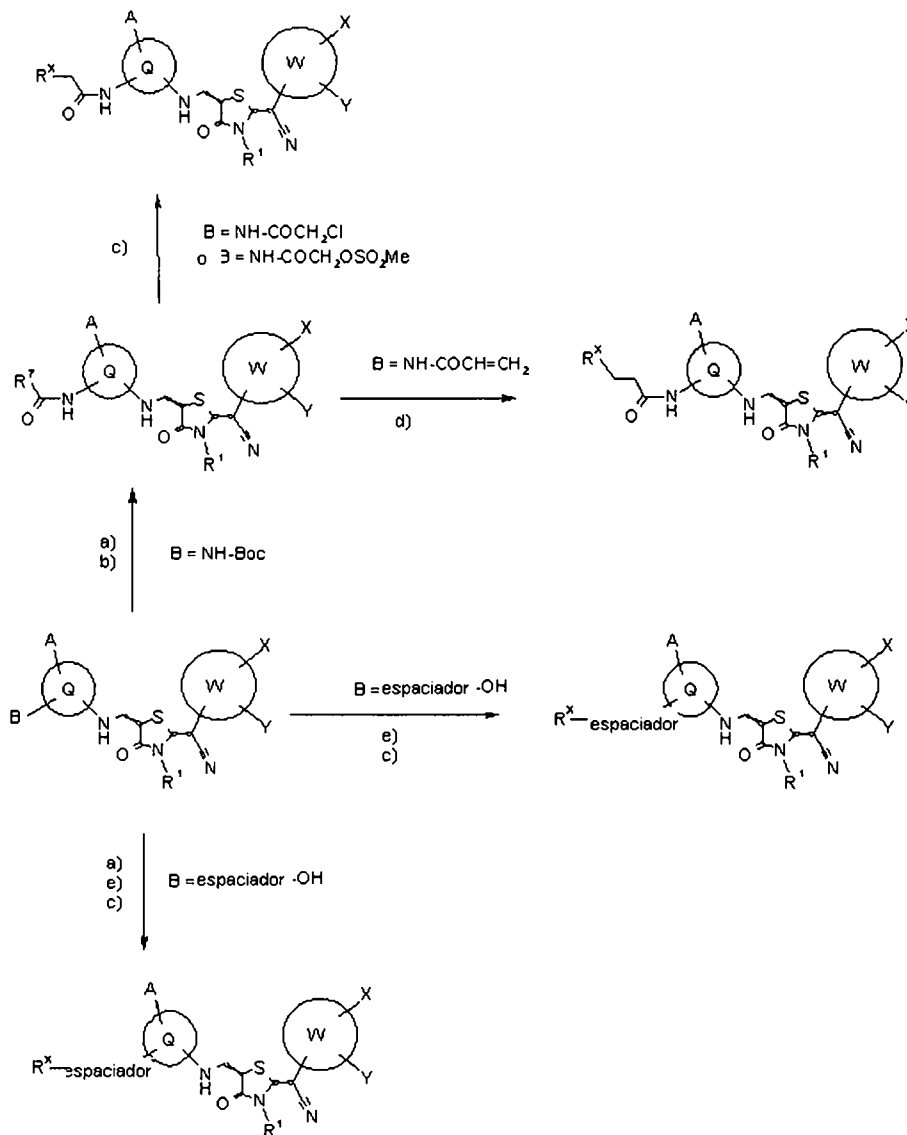
Esquema de síntesis 1:



5 se indican en la fórmula general (I).

$$R^M, R^N, R^P \text{ y } R^R = H \circ X \circ Y$$

Esquema de síntesis 2:



a) Protección; b) Reacción de unión; c) Sustitución; d) 1,4-Adición; e) Transferencia del alcohol al grupo saliente

PG = Grupo protector

5 Espaciador = $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alquilo}$ o $\text{NH-(CO)-C}_1\text{-C}_6\text{-alquilo}$.

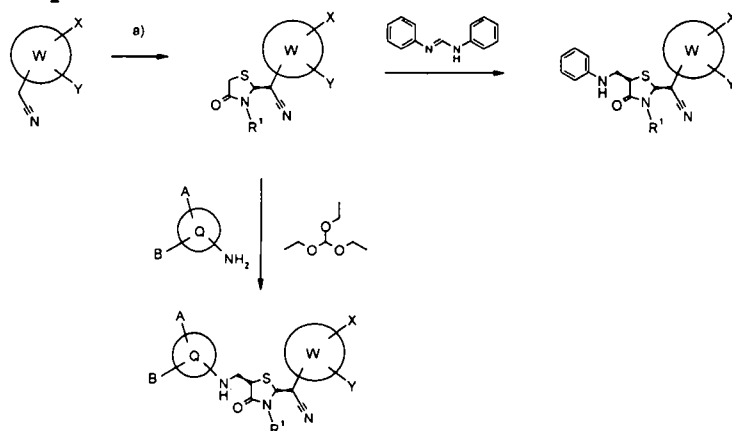
$\text{R}^x = \text{-NR}^3\text{R}^4$ o $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-heterocicloalquilo}$, donde el heterocicloalquilo en el anillo contiene al menos un átomo, igual o diferente, del siguiente grupo: nitrógeno, oxígeno o azufre,

36A

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 mismo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos ciano o halógeno iguales o diferentes, o con uno o más grupos C_1-C_6 -alquilo, C_3-C_6 -cicloalquilo o C_1-C_6 -hidroxialquilo iguales o diferentes sustituidos con halógeno, o con los grupos $-COR^2$ o $-NR^3R^4$.

Donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , A, B, X, Y, Q y W tienen los significados indicados en la fórmula general (I).

Esquema de síntesis 3:

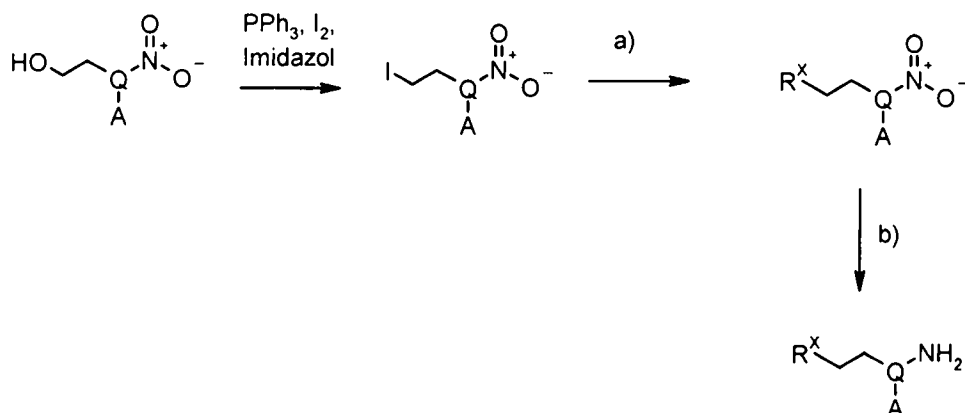


a) Desprotonación y transformación sucesiva con isotiocianato de R^1NCS y cloruro de bromacetilo o cloruro de cloracetilo.

Donde R^1 , A, B, X, Y, Q y W tienen los significados que se indican en la fórmula general (I).

Esquema N° 1 para la síntesis de anilinas:

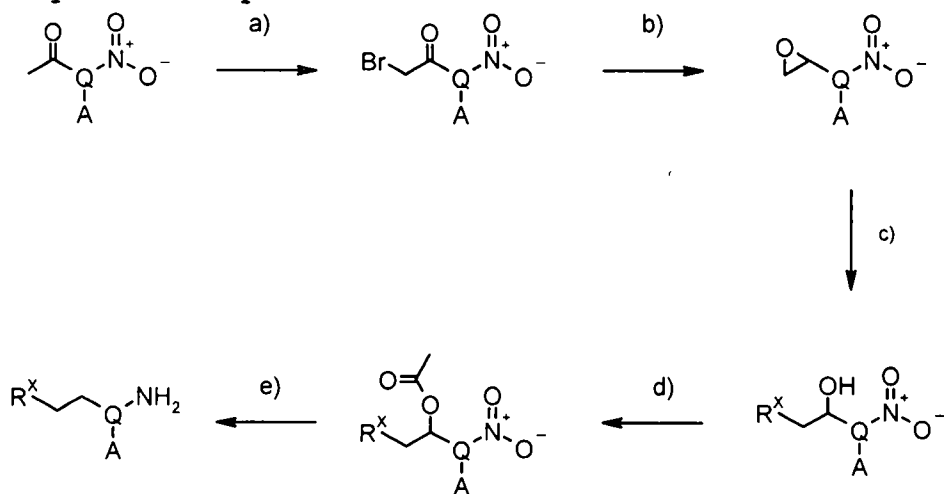
265



a) Sustitución, b) Reducción

Donde A, Q y R^x tienen los significados indicados en el esquema de síntesis.

5 **Esquema N° 2 para la síntesis de anilinas:**

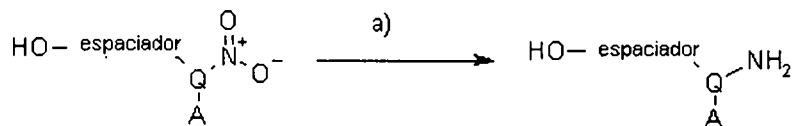


a) Bromación, b) Reducción de la cetona, seguida por ciclado, c) Apertura del epóxido con R^x, d) Acetilación, e) Reducción

10 Donde A, Q y R^x tienen los significados indicados en el esquema de síntesis 2.

Esquema N° 3 para la síntesis de anilinas:

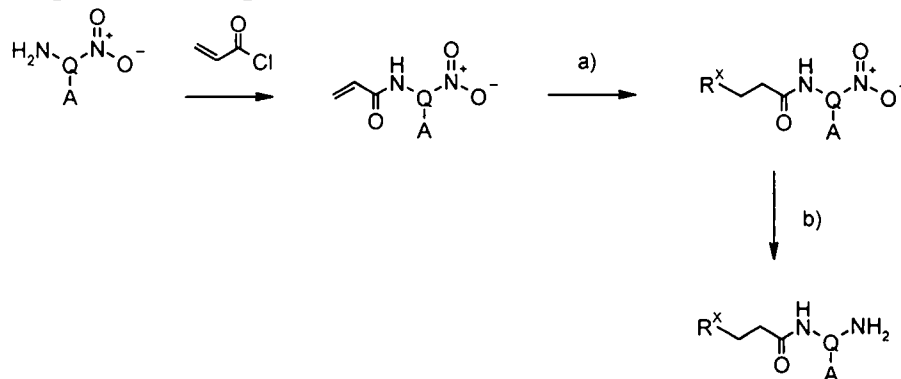
366



a) Reducción

Donde A, Q y Espaciador tienen los significados indicados en el esquema de síntesis 2.

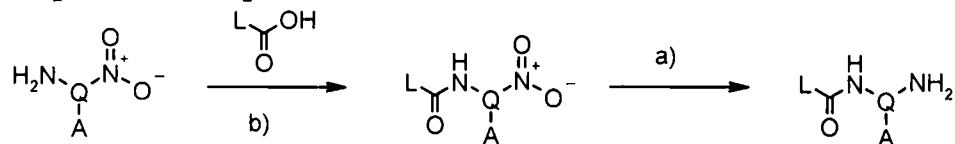
5 **Esquema N° 4 para la síntesis de anilinas:**



a) 1,4-Adición, b) Reducción

Donde A, Q y R^x tienen los significados indicados en el esquema de síntesis 2.

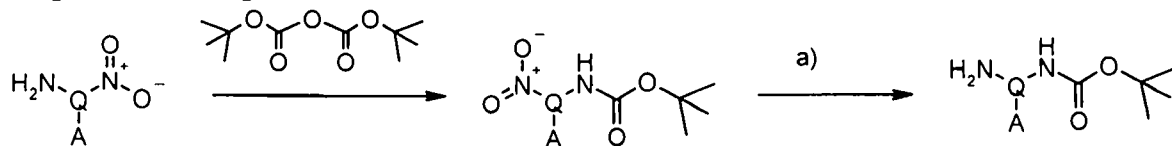
10 **Esquema N° 5 para la síntesis de anilinas:**



a) Reducción; b) Reactivo de unión

Donde A, Q y L tienen los significados indicados en la fórmula general (I).

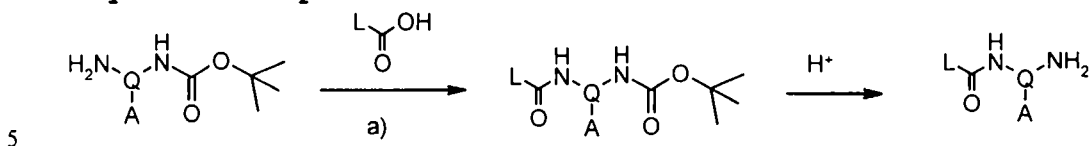
15 **Esquema N° 6 para la síntesis de anilinas:**



267

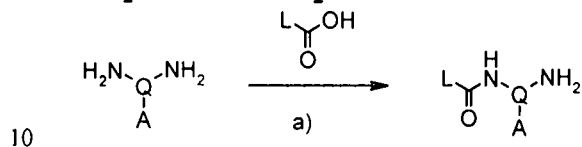
a) Reducción

Donde A y Q tienen los significados indicados en la fórmula general (I).

Esquema N° 7 para la síntesis de anilinas:

a) Reactivo de unión

Donde A, Q y L tienen los significados indicados en la fórmula general (I).

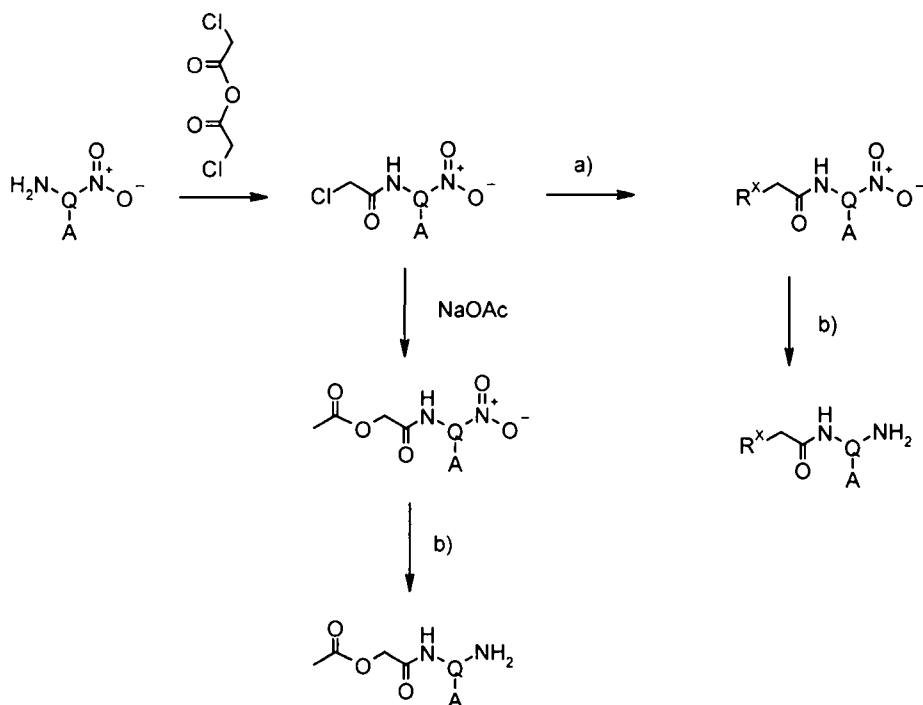
Esquema N° 8 para la síntesis de anilinas:

a) Reactivo de unión

Donde A, Q y L tienen los significados indicados en la fórmula general (I).

Esquema N° 9 para la síntesis de anilinas:

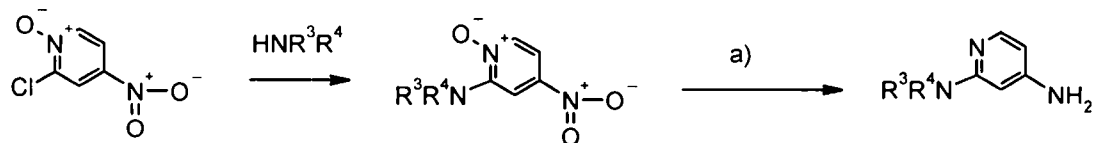
268



a) Sustitución, b) Reducción

Donde A, Q y R^x tienen los significados indicados en el esquema de síntesis 2.

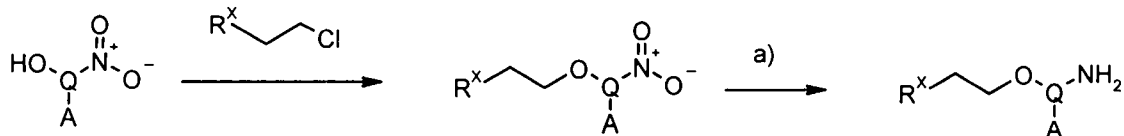
5 **Esquema N° 10 para la síntesis de anilinas:**



a) Reducción

Donde R³ y R⁴ tienen los significados indicados en la fórmula general (I).

10 **Esquema N° 11 para la síntesis de anilinas:**

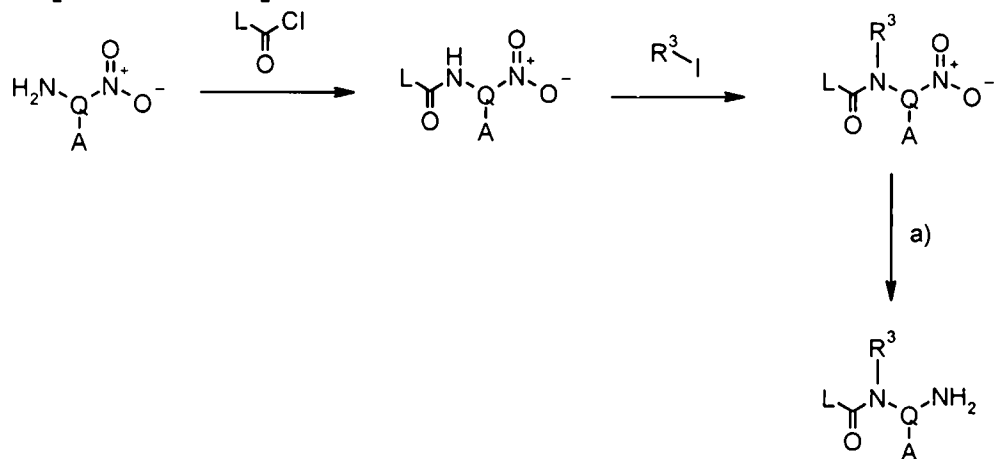


a) Reducción

369

Donde A, Q y R^x tienen los significados indicados en el esquema de síntesis 2.

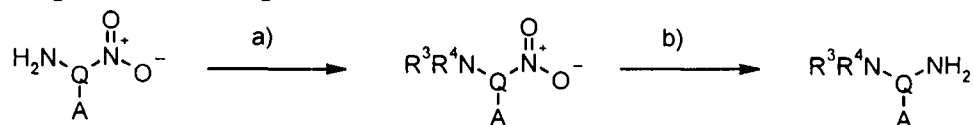
Esquema N° 12 para la síntesis de anilinas:



- 5 a) Reducción

Donde A, Q, R³ y L tienen los significados indicados en el esquema de síntesis 2.

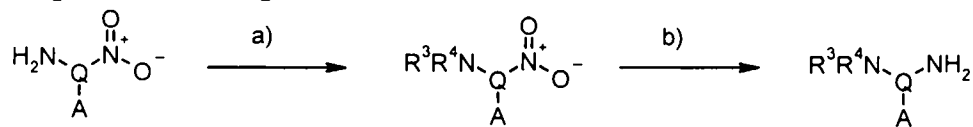
Esquema N° 13 para la síntesis de anilinas:



- 10 a) Aminación reductiva; b) Reducción

Donde A, Q, R³ y R⁴ tienen los significados indicados en el esquema de síntesis 2. Donde R³ o R⁴ = H.

Esquema N° 14 para la síntesis de anilinas:



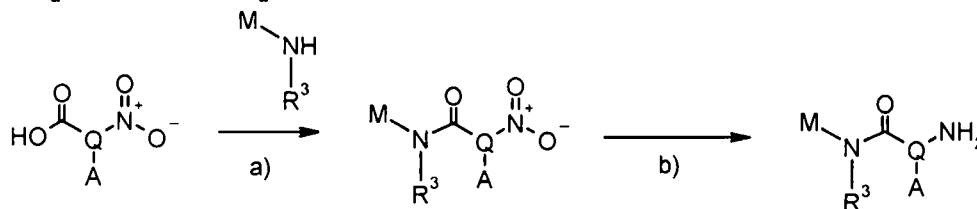
- 15 a) Sustitución; b) Reducción

Donde A, Q, R³ y R⁴ tienen los significados indicados en

370

el esquema de síntesis 2. Donde R^3 o $R^4 = H$.

Esquema N° 15 para la síntesis de anilinas:



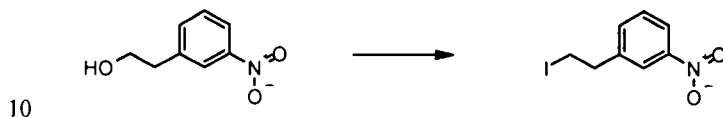
a) Reactivo de unión; b) Reducción

5 Donde A, Q, R^3 y M tienen los significados indicados en la fórmula general (I).

Síntesis de intermediarios

Intermediario INT1

1-(2-iodo-etil)-3-nitro-benceno



Se disuelven 5 g de 3-nitrofeniletanol, 9,4 g de trifenilfosfina y 3,1 g de imidazol en 250 ml de THF, se mezcla en porciones con 9,1 g de iodo y se agita 15 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se combina con una

15 solución de cloruro de amonio y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se lava consecutivamente con solución de sulfato de sodio y agua, y se seca sobre sulfato de sodio. Después de purificar por cromatografía en gel de sílice, se obtienen 7,51 g del compuesto del título.

20 ^1H -NMR (DMSO- d_6): $\delta = 3,31$ (t, 2H); 3,41 (t, 2H); 7,46-7,60 (m, 2H); 8,09 (s, 1H); 8,16 (d, 1H); ppm.

371

Intermediario INT2**1-[2-(3-nitro-fenil)-etil]-pirrolidina**

Se disuelven 1,88 g del compuesto descrito como **Inter-**
5 **mediario INT1**) en 10 ml de dimetilformamida, se mezcla lentamente con 0,85 ml de pirrolidina y se agita 15 horas a temperatura ambiente. Se condensa el solvente al vacío, se toma el residuo con etil éster de ácido acético y se lava tres veces con agua. Se seca la fase orgánica sobre sulfato
10 de sodio. Después de purificar por cromatografía en gel de sílice, se obtienen 350 mg del compuesto del título.

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.

15 Intermediario INT3**3-(2-pirrolidin-1-il-etil)-fenilamina**

Se disuelven 650 mg del compuesto descrito como **Inter-**
mediario INT2) en 250 ml de etanol, y se mezcla con 130 mg de
20 paladio sobre carbón (al 10%). Se agita 15 horas bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente. Después de filtrar sobre tierras diatomáceas y condensar el solvente en un evaporador rotativo, se obtienen 540 mg del compuesto del título.

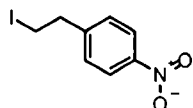
372

tulo.

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.

Intermediario INT4

5 1-(2-iodo-etil)-4-nitro-benceno

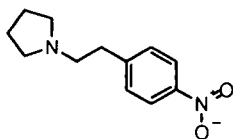


Se disuelven 15 g de 4-nitrofeniletanol, 28,1 g de tri-
fenilfosfina y 9,2 g de imidazol en 500 ml de THF, se mezcla
en porciones con 27,77 g de iodo y se agita 2 horas a tempe-
10 ratura ambiente. La mezcla de reacción se combina con una
solución de cloruro de amonio y se extrae con diclorometano.
La fase orgánica se lava consecutivamente con solución de
sulfato de sodio y agua, y se seca sobre sulfato de sodio.
Después de purificar por cromatografía en gel de sílice, se
15 obtienen 23,22 g del compuesto del título.

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

Intermediario INT5

1-[2-(4-nitro-fenil)-etil]-pirrolidina



20

Se disuelven 8 g del compuesto descrito como **Interme-**
diario INT4), 26,4 g de carbonato de calcio y 3,6 ml de pi-

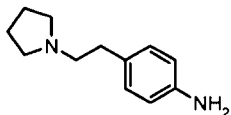
373

rrolidina en 20 ml de dimetilformamida, y se agita 5 horas a temperatura ambiente. Se condensa el solvente al vacío, se toma el residuo con etil éster de ácido acético y se lava tres veces con agua. Se seca la fase orgánica sobre sulfato
5 de sodio. Después de purificar por cromatografía en gel de sílice, se obtienen 5,6 g del compuesto del título.

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

Intermediario INT6

10 4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-fenilamina

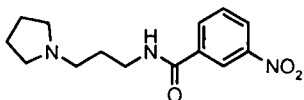


Se disuelven 5,67 g del compuesto descrito como **Inter-**
mediario INT5) en 500 ml de etanol, y se mezcla con 1 g de paladio sobre carbón (al 10%). Se agita 2 horas bajo una at-
15 mósfera de hidrógeno a temperatura ambiente. Después de fil-
trar sobre tierras diatomáceas y condensar el solvente en un evaporador rotativo, se obtienen 4,8 g del compuesto del tí-
tulo.

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

Intermediario INT7

3-nitro-N-(3-pirrolidin-1-il-propil)-benzamida



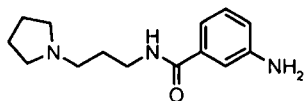
374

Se disuelven 500 mg de ácido 4-nitrobenzoico en 20 ml de dimetilformamida, se mezcla con 370 μ l de trietilamina, 342 mg de N-(3-aminopropil)-pirrolidina y 866 mg de TBTU, y se agita 20 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se combina con una solución semisaturada de bicarbonato de sodio y se extrae con diclormetano. La solución orgánica se lava con solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y, después de purificar por cromatografía en gel de sílice, se obtienen 502 mg del compuesto del título.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): δ = 1,84 (m, 6H), 2,63 (m, 4H), 2,78 (m, 2H), 7,61 (m, 1H), 8,22 (dd, 1H), 8,32 (dd, 1H), 8,53 (m, 1H), 9,41 (s, 1H) ppm.

Intermediario INT8

15 3-amino-N-(3-pirrolidin-1-il-propil)-benzamida



Se disuelve 1 g del compuesto descrito como **Intermediario INT7**) en 50 ml de THF, y se mezcla con 1 g de níquel Raney. Se agita 3 horas bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente. Después de filtrar sobre tierras diatomáceas y condensar el solvente en un evaporador rotativo, se obtienen 810 mg del compuesto del título.

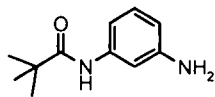
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): δ = 1,79 (m, 6H), 2,57 (m, 4H), 2,69 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,73 (s, 2H), 6,76 (dd, 1H), 7,02 (m,

375

1H), 7,17 (m, 2H), 8,52 (s, 1H) ppm.

Intermediario INT9

N-(3-amino-fenil)-2,2-dimetil-propionamida

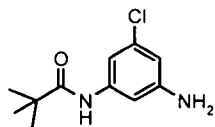


5 Se disuelven 5,0 g de 1,3-diaminobenzol en 50 ml de di-
clormetano, y se mezcla a 0°C con 24 ml de diisopropiletila-
mina y 10,4 ml de anhídrido de ácido piválico. Se agita 2
horas a 0°C y 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de
reacción se combina con una solución semisaturada de birca-
10 bonato de sodio y se extrae con etil éster de ácido acético.
La solución orgánica se lava con solución saturada de cloru-
ro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y,
después de purificar por cromatografía en gel de sílice, se
obtienen 5,7 g del compuesto del título.

15 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.

Intermediario INT10

N-(3-amino-5-cloro-fenil)-2,2-dimetil-propionamida



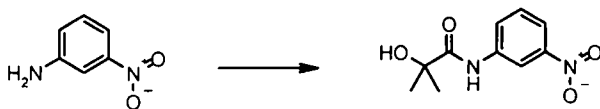
20 Se disuelven 5,0 g de 5-cloro-1,3-diaminobenzol en 50
ml de diclormetano y 5 ml de dimetilformamida, y se mezcla a
0°C con 18,5 ml de diisopropiletilamina y 8,5 ml de anhídri-
do de ácido piválico. Se agita una hora a 0°C y 5 horas a

temperatura ambiente. La mezcla de reacción se combina con una solución semisaturada de bicarbonato de sodio y con una mezcla de etil éster de ácido acético y hexano (1:3). La solución orgánica se lava con solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y, después de purificar por cromatografía en gel de sílice, se obtienen 2,5 g del compuesto del título.

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

10 Intermediario INT11

1-(2-iodo-etil)-3-nitro-benceno

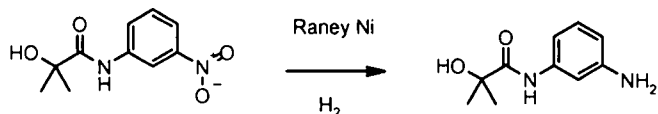


Se mezclan 1,5 g de ácido 2-hidroxi-2-metil-propiónico en 50 ml de dimetilacetamida a -10°C con 1,05 ml de cloruro de tionilo, y se agita 30 minutos a -10°C. Se agrega por goteo una solución de 2 g de 3-nitroanilina en 10 ml de dimetilacetamida a -10°C, y se agita consecutivamente una hora a -10°C, una hora a 0°C y 15 horas a temperatura ambiente. Se condensa el solvente al vacío, se toma el residuo con una mezcla de etil éster de ácido acético y diclormetano (1:3), y se lava dos veces con solución semisaturada de bicarbonato de sodio. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio. Después de purificar por cromatografía en gel de sílice, se obtienen 2,42 g del compuesto del título.

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. 377

Intermediario INT12

N-(3-amino-fenil)-2-hidroxi-2-metil-propionamida



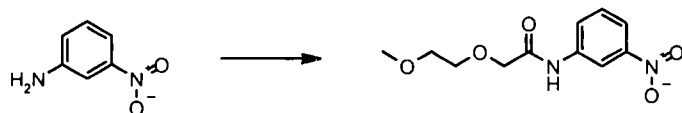
Se disuelven 1,92 g del compuesto descrito como **Intermediario INT11**) en 400 ml de etanol, y se mezcla con 50 mg de níquel Raney. Se agita 18 horas bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente. Después de filtrar sobre

10 tierras diatomáceas y condensar el solvente en un evaporador rotativo, se obtienen 1,9 g del compuesto del título.

1H-NMR (CDCl₃): 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.

15 Intermediario INT13

2-(2-metoxi-etoxi)-N-(3-nitro-fenil)-acetamida



Se disuelven 5 g de ácido (2-metoxietoxi)-acético en 500 ml de tetrahidrofurano. Se agregan 9,7 ml de trietilamina y 5,6 ml de cloroformato de isobutilo a 0°C, y se agita

20 30 minutos a 0°C. Se agregan 5,0 g de 3-nitroanilina y se sigue agitando 15 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se combina con una solución semisaturada de birca-

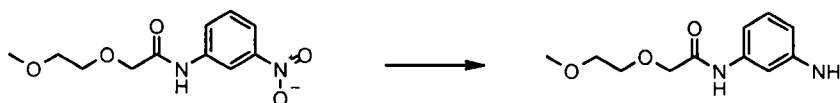
378

bonato de sodio y se extrae con etil éster de 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 en gel de sílice, se
 5 obtienen 7,5 g del compuesto del título.

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.

Intermediario INT14

10 **N-(3-amino-fenil)-2-(2-metoxi-etoxi)-acetamida**

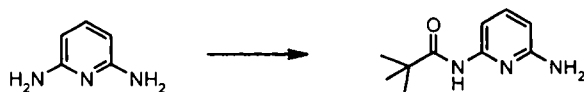


Se disuelven 7,5 g del compuesto descrito como **Intermediario INT13**) en 150 ml de etanol, y se mezcla con 1,3 g de paladio sobre carbón (al 10%). Se agita 15 horas bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente. Después de filtrar sobre tierras diatomáceas y condensar el solvente en un evaporador rotativo, se obtienen 6,5 g del compuesto del título.
 15

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.
 20

Intermediario INT15

N-(6-amino-piridin-2-il)-2,2-dimetil-propionamida

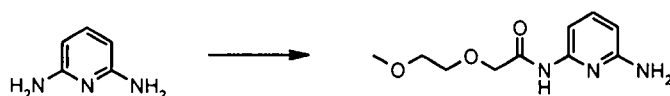


Se disuelven 10 g de 2,6-diaminopiridina en 150 ml de tetrahydrofurano. Se agregan 48 ml de diisopropiletilamina y 20,8 ml de anhídrido de ácido piválico, y se agita 15 horas a temperatura ambiente. Se condensa el solvente en un evaporador rotativo. Después de purificar por cromatografía en gel de sílice, se obtienen 10,6 g del compuesto del título.

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.

10 Intermediario INT16

N-(6-amino-piridin-2-il)-2-(2-metoxi-etoxi)-acetamida



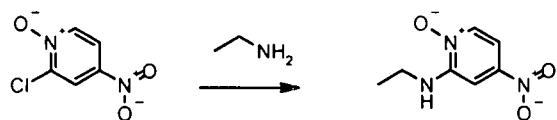
Se disuelven 4,9 ml de ácido (2-metoxietoxi)-acético en 500 ml de tetrahydrofurano. Se agregan 9,7 ml de trietilamina y 5,6 ml de cloroformato de isobutilo a 0°C, y se agita 30 minutos a 0°C. Se agregan 3,96 g de 2,6-diaminopiridina y se sigue agitando 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se combina con una solución semisaturada de bicarbonato de sodio y se extrae con etil éster de 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 en gel de sílice, se obtienen 5,04 g del compuesto del título.

300

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.

Intermediario INT17

5 Etil-(4-nitro-1-oxi-piridin-2-il)-amina

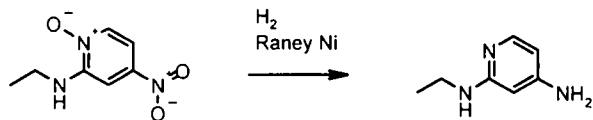


Se disuelven 2,0 g de 1-óxido de 2-cloro-4-nitro-piridina en 20 ml de etanol. Se agregan 11,5 ml de trietilamina y se agita 4 horas a reflujo. Se condensa el solvente en un evaporador rotativo. Después de purificar por cromatografía en gel de sílice, se obtienen 1,5 g del compuesto del título.

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

15 Intermediario INT18

4-amino-2-etilamino-piridina



Se disuelven 800 mg del compuesto descrito como **Intermediario INT17**) en 50 ml de etanol, y se mezcla con 50 mg de níquel Raney. Se hidrata 5 horas bajo una atmósfera de hidrógeno a 3,5 bares a temperatura ambiente. Después de filtrar sobre tierras diatomáceas y condensar el solvente en un evaporador rotativo, se obtienen 610 mg del compuesto del

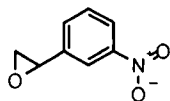
281

título.

$^1\text{H-NMR}$ (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.

5 Intermediario INT19

2-(3-nitro-fenil)-oxirano

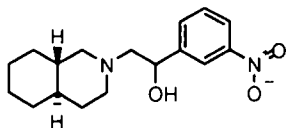


Se disuelven 10 g de 2-bromo-1-(3-nitro-fenil)-etanona en 200 ml de etanol, se mezcla con 1,55 g de borohidruro de sodio y se agita 1 hora a temperatura ambiente. Se agregan 2,1 g de hidróxido de calcio y se sigue agitando 15 horas a temperatura ambiente. Se agregan 1000 ml de etil éster de ácido acético y se lava dos veces, cada una con 300 ml de solución semisaturada de cloruro de amonio, y una vez con 100 ml de agua. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio. Después de purificar por cromatografía en gel de sílice, se obtienen 7,48 g del compuesto del título.

$^1\text{H NMR}$ (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.

20 Intermediario INT20

1-(3-nitro-fenil)-2-(4aR,8aS)-decahidro-isoquinolin-2-il-etanol (Mezcla de diastereómeros)



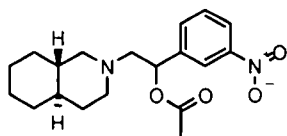
392

Se disuelven 5,0 g del compuesto descrito como **INT19** en 50 ml de tetrahydrofurano, se mezcla con 7,3 g de trans-decahidroisoquinolina, y se agita 20 horas a reflujo. Se destila el solvente en un evaporador rotativo, y después de
5 purificar por cromatografía en gel de sílice, se obtienen 5,75 g del compuesto del título.

^1H 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.

10 **Intermediario INT21**

(4aR,8aS)-1-(3-nitro-fenil)-2-decahidro-isoquinolin-2-il-etil éster de ácido acético



Se disuelven 5,75 g del compuesto descrito como **INT20**
15 en 100 ml de tetrahydrofurano, se mezcla a 0°C con 5,4 ml de trietilamina y 3,6 ml de anhídrido acético, y finalmente se agita 48 horas a temperatura ambiente. Se destila la mitad del solvente en un evaporador rotativo, se agregan 100 ml de solución semisaturada de bicarbonato de sodio y se extrae
20 tres veces, cada una con 150 ml de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio. Después de purificar por cromatografía en gel de sílice, se cristaliza, y finalmente se obtienen 4,07 g del compuesto

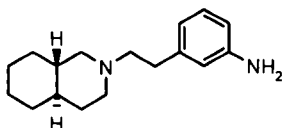
283

del título.

^1H 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,
5 1H); 7,68 (d, 1H); 8,14 (d, 1H); 8,22 (s, 1H) ppm.

Intermediario INT22

3-[(4aR,8aS)-2-(decahidro-isoquinolin-2-il)-etil]-fenilamina



Se disuelven 4,07 g del compuesto descrito como **INT21**)
10 en 400 ml de etil éster de ácido acético y 100 ml de ácido
acético glacial, y se mezcla con 400 mg de paladio sobre
carbón (al 10%). Se hidrata 15 horas bajo hidrógeno a 100
bares a temperatura ambiente. Se agregan otros 1000 mg de
paladio sobre carbón (al 10%) y se hidrata otras 15 horas en
15 hidrógeno a 100 bares a temperatura ambiente. Se destila la
mitad del solvente en un evaporador rotativo, se agrega
aproximadamente 1 l de una solución de hidróxido de sodio 2
N hasta que la solución alcanza un pH de 9,5. La solución se
lava consecutivamente con 300 ml de etil éster de ácido acé-
20 tico y se extrae con 500 ml una mezcla de cloroformo y meta-
nol (10:1). Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua
(100 ml) y solución salina saturada (100 ml), y se secan so-
bre sulfato de sodio. Después de filtrar y condensar el sol-
vente en un evaporador rotativo, se obtienen 2,57 g del com-

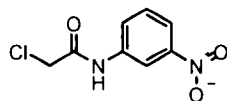
284

puesto del título.

^1H 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);
5 3,37-3,70 (b, 2H); 6,40-6,50 (m, 2H); 6,54 (d, 1H); 7,00 (t,
1H) ppm.

Intermediario INT23

2-cloro-N-(3-nitro-fenil)-acetamida

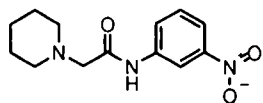


10 Se disuelven 13,8 g de 3-nitroanilina en 500 ml de tetrahydrofurano. Se agregan 30,5 ml de trietilamina y 19,4 g de anhídrido de ácido clorofórmico a 0°C. Se agita 12 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se combina con
una solución semisaturada de bicarbonato de sodio y se extrae
15 con etil éster de 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 en gel de sílice, se obtienen 20,0 g del compuesto del título.

20 ^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 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 INT24

N-(3-nitro-fenil)-2-piperidin-1-il-acetamida

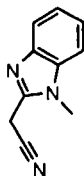


Se disuelven 2,14 g del compuesto descripto como **Inter-**
mediario INT23) en 100 ml de dimetilformamida. Se agregan
 2,0 ml de trietilamina, 248 mg de ioduro de calcio y 1,48 ml
 5 de piperidina. Se agita 4 horas a temperatura ambiente. La
 mezcla de reacción se combina con una solución semisaturada
 de bicarbonato de sodio y se extrae con etil éster de ácido
 acético. La solución orgánica se lava con solución saturada
 de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio, se con-
 10 centra y, después de purificar por cromatografía en gel de
 sílice, se obtienen 1,97 g del compuesto del título.

$^1\text{H-NMR}$ (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.

15 **Intermediario INT25**

(1-metil-1H-benzimidazol-2-il)-acetonitrilo



A una solución de (1H-benzoimidazol-2-il)-acetonitrilo
 (3,13 g, 19,91 mmol) y carbonato de calcio (2,75 g, 19,91
 20 mmol) en 20 ml de dimetilformamida se agrega ioduro de meti-
 lo (1,24 ml, 19,19 mmol). Se agita 24 horas a temperatura
 ambiente y se agrega más carbonato de calcio (2,8 g, 20,27

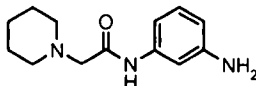
386

mmol) y más ioduro de metilo (1,3 ml, 20,12 mmol). Se sigue agitando 24 horas a temperatura ambiente, se agrega agua y metanol, y se destila el solvente al vacío. El residuo se mezcla con 200 ml de agua y se extrae tres veces en forma consecutiva, cada una con 200 ml de diclorometano. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se concentra y, después de purificar por cromatografía en gel de sílice, se obtienen 502 mg del compuesto del título.

^1H NMR (DMSO- d_6): δ = 3,75 (s, 3H); 4,52 (s, 2H); 7,23 (m, 2H); 7,54 (d, 1H); 7,62 (d, 1H) ppm.

Los siguientes compuestos se preparan con un procedimiento análogo al descripto previamente.

Tabla 1: Intermediarios de anilina

Inter-medio N°	Estructura y nombre	^1H -NMR	Peso mol. / MS (ESI) [M+1] ⁺	Educto / Análogo de síntesis
INT26	 N-(3-amino-fenil)-2-piperidin-1-il-acetamida	(DMSO- d_6): δ = 1,45 (m, 2H); 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);		INT20 / INT3

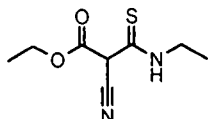
237

		9,80 (s, 1H) ppm.		
--	--	----------------------	--	--

Síntesis de otros intermediarios

Intermediario INTT1)

Ciano-etiltiocarbamil-etil éster de ácido acético

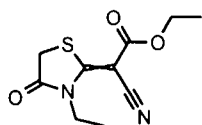


- 5 A una mezcla de 5 g de etil éster de ácido ciano-
cético y 5 ml de trietilamina se agregan 4,25 ml de
isotiocianato de etilo a 25°C. Finalmente se agita 6
horas a 50°C. Luego se concentra la mezcla de reacción
al vacío. El residuo se toma en etanol y se vierte en
10 150 ml de ácido clorhídrico 1 N. Se agita 3 horas a
25°C, y luego se filtra el residuo. El sólido resultan-
te se lava posteriormente con agua. Se obtienen 7 g de
producto.

Masa molecular = 200,261; MS (ESI): [M+1]⁺ = 201.

15 **Intermediario INTT2)**

(E o Z)-ciano-(3-etil-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-etil
éster de ácido acético



- Se disuelven 7,82 g del compuesto descrito como
20 **Intermediario INTT1)** en 100 ml de tetrahidrofurano. Se
agrega lentamente una solución de 3,9 ml de cloruro de

3003

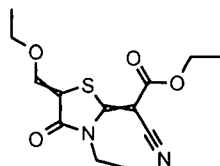
bromacetilo, y luego se agita 8 horas a 25°C. Luego se vierte la mezcla de reacción en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Luego se agita 1 hora, y finalmente se extrae con acetato de etilo. La fase

5 orgánica se lava con solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra al vacío. El producto en bruto obtenido se cristaliza a partir de una mezcla de acetato de etilo/éster de diisopropilo. Se obtienen 7,7 g de producto.

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,36$ (6H); $3,70$ (2H); $4,32$ (4H) ppm.

Intermediario INTT3)

(E o Z)-ciano-(5-(E/Z)-etoximetilen-3-etil-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-etil éster de ácido acético



15

Una mezcla de 1,54 g del compuesto descrito como **Intermediario INTT2)**, 2,5 ml de ortoformiato de trietilo y 3,5 ml de anhídrido de ácido acético se calienta a reflujo durante 8 horas. Finalmente se vierte la mezcla

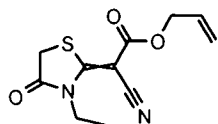
20 de reacción en agua helada. Se agita 3 horas, y luego se filtra el residuo. El sólido resultante se lava posteriormente con agua. Se obtienen 1,28 g de producto.

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

389

Intermediario INTT4)

(E o Z)-ciano-(3-etil-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-alil éster de ácido acético



5 A una suspensión de 12,8 g de hidruro de sodio (al 60%) en 200 ml de dimetilformamida se agrega una solución de 37,6 ml alil éster de ácido cianacético en 60 ml de dimetilformamida a 0°C. Luego se agita 10 minutos a 0°C, y a continuación se agrega una solución de 28,0 ml de isotiocianato de etilo en 60 ml de dimetilformamida. Finalmente se agita 2 horas a 25°C. Luego se agrega una solución de 32 ml de cloruro de bromacetilo en 60 ml de dimetilformamida a 0°C, y se agita 15 horas a 25°C. Finalmente se vierte la mezcla de reacción en una solución saturada de bicarbonato de sodio. Se
10 extrae con etil éster de 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 en bruto se concentra por cromatografía en columna de gel de sílice, con una mezcla de hexano/acetato de etilo. Se obtie-
15 nen 33,9 g de producto.

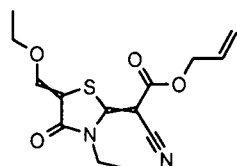
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,23 (3H); 4,11 (2H); 4,71 (2H); 5,25 (1H); 5,37 (1H); 5,90-6,04 (1H) ppm.

Intermediario INTT5)

(E o Z)-ciano-(5-(E/Z)-etoximetilen-3-etil-4-oxo-tiazolidin-

390

2-iliden)-alil éster de ácido acético

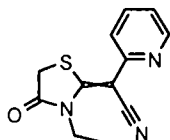


De forma análoga al **Intermediario INTT3**), se obtienen 14,8 g de producto a partir de 12,8 g del compuesto descrito como **Intermediario INTT4**), 20,9 ml de ortoformiato de trietilo y 29,4 ml de anhídrido de ácido acético.

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.

10 **Intermediario INTT6)**

[3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-piridin-2-il-acetonitrilo



A 10 ml de dimetilformamida se agrega hidruro de sodio (al 60% en aceite; 0,73 g, 18,25 mmol) a 0°C y bajo una atmósfera de nitrógeno-gas inerte. Se agrega 2-piridilacetonitrilo (2 ml, 17,93 mmol), disuelto en 30 ml de dimetilformamida, por goteo durante cinco minutos. Se agita por 10 minutos, y finalmente se agrega por goteo una solución de isotiocianato de etilo (1,6 ml, 18,36 mmol) en 10 ml de dimetilformamida durante 5 minutos. La solución se agita

391

dos horas a temperatura, se enfría nuevamente a 0°C, y finalmente se agrega una solución de cloruro de bromoacetilo (2,3 ml, 27,59 mmol) en 10 ml de dimetilformamida. Se agita a temperatura durante la noche, se vierte la mezcla de reacción en 300 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio fría y se extrae tres veces en forma consecutiva, cada una con 300 ml de etil éster de ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se lavan con 900 ml de solución salina saturada, se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y, después de purificar por cromatografía en gel de sílice, se obtienen 1,83 g del compuesto del título.

¹H NMR (DMSO-d₆, Isómero principal): δ = 1,28 (t, 3H); 3,84 (s, 2H); 4,22 (q, 2H); 7,27 (dd, 1H); 7,61 (d, 1H); 7,90 (t, 1H); 8,58 (d, 1H) ppm.

Los siguientes compuestos se preparan con un procedimiento análogo al descripto previamente.

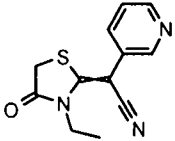
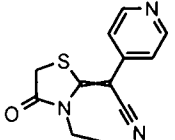
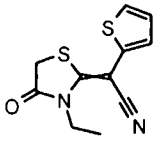
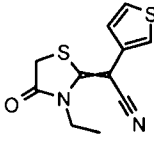
Tabla 2: Intermediario

Tabla 2: Intermediarios

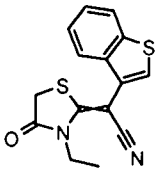
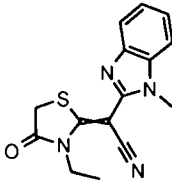
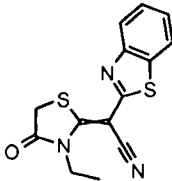
20

Ejemplo N°	Estructura y nombre	¹ H-NMR	Peso mol. / MS (ESI) [M+1] ⁺	Educt o / Análo go de sínte sis

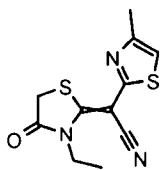
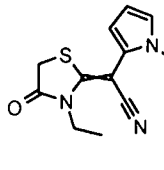
392

INTT7	 [3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-piridin-3-il-acetonitrilo	(DMSO-d6, Isómero principal): δ = 1,28 (t, 3H); 3,97 (s, 2H); 4,09 (q, 2H); 7,50 (dd, 1H); 7,86 (d, 1H); 8,59 (dd, 1H); 8,62 (d, 1H) ppm.	PM: 245,30 MS (ES+) [M+1]⁺: 246	Comercial / INTT6
INTT8	 [3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-piridin-4-il-acetonitrilo	(DMSO-d6, Isómero principal): δ = 1,28 (t, 3H); 4,02 (s, 2H); 4,11 (q, 2H); 7,49 (d, 2H); 8,66 (d, 2H) ppm.	PM: 245,30 MS (ES+) [M+1]⁺: 246	Comercial / INTT6
INTT9	 [3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-tiofen-2-il-acetonitrilo	(DMSO-d6, Isómero principal): δ = 1,26 (t, 3H); 4,00 (s, 2H); 4,09 (q, 2H); 7,13 (t, 1H); 7,21 (d, 1H); 7,69 (d, 1H) ppm.	PM: 250,34 MS (ES+) [M+1]⁺: 251	Comercial / INTT6
INTT10		(DMSO-d6, Isómero principal): δ = 1,26 (t, 3H);	PM: 250,34 MS (ES+)	Comercial /

393

	[3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-tiofen-3-il-acetonitrilo	3,97 (s, 2H); 4,09 (q, 2H); 7,19 (t, 1H); 7,68 (d, 2H) ppm.	[M+1] ⁺ : 251	INTT6
INTT11	 Benzo[b]tiofen-3-il-[3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetonitrilo		PM: 300,40 MS (ES+) [M+1] ⁺ : 301	Comercial / INTT6
INTT12	 [3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-(1-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-acetonitrilo		PM: 298,37 MS (ES+) [M+1] ⁺ : 299	INTT25 / INTT6
INTT13	 Benzotiazol-2-il-[3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetonitrilo	(DMSO-d ₆ , Isómero principal): δ = 1,29 (t, 3H); 4,04 (s, 2H); 4,19 (q, 2H); 7,42 (t, 1H); 7,52 (t, 1H); 7,91 (d, 1H); 8,11 (d, 1H) ppm.		Comercial / INTT6

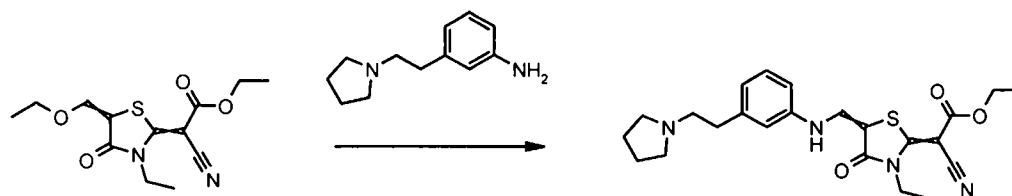
394

INTT14	 3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-(4-metil-tiazol-2-il)-acetonitrilo	(DMSO-d ₆ , Isómero principal): δ = 1,28 (t, 3H); 2,37 (s, 3H); 3,96 (s, 2H); 4,13 (q, 2H); 7,24 (s, 1H) ppm.		Comercial / INTT6
INTT15	 [3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-acetonitrilo		PM: 247,32 MS (ES+) [M+1] ⁺ : 248	Comercial / INTT6

Síntesis de otros intermediarios

Intermediario INTE1

Ciano-[3-etil-4-oxo-5-[1-[3-(2-pirrolidin-1-il-etil)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-etil éster de ácido acético



Se disuelven 740 mg del compuesto descrito como Intermediario **INT3**) en 50 ml de etanol. Se agregan 1,1 g del compuesto descrito como Intermediario **INTT3**) y se agita 5
10 horas a reflujo. Se condensa el solvente en un evaporador rotativo. Después de purificar por cromatografía en gel de

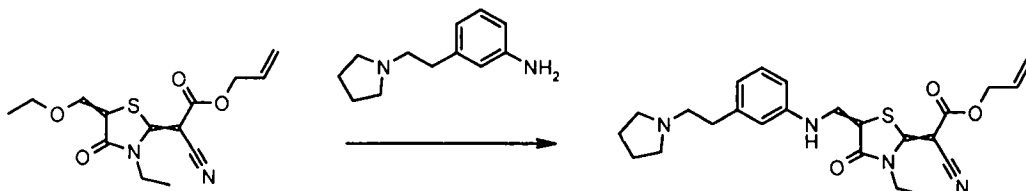
395

sílice, se obtienen 540 mg del compuesto del título como una mezcla isomérica 5-(E/Z) dependiente del pH.

¹H-NMR (CDCl₃, 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

Ciano-[3-etil-4-oxo-5-[1-[3-(2-pirrolidin-1-il-etil)-
fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-
iliden]-alil éster de ácido acético



Se disuelven 1,35 g del compuesto descrito como Intermediario **INT3**) en 400 ml de etanol. Se agregan 2,19 g del compuesto descrito como Intermediario **INTT5**) y se agita 4 horas a reflujo. Se condensa el solvente en un evaporador rotativo. Después de purificar por cromatografía en gel de sílice, se obtienen 2,2 g del compuesto del título como una mezcla isomérica 5-(E/Z) dependiente del pH.

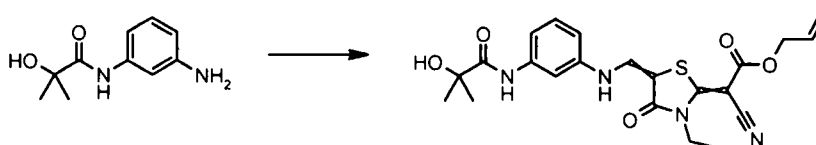
¹H-NMR (DMSO-d₆, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 1,24 (t, 3H); 1,69 (m, 4H); 2,50 (m, 4H); 2,66 (m, 2H); 2,76 (m, 2H); 4,25 (q, 2H); 4,71 (d, 2H); 5,26 (d, 1H); 5,38 (d, 1H); 5,90-6,08 (m, 1H); 6,96 (d, 1H); 7,12 (d, 1H); 7,22

296

(s, 1H); 7,26 (t, 1H); 8,22 (s, 1H); 10,53 (s,b, 1H) ppm.

Intermediario INTE3

Ciano-[3-etil-5-[1-[3-(2-hidroxi-2-metil-propionilamino)-
fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-
5 iliden]-alil éster de ácido acético

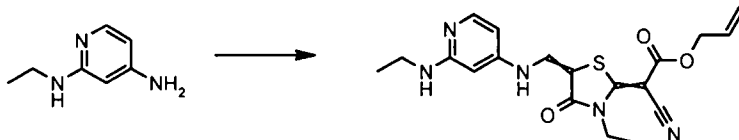


Se disuelven 1,26 g del compuesto descrito como Intermediario **INT12**) en 400 ml de etanol. Se agregan 2,0 g del compuesto descrito como Intermediario **INTT5**) y se agita
10 6 horas a reflujo. Después de enfriar, se filtra la mezcla de reacción y se cristaliza el sólido resultante a partir de etanol. Se obtienen 1,4 g del compuesto del título como una mezcla isomérica 5-(E/Z) dependiente del pH. Ésta se concentra filtrando la solución resultante en un evaporador
15 rotativo. Después de purificar el residuo por cromatografía en gel de sílice, se obtienen otros 1,1 g del compuesto del título como una mezcla isomérica 5-(E/Z) dependiente del pH.
1H-NMR (DMSO-d₆, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 1,28 (t, 3H); 1,38 (s, 6H); 4,26 (q, 2H); 4,72 (d, 2H);
20 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

297

Ciano-[3-etil-5-[1-(2-etilamino-piridin-4-ilamino)-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-alil éster de ácido acético

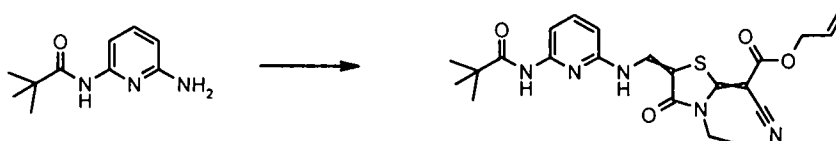


Se disuelven 0,94 g del compuesto descrito como Intermediario **INT18**) en 50 ml de 1-propanol. Se agregan 1,85 g del compuesto descrito como Intermediario **INTT5**) y se agita 4 horas a reflujo. Después de enfriar, se filtra la mezcla de reacción. Después de purificar el residuo por cromatografía en gel de sílice, se obtienen 1,48 g del compuesto del título como una mezcla isomérica 5-(E/Z) dependiente del pH.

¹H-NMR (DMSO-d₆, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 1,13 (t, 3H); 1,26 (t, 3H); 3,24 (quintuplete, 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**

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]-alil éster de ácido acético



Se disuelven 1,35 g del compuesto descrito como

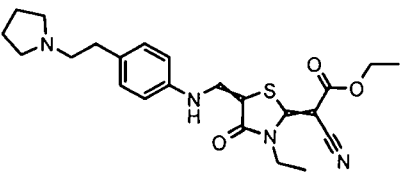
298

Intermediario **INT15**) en 50 ml de 1-propanol. Se agregan 2,0 g del compuesto descrito como Intermediario **INTT5**), y se agita 3 horas a reflujo. Después de enfriar, se filtra la mezcla de reacción y se cristaliza el sólido resultante a partir de etanol. Se obtienen 2,47 g del compuesto del título como una mezcla isomérica 5-(E/Z) dependiente del pH.

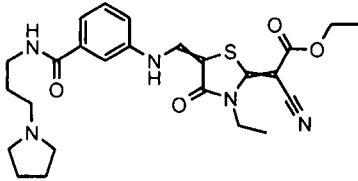
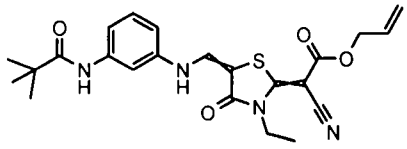
¹H-NMR (DMSO-d₆, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 1,20-1,31 (m, 12H); 4,27 (q, 2H); 4,72 (d, 2H); 5,28 (d, 2H); 5,39 (d, 2H); 5,91-6,06 (m, 1H); 6,29 (d, 2H); 7,68-7,80 (m, 2H); 8,86 (s, 1H); 9,71 (s, 1H); 10,94 (s, 1H) ppm.

Los siguientes compuestos se preparan con un procedimiento análogo al descrito previamente.

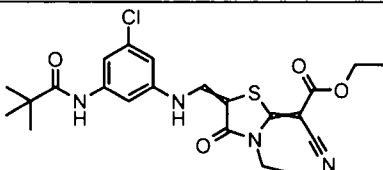
Tabla 3: Intermediarios de éster

Ejemplo N°	Estructura y nombre	¹ H-NMR	Peso mol. / MS (ESI) [M+1] ⁺	Educto / Análogo de síntesis
INTE6	 Ciano-[3-etil-4-oxo-5-[1-[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-etil éster de	¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , con soporte de K ₂ CO ₃ , Isómero principal): δ= 1,16-1,33 (m, 6H); 1,59-1,75 (m, 4H); 2,38-2,50 (m, 4H); 2,59 (t, 2H); 2,69 (t, 2H);	PM: 440,57 MS (ESI) [M+1] ⁺ : 441	INTT3 / INTE1

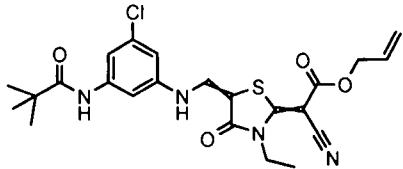
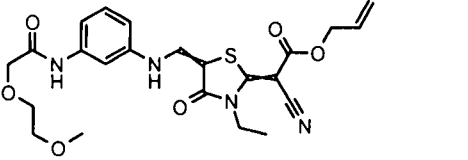
399

	ácido acético	4,13-4,31 (m, 4H); 7,10-7,29 (m, 4H); 8,19 (s, 1H); 10,53 (s, 1H) ppm.		
INTE7	 Ciano-[3-etil-4-oxo-5-[1-[3-(3-pirrolidin-1-il-propilcarbamil)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-etil éster de ácido acético	1H-NMR (DMSO-d6, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ= 1,15-1,32 (m, 6H); 1,61-1,75 (m, 6H); 2,38-2,49 (m, 6H); 3,18-3,33 (m, 2H); 4,18 (q, 2H); 4,23 (q, 2H); 7,29 (d, 1H); 7,38 (t, 1H); 7,48 (d, 1H); 7,61 (s, 1H); 8,36 (s, 1H); 8,58 (t, 1H); 10,61 (s, 1H) ppm.	PM: 497,62 / MS (ESI) [M+1]⁺: 498	INTT3 INTE1
INTE8	 Ciano-[5-[1-[3-(2,2-dimetil-	(DMSO-d6, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal):	454,55 / 455	INTT5 INTE2

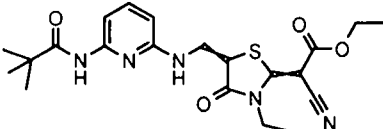
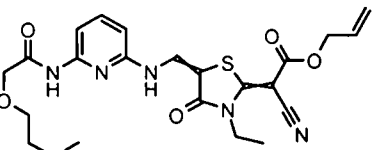
1300

	propionilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-alil éster de ácido acético	$\delta =$ 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.		
INTE9	 [5-[1-[3-cloro-5-(2,2-dimetil-propionilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-ciano-etil éster de ácido acético	(DMSO-d ₆ , con soporte de K ₂ CO ₃ , Isómero principal): $\delta =$ 1,17-1,30 (m, 15H); 4,16-4,30 (m, 4H); 7,01 (s, 1H); 7,51 (s, 1H); 7,63 (s, 1H); 8,15 (s, 1H); 9,33 (s, 1H); 10,60 (s, 1H) ppm.	476,98 / 477	INTT3 / INTE1

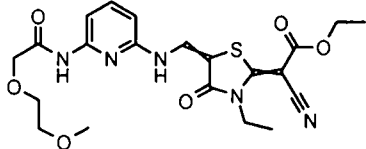
201

INTE10		(DMSO-d ₆ , con soporte de K ₂ CO ₃ , Isómero principal): δ = 1,17-1,31 (m, 12H); 4,26 (q, 2H); 4,72 (d, 1H); 5,26 (d, 1H); 5,38 (d, 1H); 5,91-6,08 (m, 1H); 7,06 (s, 1H); 7,52 (s, 1H); 7,70 (s, 1H); 8,13 (s, 1H); 9,38 (s, 1H); 10,61 (s, 1H) ppm.	488,99 / 489	INTT5 / INTE2
INTE11		(DMSO-d ₆ , con soporte de K ₂ CO ₃ , 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);	486,55 / 487	INTT5 / INTE2

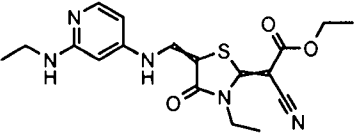
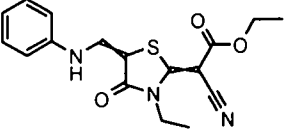
402

		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.		
INTE12	 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]-etil éster de ácido acético	(DMSO-d6, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): 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
INTE13	 Ciano-[3-etil-5-[1-[6-[2-(2-metoxi-etoxi)-acetilamino]-piridin-2-ilamino]-met-(E/Z)-	(DMSO-d6, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 1,26 (t, 3H); 3,33 (s, 3H); 3,52 (m, 2H);	487,53 / 488	INTT5 / INTE2

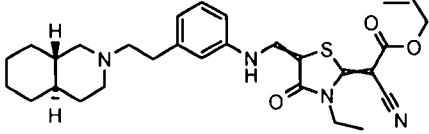
203

	iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-alil éster de ácido acético	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.		
INTE14	 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]-etil éster de ácido acético	(DMSO-d6, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): 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

409

INTE15	 Ciano-[3-etil-5-[1-(2-etilamino-piridin-4-ilamino)-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-etil éster de ácido acético	(DMSO-d6, con soporte 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
INTE16	 Ciano-[3-etil-4-oxo-5-[1-fenilamino-met-(E)-iliden]-tiazolidin-(2Z)-iliden]-etil éster de ácido acético	(DMSO-d6, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 1,18-1,31 (m, 6H); 4,15-4,31 (m, 4H); 7,10 (m, 1H); 7,28-7,41 (m, 4H); 8,20 (d, 1H); 10,52 (d, 1H) ppm.	343,41 / 344	INTT3 / INTE1

405

INTE17	 Ciano-[3-etil-5-[1-{3- [(4aR,8aS)-2-(decahidro- isoquinolin-2-il)-etil]- fenilamino}-met-(E/Z)- iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2- (E o Z))-iliden]-alil éster de ácido acético	(DMSO-d6, con soporte 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); 7,08 (d, 1H); 7,15-7,26 (m, 2H); 8,19 (s, 1H); 10,49 (s,b, 1H) ppm.		INTT5 / INTE2
---------------	--	---	--	--

Síntesis de otros intermediarios

Intermediario INTA1

Variante de preparación 1

Ácido ciano-[3-etil-4-oxo-5-[1-[3-(2-pirrolidin-1-il-etil)-

406

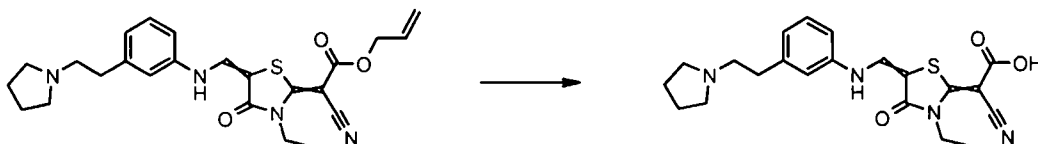
fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-
iliden]-acético



Se colocan 1,1 g de (ter)-butilato de calcio en 50 ml
5 de tetrahidrofurano a 0°C y se mezcla con 45 µl de agua. Se
agregan 540 mg del compuesto descrito como Intermediario
INTE1) y se agita 30 minutos a 0°C, y 20 horas a temperatura
ambiente. Se agregan 0,25 ml de trietilamina y 10,5 ml de
ácido clorhídrico 2 M en dietiléter a 0°C, y se agita una
10 hora a temperatura ambiente. Se condensa el solvente al
vacío, y se continúa utilizando el residuo sin
purificaciones adicionales.

PM: 412,51; MS (ESI) [M+1]⁺: 413

Variante de preparación 2



15

Se disuelven 300 mg del compuesto descrito como
Intermediario **INTE2**), 80 mg de Pd(PPh₃)₄ y 0,6 ml de
morfolina en 18 ml de tetrahidrofurano, y se agita durante
15 horas. Después de agregar 40 ml de dietiléter, se filtra
20 el sólido resultante, se seca al vacío y se disuelve en 10
ml de dimetilformamida. La solución se combina con una
suspensión de 770 mg de resina PL-MIA de la firma Polimer

5 1H-NMR (DMSO-d₆, con soporte de K₂CO₃): 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.

10 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 disuelven 1,2 g del compuesto descrito como Intermediario **INTE4**), 350 mg de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ y 2,6 ml de morfolina en 60 ml de tetrahidrofurano, y se agita una hora a temperatura ambiente. Después de agregar 40 ml de hexano, se filtra el sólido resultante, se seca al vacío y se disuelve en 20 ml de dimetilformamida. La solución se vierte en una suspensión de 6,0 g de resina PL-MIA de la firma Polimer Laboratories GmbH en 30 ml de dimetilformamida, y se agita 15 horas a temperatura ambiente. Se filtra la mezcla de reacción y se condensa el solvente al vacío. Se obtienen

LDB

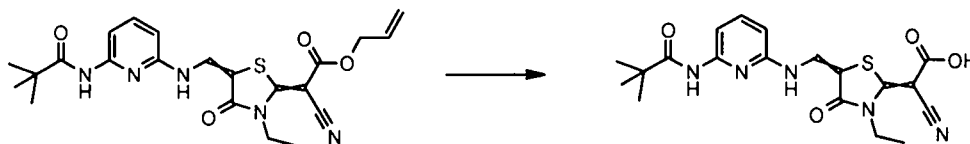
970 mg del compuesto del título como producto en bruto.

PM: 359,41; MS (ESI) $[M+1]^+$: 360

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , con soporte de K_2CO_3): δ = 1,11 (t, 3H);
1,22 (t, 3H); 3,23 (m, 2H); 4,22 (q, 2H); 6,25 (s, 1H); 6,42
5 (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
10 Z))-iliden]-acético



Se disuelven 2,2 g del compuesto descripto como Intermediario **INTE5**), 560 mg $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ y 4,2 ml de morfolina en 110 ml de tetrahidrofurano, y se agita una hora a
15 temperatura ambiente. Después de agregar 50 ml de hexano, se filtra el sólido resultante, se seca al vacío y se disuelve en 25 ml de dimetilformamida. La solución se vierte en una suspensión de 9,6 g de resina PL-MIA de la firma Polimer Laboratories GmbH en 50 ml de dimetilformamida, y se agita
20 15 horas a temperatura ambiente. Se filtra la mezcla de reacción y se condensa el solvente al vacío. Se obtienen 2,1 g del compuesto del título como producto en bruto.

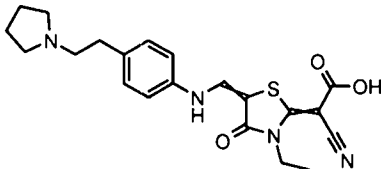
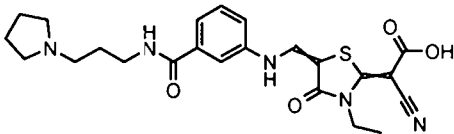
PM: 415,47; MS (ESI) $[M+1]^+$: 416

2/09

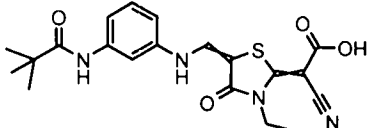
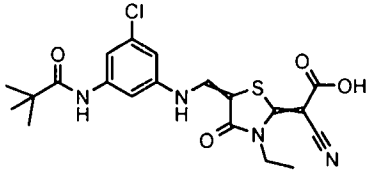
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , con soporte de K_2CO_3): $\delta = 1,15\text{--}1,30$ (m, 12H); 4,23 (q, 2H); 6,80 (m, 1H); 7,64–7,74 (m, 2H); 8,73 (d, 1H); 9,68 (s, 1H); 10,68 (d, 1H) ppm.

Los siguientes compuestos se preparan con un
5 procedimiento análogo al descrito previamente.

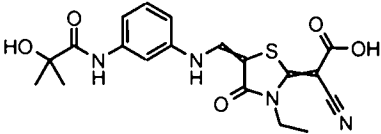
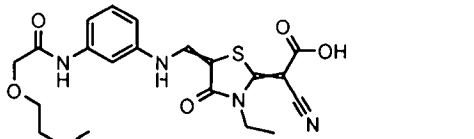
Tabla 4: Intermediarios ácidos

Ejemplo N°	Estructura y nombre	$^1\text{H-NMR}$	Peso mol. /MS (ESI) [M+1] ⁺	Educt o /Aná- logo de sínte sis
INTA4	 Ácido ciano-[3-etil-4-oxo-5-[1-[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-fenil-amino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético		PM: 412, 51 MS (ESI) [M+1] +: 413	INTE6 / INTA1
INTA5	 Ácido ciano-[3-etil-4-oxo-5-[1-[3-(3-pirrolidin-1-il-propil)-fenil-amino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acético		PM: 469, 56 MS (ESI) [M+1]	INTE7 / INTA1

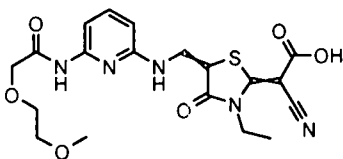
A10

	din-1-il-propilcarba- mil)-fenilamino]-met- (E/Z)-iliden]-tiazoli- din-(2-(E o Z))- iliden]-acético		⁺: 470	
INTA6	 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		PM: 414, 49 MS (ESI) [M+1] ⁺: 415	INTE8 / INTA3
INTA7	 Ácido [5-[1-[3-cloro-5- (2,2-dimetil-propionil- amino)-fenilamino]-met- (E/Z)-iliden]-3-etil-4- oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-ciano- acético		PM: 448, 93 MS (ESI) [M+1] ⁺: 449	INTE1 0 / INTA3

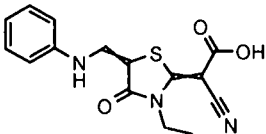
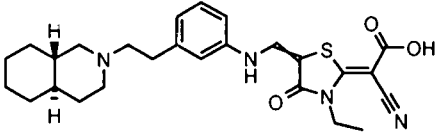
411

INTA8	 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	(DMSO-d6, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 1,20 (t, 3H); 1,36 (s, 6H); 4,18 (q, 2H); 5,88 (s, 1H); 6,90 (d, 1H); 7,20 (t, 1H); 7,38 (d, 1H); 7,75 (s, 1H); 7,81 (d, 1H); 9,67 (s, 1H); 9,89 (d, 1H) ppm.	PM: de 416,45 MS (ESI) [M+1] ⁺: 417	INTE3 / INTA3
INTA9	 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, con soporte de K₂CO₃): δ = 1,22 (t, 3H); 3,30 (s, 2H); 3,54 (m, 2H); 3,68 (m, 2H);	PM: de 446,48 MS (ESI) [M+1] ⁺: 447	INTE1 1 / INTA3

01/12

	iliden]-acético	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.		
INTA10	 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, con soporte 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);	PM: 447,47 MS (ESI) [M+1] +: 448	INTE1 3 / INTA3

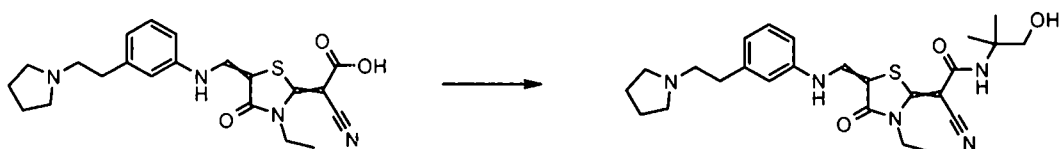
413

		9,98 (s, 1H); 10,73 (d, 1H) ppm.		
INTA11			315,35 / 316	INTE1 6/ INTA1
INTA12	 Ácido ciano-[3-etil-5-((3- [(4aR,8aS)-2-(decahidro-isoquinolin-2-il)- etil]-fenilamino)-met-(E/Z)- ilidene-4-oxo-tiazolidin-(2- (E o Z))-iliden]-acético		480,63 / 481	INTE1 7 / INTA3

Síntesis de otros intermediarios

Intermediario INTB1

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 en bruto descripto

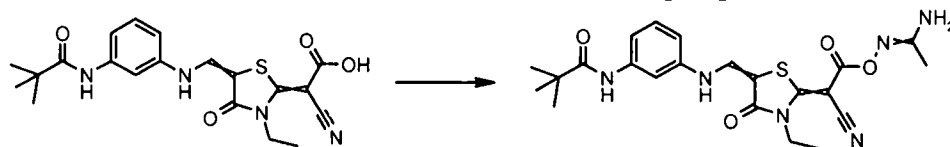
U107

como Intermediario **INTA1**) (aproximadamente 0,42 mmol) en 10 ml de dimetilformamida, se mezcla con 248 mg de bicarbonato de sodio, 62 μ l de 2-amino-2-metil-propan-1-ol y 200 mg de TBTU, y se agita 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla
 5 de reacción se combina con una solución semisaturada de bicarbonato de sodio y se extrae con diclorometano. La solución orgánica se lava con solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y, después de purificar por cromatografía en gel de sílice, se
 10 obtienen 61 mg del compuesto del título como una mezcla isomérica 5-(E/Z) dependiente del pH.

¹H-NMR (DMSO-d₆, con soporte de K₂CO₃, 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
 15 (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.

Intermediario INTB2

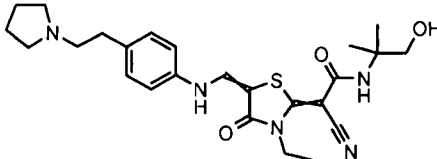
N-[3-[[[2-[(E o Z)-2-[[[(1-aminoetiliden)amino]oxi]-1-ciano-2-oxoetiliden]-3-etil-4-oxotiazolidin-5-(E/Z)-
 20 iliden]metil]amino]fenil]-2,2-dimetilpropanamida



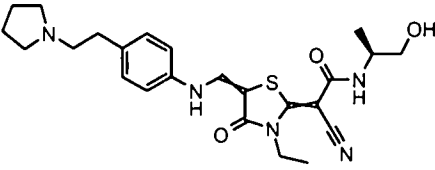
Se disuelven 1,39 g del producto en bruto descripto como Intermediario **INTA6**) (aproximadamente 1,0 mmol) en 12

10 1H-NMR (DMSO-d6, con soporte de K2CO3, Isómero principal): δ
= 1,24 (s, 9H); 1,27 (t, 3H); 1,81 (s, 3H); 4,26 (q, 2H);
5,30-6,90 (b, 2H); 6,98 (d, 1H); 7,27 (t, 1H); 7,38 (d, 1H);
7,75 (s, 1H); 8,12 (s, 1H); 9,27 (s, 1H); 10,65 (s, 1H) ppm.

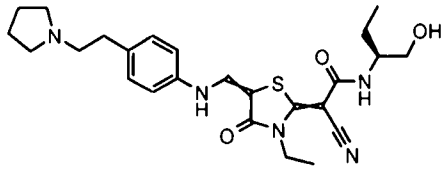
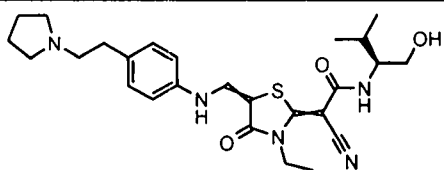
Tabla 5:

Ejemplo N°	Estructura y nombre	¹ H-NMR	Peso mol. / MS (ESI) [M+1] ⁺	Educt o / Análo go de sínte sis
INTB3	 2-ciano-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-	(DMSO-d ₆ , con soporte de K ₂ CO ₃ , Isómero principal): δ =	483,63 / 484	INTA4 / INTB1

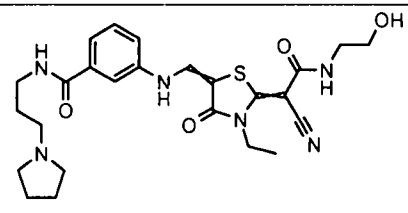
416

	[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)- fenilamino]-met-(E/Z)- iliden]-tiazolidin-(2-(E Z))-iliden]-N-(2-hidroxi-1,1- dimetil-etil)-acetamida	1,22 (t, 3H); 1,29 (s, 6H); 1,68 (m, 4H); 2,45 (m, 4H); 2,58 (m, 2H); 2,69 (m, 2H); 3,38 (d, 2H); 4,20 (q, 2H); 5,20 (t, 1H); 6,66 (s, 1H); 7,15-7,25 (m, 4H); 8,08 (s, 1H); 10,25 (s, 1H) ppm.		
INTB4	 2-ciano-2-[3-etil-4-oxo-5-[1- [4-(2-pirrolidin-1-il-etil)- fenilamino]-met-(E/Z)- iliden]-tiazolidin-(2-(E Z))-iliden]-N-((S)-2-hidroxi- 1-metil-etil)-acetamida	(DMSO-d ₆ , con soporte de K ₂ CO ₃ , Isómero principal): δ = 1,11 (d, 3H); 1,25 (t, 3H); 1,68 (m, 4H); 2,47 (m, 4H); 2,59 (m, 2H); 2,70 (m, 2H); 3,41 (m, 1H); 3,91 (m, 1H); 4,21 (q, 2H); 4,83 (t, 1H); 7,03 (d, 1H); 7,13-7,24 (m, 4H); 8,08 (s, 1H); 10,28 (s, 1H)	469,61 / 470	INTA4 / INTB1

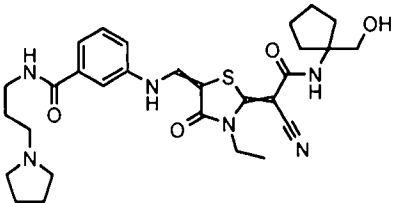
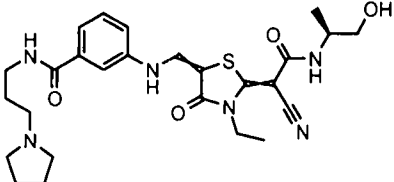
417

		ppm.		
INTB5	 2-ciano-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-((S)-1-hidroxi metil-propil)-acetamida	(CDCl₃, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 1,00 (t, 3H); 1,27 (t, 3H); 1,47-1,73 (m, 2H); 1,81 (m, 4H); 2,57 (m, 2H); 2,67 (m, 2H); 2,80 (m, 2H); 3,60-3,79 (m, 2H); 3,97 (m, 1H); 4,38 (q, 2H); 6,22 (d, 1H); 7,00 (d, 2H); 7,21 (d, 2H); 7,54 (d, 1H); 10,47 (d, 1H) ppm.	483,63 / 484	INTA4 / INTB1
INTB6	 2-ciano-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-((S)-1-hidroxi metil-propil)-acetamida	(CDCl₃, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 0,90-1,03 (m, 6H); 1,40 (t, 3H); 1,80 (m, 4H); 1,96 (m, 1H); ppm.	497,67 / 498	INTA4 / INTB1

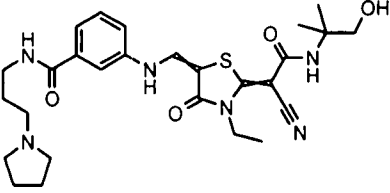
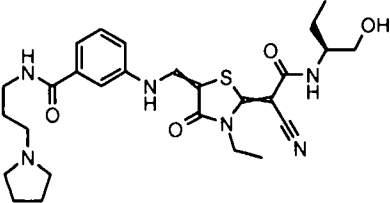
48

	Z))-iliden]-N-((S)-1-hidroximetil-2-metil-propil)-acetamida	2,57 (m, 4H); 2,67 (m, 2H); 2,80 (m, 2H); 3,63-3,90 (m, 3H); 4,38 (q, 2H); 6,30 (d, 2H); 6,99 (d, 2H); 7,20 (d, 2H); 7,52 (d, 1H); 10,47 (d, 1H) ppm.		
INTB7	 3-({[2-[1-ciano-1-(2-hidroxi-etilcarbamil)-met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-ilidenmetil]-amino}-N-(3-pirrolidin-1-il-propil)-benzamida	(DMSO-d6, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 1,27 (t, 3H); 1,58-1,77 (m, 6H); 2,32-2,47 (m, 6H); 3,18-3,32 (m, 4H); 3,48 (q, 2H); 4,24 (q, 2H); 4,75 (t, 1H); 7,34-7,56 (m, 4H); 7,73 (s, 1H); 8,19 (s, 1H); 8,62 (t, 1H); 10,40 (s, 1H) ppm.	PM: 512,63 MS (ESI) [M+1] +: 513	INTA5 / INTB1

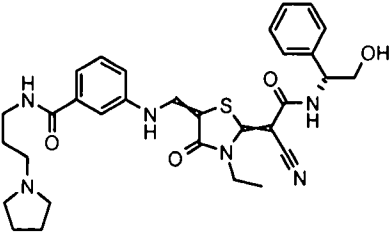
419

INTB8	 3-([2-[1-ciano-1-(1-hidroximetil-ciclopentilcarbamil)-met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-ilidenmetil]-amino}-N-(3-pirrolidin-1-il-propil)-benzamida	(DMSO-d6, con soporte de K ₂ CO ₃ , Isómero principal): δ = 1,24 (t, 3H); 1,40-1,80 (m, 12H); 1,91 (m, 2H); 2,33-2,48 (m, 6H); 3,24-3,38 (m, 2H); 3,42 (s, 2H); 4,24 (q, 2H); 5,11 (s, 1H); 6,71 (s, 1H); 7,31-7,42 (m, 2H); 7,49 (m, 1H); 7,70 (s, 1H); 8,20 (s, 1H); 8,61 (t, 1H); 10,35 (s,b, 1H) ppm.	PM: 566,72 MS (EI) [M+1] ⁺ : 567	INTA5 / INTB1
INTB9	 3-([2-[1-ciano-1-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilcarbamil)-met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-ilidenmetil]-amino}-N-(3-pirrolidin-1-il-propil)-benzamida		526,66 / 527	INTA5 / INTB1

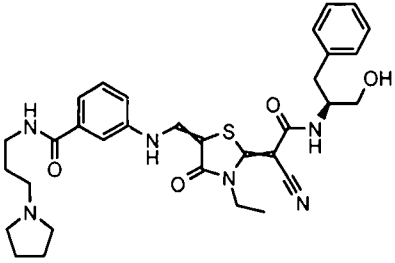
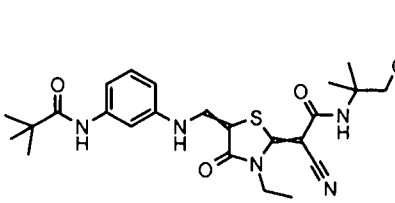
1420

	etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-ilidenmetil]-amino}-N-(3-pirrolidin-1-il-propil)-benzamida			
INTB10	 3-([2-[1-ciano-1-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilcarbamil)-met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-ilidenmetil]-amino)-N-(3-pirrolidin-1-il-propil)-benzamida	(DMSO-d6, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 1,25 (t, 3H); 1,30 (s, 6H); 1,60-1,78 (m, 6H); 2,36-2,48 (m, 6H); 3,21-3,45 (m, 4H); 4,21 (q, 2H); 5,20 (s, 1H); 6,68 (s, 1H); 7,33-7,42 (m, 2H); 7,50 (m, 1H); 7,72 (s, 1H); 8,20 (s, 1H); 8,61 (t, 1H); 10,37 (s,b, 1H) ppm.	PM: 540,68 MS (ESI) [M+1]⁺: 541	INTA5 / INTB1
INTB11			540,69 / 541	INTA5 / INTB1

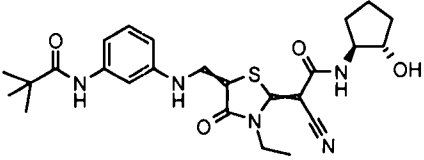
421

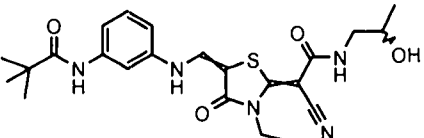
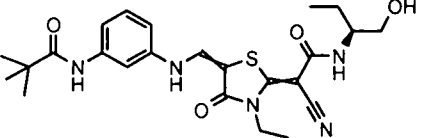
	3-([2-[1-ciano-1-((S)-1-hidroximetil-propilcarbamil)-met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-ilidenmetil]-amino)-N-(3-pirrolidin-1-il-propil)-benzamida			
INTB12	 3-([2-[1-ciano-1-((R)-2-hidroxi-1-fenil-etilcarbamil)-met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-ilidenmetil]-amino)-N-(3-pirrolidin-1-il-propil)-benzamida	(DMSO-d6, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 1,26 (t, 3H); 1,60-1,77 (m, 6H); 2,35-2,48 (m, 6H); 3,21-3,40 (m, 2H); 3,62-3,79 (m, 2H); 4,23 (q, 2H); 4,89 (q, 1H); 5,06 (s, 1H); 7,18-7,43 (m, 8H); 7,49 (m, 1H); 7,71 (s, 1H); 8,19 (s, 1H); 8,60 (s, 1H); 10,35 (s,b, 1H) ppm.	PM: 588,72 MS (ESI) [M+1] +: 589	INTA5 / INTB1

422

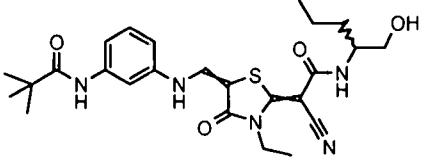
INTB13  3-([2-[1-((S)-1-bencil-2-hidroxi-etilcarbamil)-1-ciano-met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-ilidenmetil]-amino)-N-(3-pirrolidin-1-il-propil)-benzamida	(DMSO-d6, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 1,25 (t, 3H); 1,60-1,78 (m, 6H); 2,35-2,50 (m, 6H); 2,74-2,92 (m, 2H); 3,20-3,51 (m, 4H); 4,05 (m, 1H); 4,23 (q, 2H); 4,94 (s, 1H); 7,05-7,34 (m, 6H); 7,34-7,45 (m, 2H); 7,49 (m, 1H); 7,72 (s, 1H); 8,19 (s, 1H); 8,61 (s, 1H); 10,35 (s,b, 1H) ppm.	PM: 602,75 MS (ESI) [M+1] ⁺: 603	INTA5 / INTB1
INTB14  2-ciano-2-[5-[1-[3-(2,2-dimetil-propionilamino)-	(DMSO-d6, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 1,17-1,28 (m, 12H);	PM: 485,60 MS (ESI) [M+1]	INTA6 / INTB1

2423

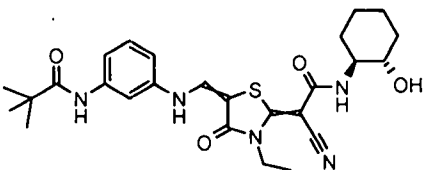
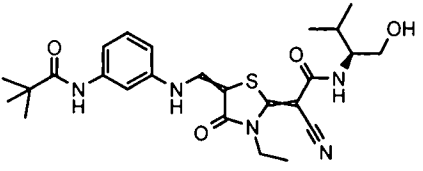
	fenilamino]-met-(E/Z)- iliden]-3-etil-4-oxo- tiazolidin-(2-(E o Z))- iliden]-N-(2-hidroxi-1,1- dimetil-etil)-acetamida	1,30 (s, 6H); 3,38 (d, 2H); 4,20 (q, 2H); 5,19 (t, 1H); 6,68 (s, 1H); 6,94 (d, 1H); 7,23 (t, 1H); 7,37 (d, 1H); 7,70 (s, 1H); 8,01 (d, 1H); 9,23 (s, 1H); 10,38 (d, 1H) ppm.	+: 486	
INTB15	 2-ciano-2-[5-[1-[3-(2,2- dimetil-propionilamino)- fenilamino]-met-(E/Z)- iliden]-3-etil-4-oxo- tiazolidin-(2-(E o Z))- iliden]-N-((1S,2S)-2-hidroxi- ciclopentil)-acetamida	(DMSO-d6, con soporte de K ₂ CO ₃ , Isómero principal): δ = 1,11-1,31 (m, 12H); 1,32-1,69 (m, 4H); 1,75-2,02 (m, 2H); 3,78-3,91 (m, 1H); 3,91-4,04 (m, 1H); 4,22 (q, 2H); 4,78 (d, 1H); 6,94 (d, 1H); 7,24 (t, 1H); 7,35 (d, 1H); 7,72 (s, 1H); 8,01 (d, 1H);	PM: 497,62 MS (ESI) [M+1] +: 498	INTA6 / INTB1

		9,24 (s, 1H); 10,39 (d, 1H) ppm.		
INTB16	 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-propil)-acetamida	(DMSO-d6, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 1,04 (d, 3H); 1,16-1,30 (m, 12H); 2,99-3,14 (m, 1H); 3,14-3,29 (m, 1H); 3,74 (m, 1H); 4,23 (q, 1H); 4,80 (d, 1H); 6,92 (d, 1H); 7,23 (t, 1H); 7,28-7,40 (m, 2H); 7,19 (s, 1H); 8,02 (s, 1H); 9,22 (s, 1H); 10,40 (s, 1H) ppm.	PM: 471,58 / MS (ESI) [M+1] +: 472	INTA6 INTB1
INTB17	 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-propil)-acetamida	(DMSO-d6, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 0,85 (t, 3H); 1,20-1,31 (m, 12H);	PM: 485,60 / MS (ESI) [M+1]	INTA6 INTB1

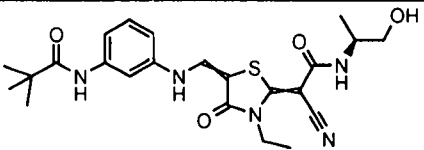
225

	iliden]-3-etil-4-oxo- tiazolidin-(2-(E o Z))- iliden]-N-((S)-1- hidroximetil-propil)- acetamida	12H); 1,40-1,68 (m, 2H); 3,45 (m, 2H); 3,76 (m, 1H); 4,23 (q, 2H); 4,28 (t, 1H); 6,94 (d, 1H); 7,00 (d, 1H); 7,24 (t, 1H); 7,36 (d, 1H); 7,72 (s, 1H); 8,02 (d, 1H); 9,24 (s, 1H); 10,38 (d, 1H) ppm.	+: 486	
INTB18	 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-(1-hidroximetil- butil)-acetamida	(DMSO-d6, con soporte de K ₂ CO ₃ , Isómero principal): δ = 0,89 (t, 3H); 1,15-1,35 (m, 14H); 1,40-1,55 (m, 2H); 3,35-3,50 (m, 2H); 3,87 (m, 1H); 4,24 (q, 2H); 4,78 (t, 1H); 6,95 (d, 1H); 6,99 (d, 1H); 7,25 (t, 1H); 7,36 (d, 1H);	PM: 499,63 MS (ESI) [M+1] +: 500	INTA6 / INTB1

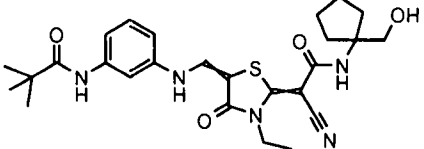
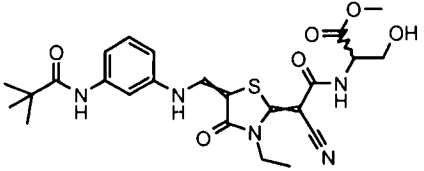
426

		7,70 (s, 1H); 8,01 (d, 1H); 9,24 (s, 1H); 10,38 (d, 1H) ppm.		
INTB19	 2-ciano-2-[5-[1-[3-(2,2-dimetil-propionilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-((1S,2S)-2-hidroxi-ciclohexil)-acetamida	(DMSO-d6, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 1,11-1,35 (m, 16H); 1,63 (s,b, 2H); 1,88 (s,b, 2H); 3,38-3,50 (m, 2H); 4,23 (q, 2H); 4,73 (d, 1H); 6,93 (d, 1H); 7,02 (s, 1H); 7,23 (t, 1H); 7,35 (d, 1H); 7,70 (s, 1H); 8,02 (s, 1H); 9,24 (s, 1H); 10,39 (s, 1H) ppm.	PM: 511,65 / MS (ESI) [M+1]⁺: 512	INTA6 / INTB1
INTB20	 2-ciano-2-[5-[1-[3-(2,2-dimetil-propionilamino)-	(DMSO-d6, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 0,85 (d, 3H); 0,90 (d, 3H);	PM: 499,63 / MS (ESI) [M+1]	INTA6 / INTB1

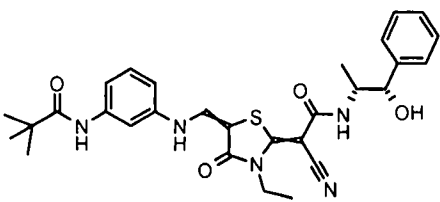
427

	fenilamino]-met-(E/Z)- iliden]-3-etil-4-oxo- tiazolidin-(2-(E o Z))- iliden]-N-((S)-1- hidroximetil-2-metil-propil)- acetamida	1,17-1,30 (m, 12H); 1,90 (octeto, 1H); 3,41-3,60 (m, 2H); 3,68 (m, 1H); 4,23 (q, 2H); 4,75 (t, 1H); 6,88 (d, 1H); 6,94 (d, 1H); 7,25 (t, 1H); 7,37 (d, 1H); 7,72 (d, 1H); 8,02 (d, 1H); 9,24 (s, 1H); 10,40 (d, 1H) ppm.	+: 500	
INTB21	 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	(DMSO-d6, con soporte de K ₂ CO ₃ , Isómero principal): δ = 1,11 (d, 2H); 1,19-1,30 (m, 12H); 3,41 (m, 2H); 3,91 (m, 1H); 4,23 (q, 2H); 4,83 (t, 1H); 6,94 (d, 1H); 7,06 (d, 1H); 7,24 (t, 1H); 7,36 (d, 1H); 7,71 (s, 1H);	PM: 471,57 / MS (ESI) [M+1] +: 472	INTA6 / INTB1

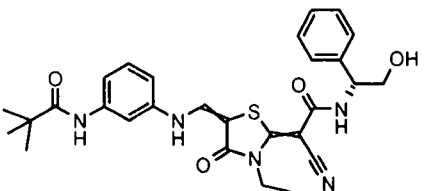
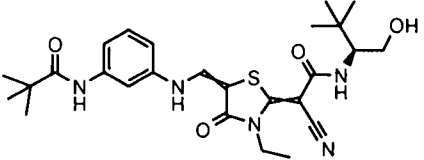
428

		8,02 (d, 1H); 9,25 (s, 1H); 10,40 (d, 1H) ppm.		
INTB22	 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-(1-hidroximetil-ciclopentil)-acetamida	(DMSO-d₆, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 1,17-1,30 (m, 12H); 1,44-1,59 (m, 2H); 1,59-1,84 (m, 4H); 1,84-2,00 (m, 2H); 3,42 (d, 2H); 4,21 (q, 2H); 5,10 (t, 1H); 6,70 (s, 1H); 6,91 (d, 1H); 7,22 (t, 1H); 7,35 (d, 1H); 7,69 (s, 1H); 8,04 (s, 1H); 9,21 (s, 1H); 10,38 (s, 1H) ppm.	PM: 511,64 MS (ESI) [M+1]⁺ 512	INTA6 / INTB1
INTB23	 Metil éster de ácido 2-(2-	(DMSO-d₆, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ =	PM: 515,58 MS (ESI)	INTA6 / INTB1

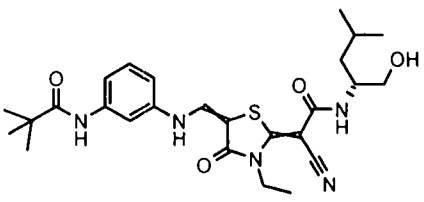
429

	ciano-2-[5-[1-[3-(2,2-dimetil-propionilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetilamino}-3-hidroxi-propiónico	1,19-1,31 (m, 12H); 3,67 (s, 3H); 3,69-3,88 (m, 2H); 4,25 (q, 2H); 4,43 (m, 1H); 5,25 (t, 1H); 6,93 (d, 1H); 7,23 (t, 1H); 7,30-7,41 (m, 2H); 7,71 (s, 1H); 8,07 (s, 1H); 9,24 (s, 1H); 10,48 (s, 1H) ppm.	[M+1] +: 516	
INTB24	 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-((1R,2S)-2-hidroxi-1-metil-2-fenil-etil)-acetamida	(DMSO-d6, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 0,97 (d, 3H); 1,11-1,30 (m, 12H); 3,99-4,11 (m, 1H); 4,21 (q, 2H); 4,75 (m, 1H); 5,60 (d, 1H); 6,91 (s,b, 1H); 7,05 (s,b, 1H); 7,15-7,29 (m, 2H); 7,29-7,41 (m,	PM: 547,68 MS (ESI) [M+1] +: 548	INTA6 / INTB1

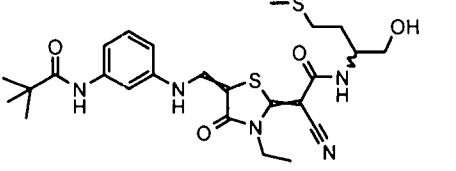
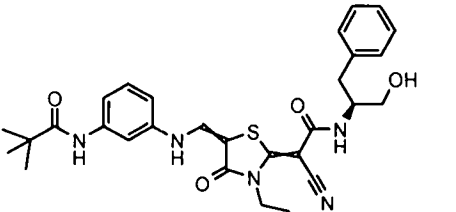
430

		5H); 7,69 (s, 1H); 8,06 (s, 1H); 9,22 (s, 1H); 10,42 (s, 1H) ppm.		
INTB25	 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-((R)-2-hidroxi-1-fenil-etil)-acetamida	(DMSO-d6, con soporte de K ₂ CO ₃ , Isómero principal): δ = 1,19-1,32 (m, 12H); 3,71 (m, 2H); 4,24 (q, 2H); 4,90 (q, 1H); 5,05 (t, 1H); 6,91 (d, 1H); 7,17-7,27 (m, 2H); 7,27-7,40 (m, 5H); 7,69 (s, 2H); 8,00 (s, 1H); 9,21 (s, 1H); 10,36 (s, 1H) ppm.	PM: 533,65 MS (ESI) [M+1] +: 534	INTA6 / INTB1
INTB26	 2-ciano-2-[5-[1-[3-(2,2-dimetil-propionilamino)-	(DMSO-d6, con soporte de K ₂ CO ₃ , Isómero principal): δ = 0,91 (s, 9H); 1,20-1,32 (m, 12H);	PM: 513,65 MS (ESI) [M+1]	INTA6 / INTB1

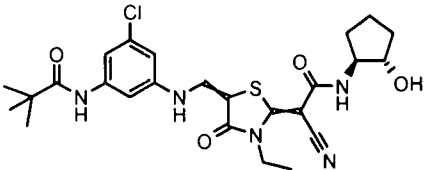
431

	fenilamino]-met-(E/Z)- iliden]-3-etil-4-oxo- tiazolidin-(2-(E o Z))- iliden]-N-((S)-1- hidroximetil-2,2-dimetil- propil)-acetamida	3,58 (t, 2H); 3,73 (m, 1H); 4,25 (q, 2H); 4,68 (t, 1H); 6,75 (d, 1H); 6,95 (d, 1H); 7,24 (t, 1H); 7,36 (d, 1H); 7,72 (s, 1H); 8,02 (d, 1H); 9,24 (s, 1H); 10,40 (d, 1H) ppm.	+: 514	
INTB27	 2-ciano-2-[5-[1-[3-(2,2- dimetil-propionilamino)- fenilamino]-met-(E/Z)- iliden]-3-etil-4-oxo-tiazo- lidin-(2-(E o Z))-iliden]-N- ((R)-1-hidroximetil-3-metil- butil)-acetamida	(DMSO-d6, con soporte de K ₂ CO ₃ , Isómero principal): δ = 0,83-0,94 (m, 6H); 1,18-1,65 (m, 15H); 3,41 (m, 2H); 3,97 (m, 1H); 4,21 (q, 2H); 4,78 (t, 1H); 6,54 (d, 1H); 7,00 (d, 1H); 7,23 (t, 1H); 7,35 (d, 1H); 7,71 (s, 1H); 8,00 (d, 1H); 9,24 (s, 1H); 10,39 (d, 1H) ppm.	PM: 513,65 MS (ESI) [M+1] +: 514	INTA6 / INTB1

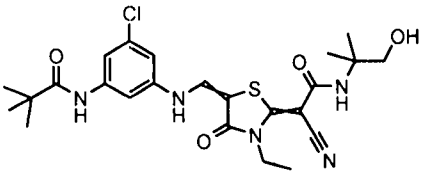
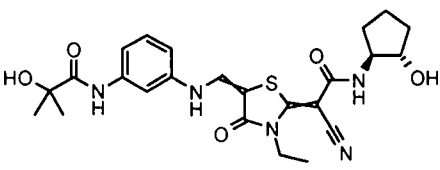
432

INTB28	 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-(1-hidroximetil-3-metilsulfanil-propil)-acetamida	(DMSO-d6, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 1,15-1,30 (m, 12H); 1,65-1,91 (m, 2H); 2,05 (s, 3H); 2,40-2,52 (m, 2H); 3,38-3,55 (m, 2H); 3,90-4,05 (m, 1H); 4,23 (q, 2H); 4,84 (t, 1H); 6,91 (d,b, 1H); 7,09 (s,b, 1H); 7,23 (t, 1H); 7,35 (d, 1H); 7,69 (s, 1H); 8,04 (s, 1H); 9,21 (s, 1H); 10,39 (s,b, 1H) ppm.	PM: 531,69 / 6 MS (ESI) [M+1] +: 532	INTA6 / INTB1
INTB29	 N-((S)-1-bencil-2-hidroxi-etil)-2-ciano-2-[5-[1-[3-	(DMSO-d6, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 1,13-1,30 (m, 12H);	PM: 547,67 / MS (ESI) [M+1]	INTA6 / INTB1

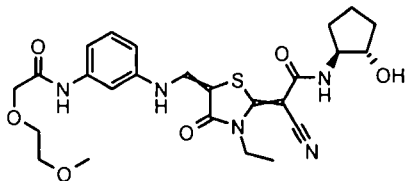
U33

	(2,2-dimetil-propionilamino)- fenilamino]-met-(E/Z)- iliden]-3-etil-4-oxo- tiazolidin-(2-(E o Z))- iliden]-acetamida	2,72-2,93 (m, 2H); 3,44 (m, 2H); 3,98-4,08 (m, 1H); 4,21 (q, 2H); 4,94 (t, 1H); 6,93 (d, 1H); 7,08-7,39 (m, 8H); 7,70 (s, 1H); 8,02 (s, 1H); 9,23 (s, 1H); 10,40 (s, 1H) ppm.	+: 548	
INTB30	 2-[5-[1-[3-cloro-5-(2,2- dimetil-propionilamino)- fenilamino]-met-(E/Z)- iliden]-3-etil-4-oxo- tiazolidin-(2-(E o Z))- iliden]-2-ciano-N-((1S,2S)-2- hidroxi-ciclopentil)- acetamida	(DMSO-d6, con soporte de K ₂ CO ₃ , Isómero principal): δ = 1,17-1,31 (m, 12H); 1,39-1,52 (m, 2H); 1,62 (m, 2H); 1,77-2,01 (m, 2H); 3,85 (m, 1H); 4,00 (m, 1H); 4,23 (q, 2H); 4,78 (d, 1H); 7,02 (s, 1H); 7,39 (s, 1H); 7,51 (s, 1H); 7,65 (s, 1H);	532,06 / 533	INTA7 / INTB1

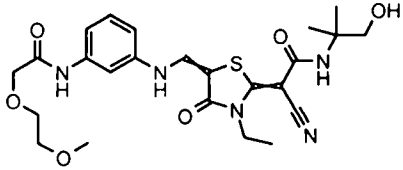
2434

		8,01 (s, 1H); 9,34 (s, 1H); 10,37 (s, 1H) ppm.		
INTB31	 2-[5-[1-[3-cloro-5-(2,2-dimetil-propionilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-2-ciano-N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-acetamida	(DMSO-d6, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 1,13-1,28 (m, 12H); 1,30 (s, 6H); 3,36 (d, 2H); 4,20 (q, 2H); 5,16 (s,b, 1H); 6,35-6,70 (s,b, 1H); 6,70-6,98 (s,b, 1H); 7,48 (s, 2H); 8,13 (s, 1H); 9,27 (s, 1H); 10,37 (s, 1H) ppm.	520,05 / 521	INTA7 / INTB1
INTB32	 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]-2-ciano-N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-acetamida	(DMSO-d6, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 1,26 (t, 3H); 1,35 (s, 6H); 1,40-1,54 (m, 2H); 1,54-1,69 (m,	499,59 / 500	INTA8 / INTB1

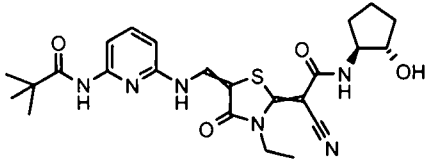
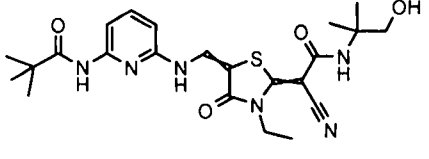
435

	iliden]-N-((1S,2S)-2-hidroxi-ciclopentil)-acetamida	2H); 1,75-2,03 (m, 2H); 3,85 (m, 1H); 3,99 (m, 1H); 4,23 (q, 2H); 4,78 (d, 1H); 5,75 (s, 1H); 6,96 (d, 1H); 7,25 (t, 1H); 7,34 (d, 1H); 7,42 (d, 1H); 7,86 (s, 1H); 8,04 (d, 1H); 9,64 (s, 1H); 10,38 (d, 1H) ppm.		
INTB33	 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-((1S,2S)-2-hidroxi-ciclopentil)-acetamida	(DMSO-d6, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 1,24 (t, 3H); 1,37-1,53 (m, 2H); 1,61 (m, 2H); 1,75-2,03 (m, 2H); 3,30 (s, 3H); 3,54 (m, 2H); 3,69 (m, 2H); 3,85 (m, 1H); 3,99 (m, 1H); 4,09 (s, 2H); 4,25 (q, 2H);	529,62 / 530	INTA9 / INTB1

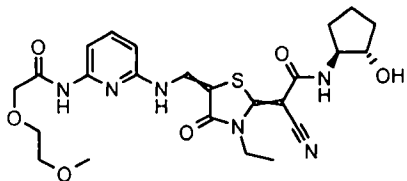
436

		4,79 (d, 1H); 7,00 (m, 1H); 7,22-7,30 (m, 2H); 7,36 (d, 1H); 7,72 (s, 1H); 8,01 (d, 1H); 9,71 (s, 1H); 10,41 (d, 1H) ppm.		
INTB34	 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	(DMSO-d ₆ , con soporte de K ₂ CO ₃ , Isómero 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.	517,60 / 518	INTA9 / INTB1

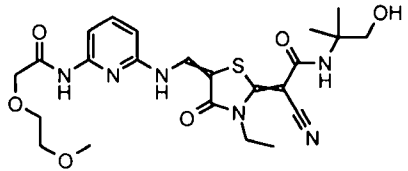
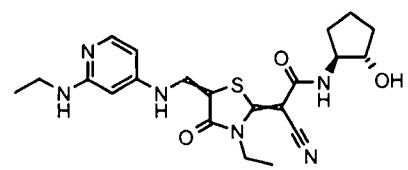
437

INTB35		(DMSO-d ₆ , con soporte de K ₂ CO ₃ , Isómero principal): δ = 1,18-1,32 (m, 12H); 1,38-1,54 (m, 2H); 1,61 (m, 2H); 1,77-2,03 (m, 2H); 3,85 (m, 1H); 4,00 (m, 1H); 4,23 (q, 2H); 4,79 (d, 1H); 6,78 (d, 1H); 7,41 (d, 1H); 7,65-7,76 (m, 2H); 8,74 (s, 1H); 9,68 (s, 1H); 10,70 (s, 1H) ppm.	498,61 / 499	INTA3 / INTB1
INTB36		(DMSO-d ₆ , con soporte de K ₂ CO ₃ , Isómero principal): δ = 1,06 (t, 3H); 1,25 (s, 9H); 1,30 (s, 6H); 3,39 (d, 2H); 4,21 (q, 2H);	486,59 / 487	INTA3 / INTB1

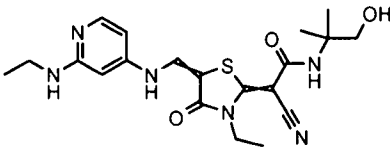
430

	iliden]-N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-acetamida	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.		
INTB37	 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-((1S,2S)-2-hidroxi-ciclopentil)-acetamida	(DMSO-d₆, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 1,26 (t, 3H); 1,35-1,54 (m, 2H); 1,62 (m, 2H); 1,75-2,04 (m, 2H); 3,33 (s, 3H); 3,52 (m, 2H); 3,79 (m, 2H); 3,84 (m, 2H); 3,99 (m, 2H); 4,15 (s, 2H); 4,23 (q, 2H); 4,80 (d, 1H); 6,81 (dd, 1H); 7,41 (d, 1H); 7,68-7,81 (m, 2H); 8,65 (s, 1H); 9,97 (s, 1H); 10,79 (s, 1H)	530,60 / 531	INTA1 0 / INTB1

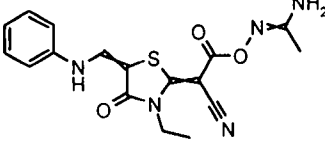
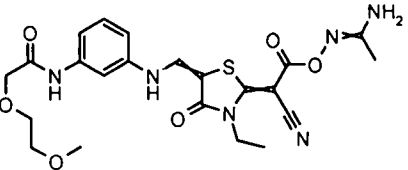
439

		ppm.		
INTB38	 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, con soporte 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, 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	INTA1 0 / INTB1
INTB39	 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-((1S,2S)-2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-acetamida	(DMSO-d₆, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 1,11 (t, 3H); 1,25 (t, 3H); 1,53 (m, 2H); 1,61 (m, 2H); 1,77-2,02 (m, 2H); ppm.	442,54 / 443	INTA2 / INTB1

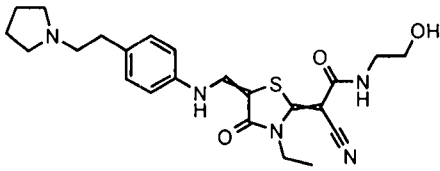
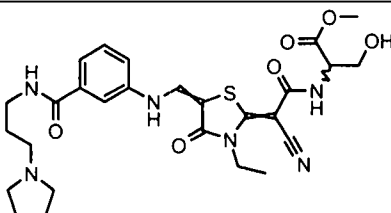
440

	ciclopentil)-acetamida	3,22 (m, 2H); 3,84 (m, 1H); 4,00 (m, 1H); 4,22 (q, 2H); 4,78 (d, 1H); 6,24 (s, 1H); 6,38-6,49 (m, 2H); 7,41 (d, 1H); 7,93 (d, 1H); 8,00 (d, 1H); 10,21 (d, 1H) ppm.		
INTB40	 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, con soporte de K ₂ CO ₃ , 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 / INTB1

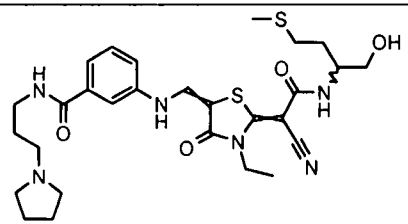
441

INTB41		(DMSO-d ₆ , con soporte de K ₂ CO ₃ , Isómero principal): δ = 1,27 (t, 3H); 1,82 (s, 3H); 4,26 (q, 2H); 7,05-7,15 (m, 1H); 7,28-7,42 (m, 4H); 8,20 (s, 1H); 10,58 (s, 1H) ppm.	371,42 / 372	INTA1 1 / INTB2
INTB42	 N-[3-[[[2-[(E o Z)-2-[[[1-aminoetiliden)amino]oxi]-1-ciano-2-oxoetiliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-5-(E/Z)-iliden]metil]amino]fenil]-2-(2-metoxi-etoxi)-acetamida	(DMSO-d ₆ , con soporte de K ₂ CO ₃ , Isómero principal): δ = 1,27 (t, 3H); 1,81 (s, 3H); 3,31 (s, 3H); 3,55 (t, 2H); 3,68 (t, 2H); 4,10 (s, 2H); 4,26 (q, 2H); 5,35-6,90 (b, 2H); 6,99-7,17 (m, 1H); 7,26-7,34 (m, 2H); 7,77 (s, 1H);	502,55 / 503	INTA9 / INTB2

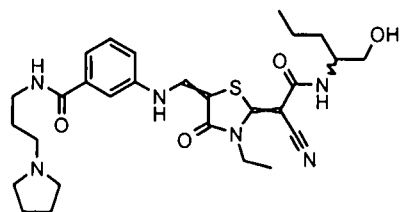
2442

		8,13 (s, 1H); 9,73 (s, 1H); 10,69 (s, 1H) ppm.		
INTB43	 2-ciano-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-(2-hidroxi-etil)-acetamida	(DMSO-d6, con soporte de K ₂ CO ₃ , Isómero principal): δ = 1,21 (t, 3H); 1,68 (m, 4H); 2,35-2,49 (m, 2H); 2,54-2,62 (m, 2H); 2,62-2,72 (m, 2H); 3,24 (q, 2H); 3,45 (q, 2H); 4,20 (q, 2H); 4,74 (t, 1H); 7,06-7,19 (m, 3H); 7,86-7,06 (m, 2H); 8,20 (s, 1H); 10,30 (s, 1H) ppm.	PM: 455,58 MS (ESI) [M+1] +: 456	INTA4 / INTB1
INTB44	 Metil éster de ácido 2-{2-	(DMSO-d6, con soporte de K ₂ CO ₃ , Isómero principal): δ = 1,26 (t, 3H);	PM: 570,66 MS (ESI) [M+1]	INTA5 / INTB1

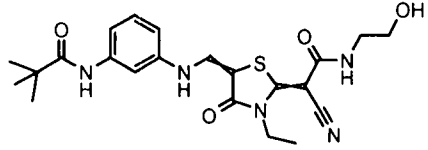
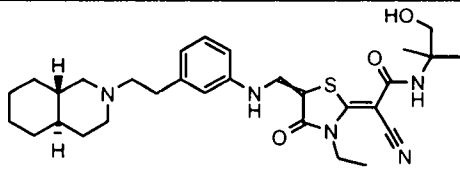
443

	ciano-2-[3-etil-4-oxo-5-[1-[3-(3-pirrolidin-1-il-propilcarbamil)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetilamino}-3-hidroxi-propiónico	1,60-1,79 (m, 6H); 2,35-2,48 (m, 6H); 3,19-3,48 (m, 2H); 3,68 (s, 3H); 3,70-3,89 (m, 2H); 4,27 (q, 2H); 4,45 (m, 1H); 5,26 (s, 1H); 7,32-7,46 (m, 3H); 7,50 (m, 1H); 7,72 (s, 1H); 8,22 (s, 1H); 8,61 (t, 1H); 10,49 (s, 1H) ppm.	+: 571	
INTB45	 3-{{2-[1-ciano-1-(1-hidroximetil-3-metilsulfanil-propilcarbamil)-met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-ilidenmetil]-amino}-N-(3-pirrolidin-1-il-propil)-	(DMSO-d6, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 1,25 (t, 3H); 1,60-1,90 (m, 8H); 2,04 (s, 3H); 2,32-2,48 (m, 8H); 3,20-3,51 (m, 4H); 3,98 (m, 1H); 4,25 (q, 2H);	PM: 586,77 / MS (ESI) [M+1] +: 587	INTA5 / INTB1

444

	benzamida	4,85 (s, 1H); 7,14 (d, 1H); 7,33-7,46 (m, 2H); 7,50 (m, 1H); 7,71 (s, 1H); 8,20 (s, 1H); 8,62 (t, 1H); 10,32 (s,b, 1H) ppm.		
INTB46	 3-([2-[1-ciano-1-(1-hidroximetil-butilcarbamil)-met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-ilidenmetil]-amino)-N-(3-pirrolidin-1-il-propil)-benzamida	(DMSO-d6, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 0,89 (t, 3H); 1,18-1,39 (m, 5H); 1,39-1,60 (m, 2H); 1,60-1,79 (m, 6H); 2,35-2,48 (m, 6H); 3,20-3,50 (m, 4H); 3,80-3,94 (m, 1H); 4,23 (q, 2H); 4,79 (s, 1H); 6,99 (d, 1H); 7,31-7,45 (m, 2H); 7,49 (d, 1H); 7,70 (s, 1H);	PM: 554,71 / MS INTB1 (ESI) [M+1]⁺: 555	INTA5 / INTB1

445

		8,20 (s, 1H); 8,61 (s, 1H); 10,39 (s,b, 1H) ppm.		
INTB47	 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-etil)-acetamida	(DMSO-d6, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 1,16-1,30 (m, 12H); 3,28 (q, 2H); 3,48 (q, 2H); 4,24 (q, 2H); 4,75 (t, 1H); 6,91 (d, 1H); 7,21 (t, 1H); 7,34 (d, 1H); 7,40 (s, 1H); 7,68 (s, 1H); 8,03 (s, 1H); 9,21 (s, 1H); 10,48 (s, 1H) ppm.	PM: 457,55 / MS (ESI) [M+1] + 458	INTA6 / INTB1
INTB48	 2-ciano-2-[3-etil-5-[1-{3-[(4aR,8aS)-2-(decahidro-isoquinolin-2-il)-etil]-fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-N-(2-hidroxi-etil)-acetamida	(DMSO-d6, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 0,70-1,30 (m, 16H); 1,40-1,71 (m, 6H); 1,88 (t, 1H);		INTA1 2 / INTB1

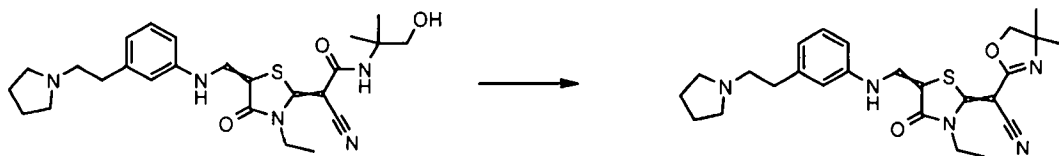
446

	iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-	2,35-2,50 (m,		
	(E o Z))-iliden]-N-(2-	2,60-2,71 (m,		
	hidroxi-1,1-dimetil-etil)-	1H);		
	acetamida	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.		

Síntesis de los compuestos de la fórmula general (I) de acuerdo con la invención

Ejemplo 1

(4,4-dimetil-4,5-dihidro-oxazol-2-il)-[3-etil-4-oxo-5-[1-[3-
5 (2-pirrolidin-1-il-etil)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-
tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetonitrilo



Se disuelven 46 mg del compuesto descrito como Inter-
mediario **INTB1**) en 10 ml de tetrahidrofurano, se mezcla con
10 74 mg de reactivo de Burges y se agita 2 horas a temperatura
ambiente. Se agregan 75 mg de bicarbonato de sodio y 1 ml de
dimetilformamida, y se agita 4 horas a 40°C. La mezcla de

448

reacción se combina con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrae consecutivamente con etil éster de ácido acético y una mezcla de diclorometano y metanol (100:1). Se concentran las fases orgánicas, se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y, después de purificar por cromatografía en gel de sílice, se obtienen 6 mg del compuesto del título.

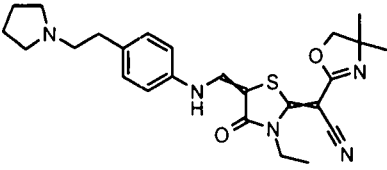
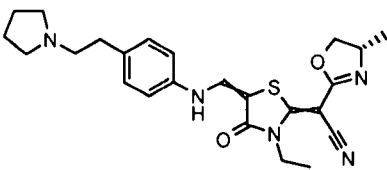
¹H-NMR (DMSO-d₆, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 1,18-1,33 (m, 9H); 1,68 (m, 4H); 2,45-2,54 (m,b, 4H); 2,56-2,67 (m, 2H); 2,67-2,78 (m, 2H); 4,00 (s, 2H); 4,24 (q, 2H); 6,92 (d, 1H); 7,08 (d, 1H); 7,14 (s, 1H); 7,22 (t, 1H); 8,15 (s, 1H); 10,38 (s, 1H) ppm.

Los siguientes compuestos de la fórmula general (I) se preparan con un procedimiento análogo al descripto previamente.

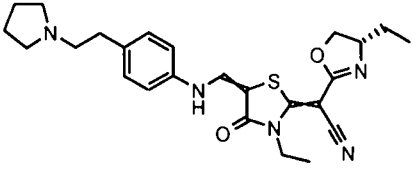
Tabla 6: Compuestos de la fórmula general (I)

Ejempl o N°	Estructura y nombre	¹ H-NMR	Peso mol. / MS (ESI) [M+1] ⁺	Educt o / Análo go de sínte sis
----------------	---------------------	--------------------	--	---

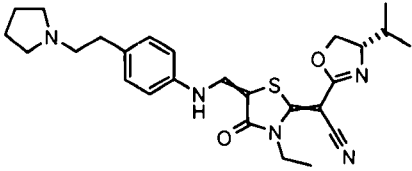
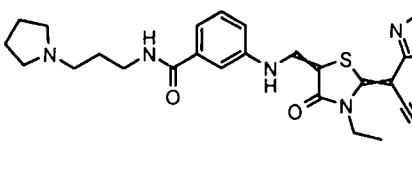
440

2	 (4,4-dimetil-4,5-dihidro-oxazol-2-il)-[3-etil-4-oxo-5-[1-[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E/Z))-iliden]-acetonitrilo	(CDCl₃, Isómero principal): δ = 1,37 (s, 6H); 1,41 (t, 3H); 1,69-1,88 (m, 4H); 2,57 (m, 4H); 2,62-2,73 (m, 2H); 2,76-2,86 (m, 2H); 4,03 (s, 2H); 4,40 (q, 2H); 6,96 (d, 2H); 7,20 (d, 2H); 7,51 (d, 1H); 10,41 (d, 1H) ppm.	PM: 465,62 MS (ESI) [M+1] + 466	INTB3 / 1
3	 [3-etil-4-oxo-5-[1-[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E/Z))-iliden]-((S)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-il)-acetonitrilo	(DMSO-d₆, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 1,10-1,34 (m, 6H); 1,60-1,75 (m, 4H); 2,37-2,48 (m, 4H); 2,55-2,75 (m, 4H); 3,85 (t, 1H); 4,17-4,45 (m,	PM: 451,59 MS (ESI) [M+1] + 452	INTB4 / 1

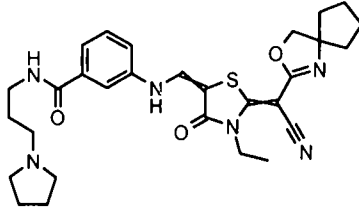
449

		4H); 7,09-7,27 (m,b, 4H); 8,10 (s, 1H); 10,40 (s, 1H) ppm.		
4	 ((S)-4-etil-4,5-dihidro-oxazol-2-il)-[3-etil-4-oxo-5-[1-[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetonitrilo	(CDCl₃, Isómero principal): δ = 1,01 (t, 3H); 1,40 (t, 3H); 1,53-1,70 (m, 2H); 1,76-1,91 (m, 4H); 2,55-2,68 (m, 4H); 2,68-2,79 (m, 2H); 2,79-2,91 (m, 2H); 3,97 (t, 1H); 4,19-4,33 (m, 1H); 4,35-4,49 (m, 3H); 6,96 (d, 2H); 7,20 (d, 2H); 7,51 (d, 1H); 10,41 (d, 1H) ppm.	PM: 465,62 / MS (ESI) [M+1] + 466	INTB5 1

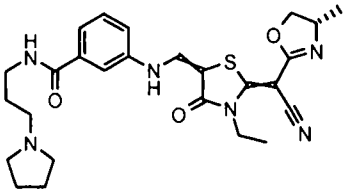
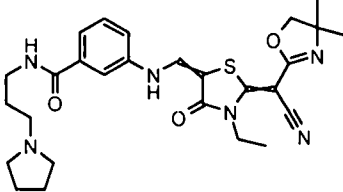
4150

5	 [3-etil-4-oxo-5-[1-[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-((S)-4-isopropil-4,5-dihidro-oxazol-2-il)-acetonitrilo	(DMSO-d6, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 0,88 (d, 3H); 0,96 (d, 3H); 1,26 (t, 3H); 1,61-1,81 (m, 5H); 2,39-2,49 (m, 4H); 2,53-2,65 (m, 2H); 2,65-2,76 (m, 2H); 4,00-4,15 (m, 2H); 4,18-4,36 (m, 3H); 7,13-7,30 (m, 4H); 8,10 (s, 1H); 10,38 (s, 1H) ppm.	PM: 479,65 MS (ESI) [M+1] ⁺: 480	INTB6 / 1
6	 3-{[2-[1-ciano-1-(4,5-dihidro-oxazol-2-il)-met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-iliden]-met-(E/Z)-iliden}-4-oxo-5-[1-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-((S)-4-isopropil-4,5-dihidro-oxazol-2-il)-acetonitrilo	(DMSO-d6, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 1,25 (t, 3H); 1,60-1,80 (m,b, 6H); 2,39-2,55 (m,b, 4H);	PM: 494,61 MS (ESI) [M+1] ⁺: 495	INTB7 / 1

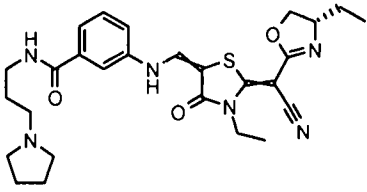
2151

	ilidenmetil]-amino)-N-(3-pirrolidin-1-il-propil)-benzamida	6H); 3,25-3,39 (m,b, 2H); 4,00 (t, 2H); 4,25 (q, 2H); 4,31 (t, 2H); 7,33-7,47 (m, 2H); 7,47-7,57 (m, 1H); 7,76 (s, 1H); 8,24 (s, 1H); 8,63 (t, 1H); 10,50 (s,b, 1H) ppm.		
7	 3-({2-[1-ciano-1-(3-oxa-1-aza-spiro[4,4]non-1-en-2-il)-met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-ilidenmetil]-amino)-N-(3-pirrolidin-1-il-propil)-benzamida	(DMSO-d₆, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 1,26 (t, 3H); 1,57-1,92 (m, 14H); 2,37-2,51 (m, 6H); 3,21-3,32 (m, 2H); 4,15 (s, 2H); 4,25 (q, 2H); 7,30-7,48 (m, 2H); 7,52 (s, 1H); 7,72 (s, 1H); 8,23 (s, 1H); 8,62 (t, 1H);	PM: 548,70 / MS 1 (ESI) [M+1] +: 549	INTB8

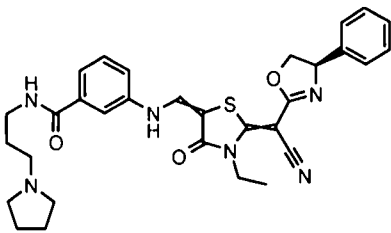
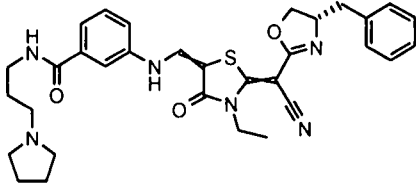
452

		10,49 (s, 1H) ppm.		
8	 3-({2-[1-ciano-1-((S)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-il)-met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-ilidenmetil]-amino)-N-(3-pirrolidin-1-il-propil)-benzamida	(DMSO-d₆, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 1,13-1,29 (m, 6H); 1,60-1,78 (m, 6H); 2,34-2,50 (m, 6H); 3,18-3,30 (m, 2H); 3,65-3,73 (m, 1H); 4,13-4,36 (m, 4H); 7,09 (d, 1H); 7,25 (t, 1H); 7,34 (d, 1H); 7,45 (s, 1H); 8,39 (s, 1H); 8,52 (t, 1H); 10,50 (s, 1H) ppm.	PM: 508,64 / MS 1 (ESI) [M+1] + 509	INTB9
9	 3-({2-[1-ciano-1-(4,4-dimetil-4,5-dihidro-oxazol-2-il)-met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-ilidenmetil]-amino)-N-(3-pirrolidin-1-il-propil)-benzamida	(DMSO-d₆, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 1,15-1,38 (m, 9H);	PM: 522,67 / MS 1 (ESI) [M+1]	INTB1

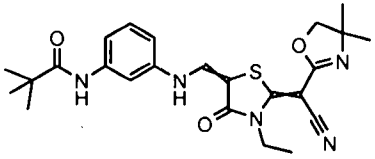
453

	il)-met-(E o Z)-iliden]-3- etil-4-oxo-tiazolidin-(5- (E/Z))-ilidenmetil]-amino)-N- (3-pirrolidin-1-il-propil)- benzamida	1,76-2,07 (m, 6H); 2,84-3,24 (m, 6H); 3,24-3,37 (m, 2H); 4,01 (s, 2H); 4,25 (q, 2H); 7,08 (s, 1H); 7,31 (s, 1H); 7,37-7,50 (m, 2H); 8,15 (m, 1H); 8,34 (s, 1H); 10,51 (d, 1H) ppm.	+: 523	
10	 3-({[2-[1-ciano-1-((S)-4-etil- 4,5-dihidro-oxazol-2-il)-met- (E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo- tiazolidin-(5-(E/Z))- ilidenmetil]-amino)-N-(3- pirrolidin-1-il-propil)- benzamida	(DMSO-d6, con soporte de K ₂ CO ₃ , Isómero principal): δ = 0,93 (t, 3H); 1,23 (t, 3H); 1,45-1,61 (m, 2H); 1,61-1,78 (m, 6H); 2,33-2,50 (m, 6H); 3,20-3,31 (m, 2H); 3,92 (m, 1H); 4,10-4,38 (m, 4H); 7,16-7,72 (m,	PM: 522,67 MS (ESI) [M+1] +: 523	INTB1 1 / 1

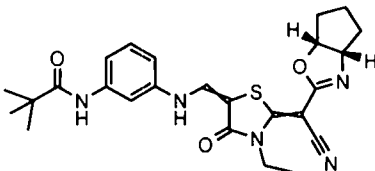
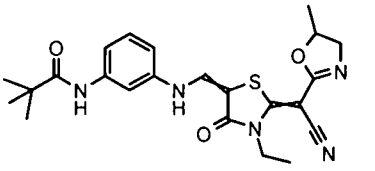
4/54

		4H); 8,30 (s, 1H); 8,59 (s, 1H); 10,51 (s, 1H) ppm.		
11	 3-({2-[1-ciano-1-((R)-4-phenil-4,5-dihidro-oxazol-2-il)-met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-ilidenmetil]-amino)-N-(3-pirrolidin-1-il-propil)-benzamida	(DMSO-d6, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 1,29 (t, 3H); 1,59-1,80 (m, 6H); 2,32-2,50 (m, 6H); 3,18-3,31 (m, 2H); 4,17 (t, 1H); 4,31 (q, 2H); 4,75 (t, 1H); 5,42 (t, 1H); 7,20-7,58 (m, 8H); 7,71 (s, 1H); 8,25 (s, 1H); 8,61 (t, 1H); 10,50 (s, 1H) ppm.	PM: 570,71 MS / (ESI) 1 [M+1]⁺: 571	INTB1 2 / 1
12	 3-({2-[1-((S)-4-bencil-4,5-dihidro-oxazol-2-il)-met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-ilidenmetil]-amino)-N-(3-pirrolidin-1-il-propil)-benzamida	(DMSO-d6, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 1,25 (t, 3H);	PM: 584,74 MS / (ESI) 1 [M+1]	INTB1 3 / 1

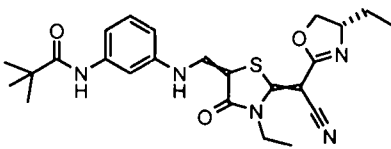
C155

	dihidro-oxazol-2-il)-1-ciano- met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4- oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))- ilidenmetil]-amino}-N-(3- pirrolidin-1-il-propil)- benzamida	1,59-1,82 (m, 6H); 2,32-2,50 (m, 6H); 2,65-2,80 (m, 1H); 3,05 (dd, 1H); 3,20-3,31 (m, 2H); 4,03 (t, 1H); 4,17-4,33 (m, 3H); 4,49-4,62 (m, 1H); 6,98-7,55 (m, 10H); 8,20 (s, 1H); 10,51 (s, 1H) ppm.	+: 585	
13	 N-(3-([2-[1-ciano-1-(4,4-dimetil-4,5-dihidro-oxazol-2-il)-met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-ilidenmetil]-amino)-fenil)-2,2-dimetil-propionamida	(DMSO-d6, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 1,14-1,35 (m, 18H); 3,99 (d, 2H); 4,24 (q, 2H); 6,94 (d, 1H); 7,25 (t, 1H); 7,35 (d, 1H); 7,70 (s, 1H); 8,08 (s, 1H); 9,22 (s, 1H); 10,50 (s, 1H)	PM: 467,59 MS (ESI) [M+1] +: 468	INTB1 4 / 1

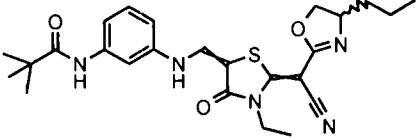
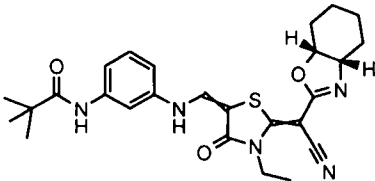
C156

		ppm.		
14	 N-(3-([2-[(3aS,6aR)-1-ciano-1,4,5,6,6a-tetrahydro-3aH-ciclopentaoxazol-2-il]-met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-ilidenmetil]-amino}-fenil)-2,2-dimetil-propionamida	(DMSO-d6, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 1,14-1,29 (m, 12H); 1,29-1,48 (m, 1H); 1,53-1,85 (m, 4H); 1,85-1,98 (m, 1H); 4,23 (q, 2H); 4,68 (t, 1H); 5,03 (t, 1H); 6,92 (d, 1H); 7,23 (t, 1H); 7,35 (d, 1H); 7,69 (s, 1H); 8,08 (s, 1H); 9,23 (s, 1H); 10,49 (s, 1H) ppm.	PM: 479,60 MS (ESI) [M+1] +: 480	INTB1 5 / 1
15	 N-(3-([2-[1-ciano-1-(5-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-il)]-met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-ilidenmetil]-amino}-fenil)-2,2-dimetil-propionamida	(DMSO-d6, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 1,18-1,29 (m, 12H); 1,33 (d, 3H); 3,52 (dd, 1H);	PM: 453,56 MS (ESI) [M+1] +: 454	INTB1 6 / 1

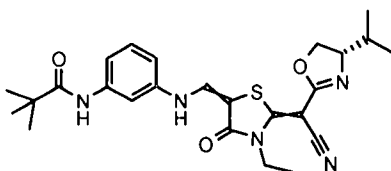
C15

	ilidenmetil]-amino)-fenil)- 2,2-dimetil-propionamida	4,10 (dd, 1H); 4,25 (q, 2H); 4,79 (m, 1H); 6,94 (d, 1H); 7,24 (t, 1H); 7,38 (d, 1H); 7,72 (s, 1H); 8,06 (s, 1H); 10,49 (s, 1H) ppm.		
16	 N-(3-([2-([1-ciano-1-((S)-4-ethyl-4,5-dihidro-oxazol-2-il)-met-(E o Z)-iliden]-3-ethyl-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-ilidenmetil]-amino)-fenil)-2,2-dimetil-propionamida	(DMSO-d6, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 0,94 (t, 3H); 1,14-1,33 (m, 12H); 1,49-1,66 (m, 2H); 3,93-4,05 (m, 1H); 4,16-4,30 (m, 3H); 4,36 (t, 1H); 6,86 (d, 1H); 7,25 (t, 1H); 7,37 (d, 1H); 7,72 (s, 1H); 8,05 (d, 1H); 9,25 (s, 1H); 10,50 (d, 1H) ppm.	PM: 467,59 MS / (ESI) 1 [M+1] *: 468	INTB1 7 / 1

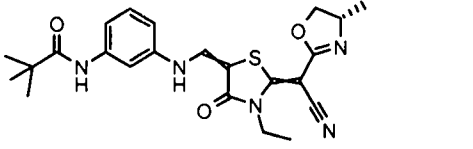
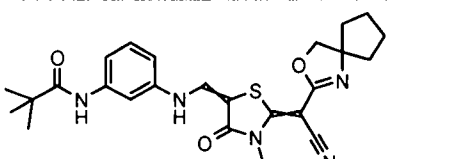
458

17	 N-(3-([2-([1-ciano-1-(4-propil-4,5-dihidro-oxazol-2-il)-met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-ilidenmetil]-amino)-fenil)-2,2-dimetil-propionamida	(DMSO-d₆, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 0,93 (t, 3H); 1,13-1,30 (m, 12H); 1,31-1,64 (m, 4H); 3,97 (t, 1H); 4,19-4,31 (m, 3H); 4,38 (t, 1H); 6,95 (d, 1H); 7,25 (t, 1H); 7,38 (d, 1H); 7,73 (s, 1H); 8,06 (d, 1H); 9,25 (s, 1H); 10,50 (d, 1H) ppm.	PM: 481,62 MS (ESI) [M+1] +: 482	INTB1 8 / 1
18	 N-(3-([2-((3aS,7aR)-1-ciano-1-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-benzooxazol-2-il)-met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-ilidenmetil]-amino)-fenil)-2,2-dimetil-propionamida	(DMSO-d₆, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 1,16-1,30 (m, 12H); 1,32-1,51 (m, 4H); 1,72-1,90 (m, 4H); 4,10 (m, 1H);	PM: 493,63 MS (ESI) [M+1] +: 494	INTB1 9 / 1

459

	2,2-dimetil-propionamida	4,26 (q, 2H); 4,60 (m, 1H); 6,95 (d, 1H); 7,24 (t, 1H); 7,37 (d, 1H); 7,73 (s, 1H); 8,06 (d, 1H); 9,24 (s, 1H); 10,50 (d, 1H) ppm.		
19	 N-(3-([2-[1-ciano-1-((S)-4-isopropil-4,5-dihidro-oxazol-2-il)-met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-ilidenmetil]-amino)-fenil)-2,2-dimetil-propionamida	(DMSO-d₆, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 0,90 (d, 3H); 0,99 (d, 3H); 1,13-1,33 (m, 12H); 1,73 (m, 1H); 4,00-4,15 (m, 2H); 4,17-4,38 (m, 3H); 7,05 (d, 1H); 7,25 (t, 1H); 7,38 (d, 1H); 7,73 (s, 1H); 8,08 (d, 1H); 9,26 (s, 1H); 10,50 (d, 1H) ppm.	PM: 481,62 MS (ESI) [M+1] +: 482	INTB2 0 / 1

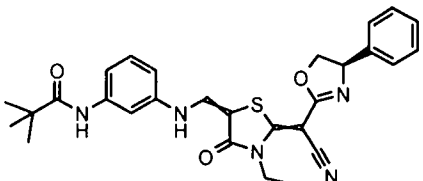
460

20  N-(3-([2-[1-ciano-1-((S)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-il)-met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-ilidenmetil]-amino)-fenil)-2,2-dimetil-propionamida		(DMSO-d6, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 1,12-1,30 (m, 15); 3,72-3,87 (m, 1H); 4,17-4,42 (m, 4H); 6,83 (s,b, 1H); 7,18 (t, 1H); 7,32 (d, 1H); 7,56 (s, 1H); 8,17 (s, 1H); 9,25 (s, 1H); 10,51 (s, 1H) ppm.	PM: 453,56 MS (ESI) [M+1] + 454	INTB2 1 / 1
21  N-(3-([2-[1-ciano-1-(3-oxa-1-aza-spiro[4,4]non-1-en-2-il)-met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-ilidenmetil]-amino)-fenil)-2,2-dimetil-propionamida		(DMSO-d6, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 1,14-1,31 (m, 12H); 1,57-1,74 (m, 4H); 1,74-1,90 (m, 4H); 4,13 (s, 2H); 4,25 (q, 2H); 6,96 (d, 1H); 7,27 (t, 1H);	PM: 493,63 MS (ESI) [M+1] + 494	INTB2 2 / 1

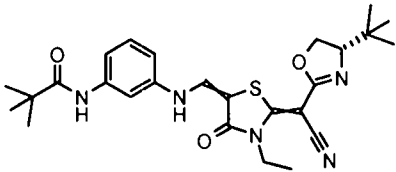
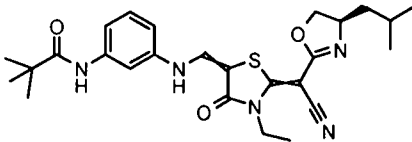
467

		7,38 (d, 1H); 7,75 (s, 1H); 8,15 (d, 1H); 9,26 (s, 1H); 10,43 (d, 1H) ppm.		
22	 Metil éster de ácido 2-{ciano-[5-[1-[3-(2,2-dimetil-propionilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-metil}-4,5-dihidro-oxazol-4-carboxílico	(DMSO-d6, con soporte de K ₂ CO ₃ , Isómero principal): δ = 1,15-1,31 (m, 9H); 3,71 (s, 3H); 4,27 (q, 2H); 4,44-4,56 (m, 2H); 4,96 (t, 1H); 6,95 (d, 1H); 7,25 (t, 1H); 7,38 (d, 1H); 7,75 (s, 1H); 8,10 (d, 1H); 9,26 (s, 1H); 10,54 (d, 1H) ppm.	PM: 497,57 MS (ESI) [M+1] +: 498	INTB2 3 / 1
23	 N-(3-([2-[1-ciano-1-((4R,5R)-4-metil-5-fenil-4,5-dihidro-	(DMSO-d6, con soporte de K ₂ CO ₃ , Isómero principal): δ = 1,20-1,33 (m, 12H); 1,40 (d, 1H);	PM: 529,66 MS (ESI) [M+1] +:	INTB2 4 / 1

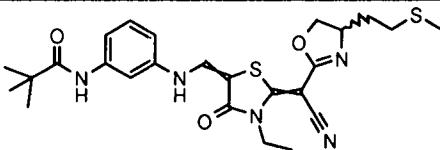
462

	oxazol-2-il)-met-(E o Z)- iliden]-3-etil-4-oxo- tiazolidin-(5-(E/Z))- ilidenmetil]-amino}-fenil)- 2,2-dimetil-propionamida	4,13 (m, 1H); 4,29 (q, 2H); 5,27 (d, 1H); 6,95 (d, 1H); 7,25 (t, 1H); 7,32-7,48 (m, 6H); 7,75 (s, 1H); 8,10 (d, 1H); 9,25 (s, 1H); 10,53 (d, 1H) ppm.	530	
24	 N-(3-({2-[1-ciano-1-((R)-4-fenil-4,5-dihidro-oxazol-2-il)-met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-ilidenmetil]-amino}-fenil)-2,2-dimetil-propionamida	(DMSO-d ₆ , con soporte de K ₂ CO ₃ , Isómero principal): δ = 1,17-1,35 (m, 12H); 4,07 (t, 1H); 4,30 (q, 2H); 4,74 (t, 1H); 5,43 (t, 1H); 6,91 (d, 1H); 7,18-7,43 (m, 7H); 7,70 (s, 1H); 8,08 (d, 1H); 9,24 (s, 1H); 10,51 (d, 1H) ppm.	PM: 515,64 MS (ESI) [M+1] +: 516	INTB2 5 / 1

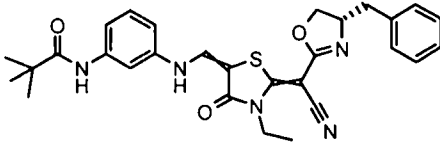
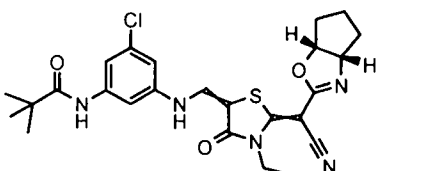
463

25	 N-(3-([2-[1-((S)-4-ter-butyl-4,5-dihidro-oxazol-2-il)-1-ciano-met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-ilidenmetil]-amino)-fenil)-2,2-dimetil-propionamida	(DMSO-d6, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 0,91 (s, 9H); 1,15-1,34 (m, 12H); 3,97-4,07 (m, 1H); 4,13-4,33 (m, 4H); 6,96 (d, 1H); 7,26 (t, 1H); 7,38 (d, 1H); 7,23 (s, 1H); 8,05 (d, 1H); 9,25 (s, 1H); 10,49 (d, 1H) ppm.	PM: 495,65 MS (ESI) [M+1] +: 496	INTB2 6 / 1
26	 N-(3-([2-[1-ciano-1-((R)-4-isobutil-4,5-dihidro-oxazol-2-il)-met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-ilidenmetil]-amino)-fenil)-2,2-dimetil-propionamida	(DMSO-d6, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 0,89-1,00 (m, 6H); 1,14-1,41 (m, 13H); 1,49-1,61 (m, 1H); 1,69-1,82 (m, 1H); 3,92 (t, 1H);	PM: 495,65 MS (ESI) [M+1] +: 496	INTB2 7 / 1

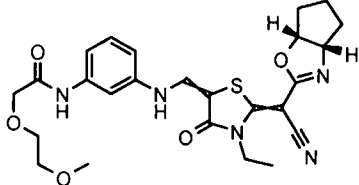
464

		4,19-4,35 (m, 3H); 4,40 (t, 1H); 6,94 (d, 1H); 7,25 (t, 1H); 7,37 (d, 1H); 7,72 (s, 1H); 8,08 (s, 1H); 9,26 (s, 1H); 10,50 (s, 1H) ppm.		
27	 N-(3-{[2-[1-ciano-1-[4-(2-metilsulfanil-etil)-4,5-dihidro-oxazol-2-il]-met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-ilidenmetil]-amino}-fenil)-2,2-dimetil-propionamida	(DMSO-d₆, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 1,15-1,33 (m, 12H); 1,79 (q, 2H); 2,61 (m, 2H); 4,03 (t, 1H); 4,26 (q, 2H); 4,30-4,44 (m, 2H); 6,95 (d, 1H); 7,25 (t, 1H); 7,38 (d, 1H); 7,75 (s, 1H); 8,06 (d, 1H); 9,26 (s, 1H); 10,50 (d, 1H) ppm.	PM: 513,68 MS / (ESI) 1 [M+1] 514	INTB2 8 / 1

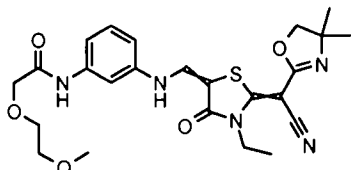
465

28	 N-(3-([2-[1-((S)-4-bencil-4,5-dihidro-oxazol-2-il)-1-ciano-met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-ilidenmetil]-amino)-fenil)-2,2-dimetil-propionamida	(DMSO-d6, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 1,16-1,31 (m, 12H); 2,73 (dd, 1H); 3,07 (dd, 1H); 3,97-4,09 (m, 1H); 4,19-4,33 (m, 3H); 4,57 (m, 1H); 6,97 (d, 1H); 7,19-7,41 (m, 7H); 7,75 (s, 1H); 8,09 (d, 1H); 9,26 (s, 1H); 10,57 (d, 1H) ppm.	PM: 529,66 MS (ESI) [M+1]⁺: 530	INTB2 9 / 1
29	 N-(3-cloro-5-([2-[(3aS,6aR)-1-ciano-1,4,5,6,6a-tetrahidro-3aH-ciclopentaoxazol-2-il-met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-ilidenmetil]-amino)-fenil)-2,2-dimetil-propionamida	(DMSO-d6, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 1,13-1,41 (m, 13H); 1,53-1,82 (m, 4H); 1,82-1,98 (m, 1H); 4,23 (q, 2H);	PM: 514,05 MS (ESI) [M+1]⁺: 515	INTB3 0 / 1

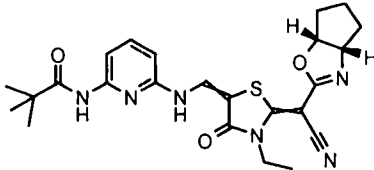
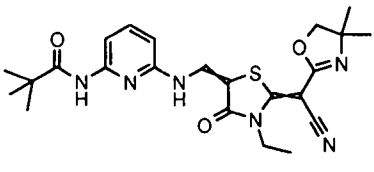
2167

	tiazolidin-(5-(E/Z))- ilidenmetil]-amino}-fenil)-2- hidroxi-2-metil-propionamida	1,52-1,82 (m, 1H); 1,82-1,98 (m, 1H); 4,25 (q, 2H); 4,69 (t, 1H); 5,04 (t, 1H); 5,25 (s, 1H); 6,95 (d, 1H); 7,24 (t, 1H); 7,43 (d, 1H); 7,84 (s, 1H); 8,08 (s, 1H); 9,63 (s, 1H); 10,47 (s, 1H) ppm.		
32	 N-(3-{[2-[(3aS,6aR)-1-ciano-1,4,5,6,6a-tetrahidro-3aH-ciclopentaoxazol-2-il-met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-ilidenmetil]-amino}-fenil)-2-(2-metoxi-etoxi)-acetamida	(DMSO-d6, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 1,18-1,46 (m, 1H); 1,24 (t, 3H); 1,50-1,83 (m, 4H); 1,83-1,98 (m, 1H); 3,30 (s, 3H); 3,54 (t, 2H); 3,68 (t, 2H); 4,09 (s, 2H); 4,24 (q, 2H); 4,69 (t, 1H); 5,05 (t, 1H);	PM: 511,60 MS (ESI) [M+1] +: 512	INTB3 3 / 1

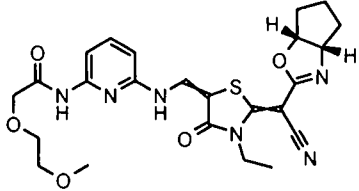
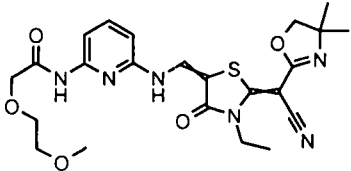
468

		6,94-7,04 (m, 1H); 7,22-7,31 (m, 2H); 7,74 (s, 1H); 8,05 (s, 1H); 9,70 (s, 1H); 10,51 (s, 1H) ppm.		
33	 N-(3-([2-[1-ciano-1-(4,4-dimetil-4,5-dihidro-oxazol-2-il)-met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-ilidenmetil]-amino}-fenil)-2-(2-metoxi-etoxi)-acetamida	(DMSO-d₆, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 1,25 (t, 3H); 1,30 (m, 6H); 3,30 (s, 3H); 3,54 (t, 2H); 3,68 (t, 2H); 4,01 (s, 2H); 4,19 (s, 2H); 4,24 (q, 2H); 6,96-7,03 (m, 1H); 7,23-7,31 (m, 2H); 7,78 (s, 1H); 8,06 (s, 1H); 9,71 (s, 1H); 10,52 (s, 1H) ppm.	PM: 499,59 MS (ESI) [M+1] +: 500	INTB3 4 / 1

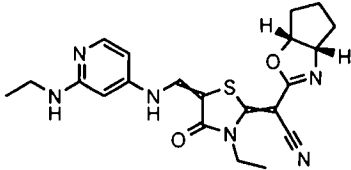
269

34  N-(6-([2-[(3aS,6aR)-1-ciano-1,4,5,6,6a-tetrahydro-3aH-ciclopentaoxazol-2-il-met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-ilidenmetil]-amino)-piridin-2-il)-2,2-dimetil-propionamida		(DMSO-d₆, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 1,15-1,45 (m, 13H); 1,53-1,82 (m, 4H); 1,82-1,98 (m, 1H); 4,24 (q, 2H); 4,69 (t, 1H); 5,04 (t, 1H); 6,81 (dd, 1H); 7,66-7,78 (m, 2H); 8,79 (d, 1H); 9,70 (s, 1H); 10,77 (d, 1H) ppm.	PM: 480,59 MS (ESI) [M+1] + 481	INTB3 5 / 1
35  N-(6-([2-[1-ciano-1-(4,4-dimetil-4,5-dihidro-oxazol-2-il)-met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-ilidenmetil]-amino)-piridin-2-il)-2,2-dimetil-propionamida		(DMSO-d₆, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 1,20-1,29 (m, 12H); 1,30 (s, 6H); 4,01 (s, 2H); 4,25 (q, 2H); 6,81 (dd, 1H); 7,68-7,77 (m, 2H);	PM: 468,58 MS (ESI) [M+1] + 469	INTB3 6 / 1

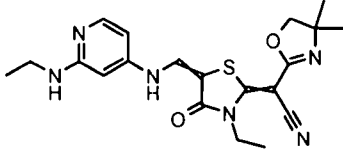
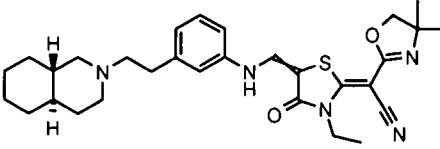
470

		8,80 (s, 1H); 9,70 (s, 1H); 10,80 (s, 1H) ppm.		
36	 N-(6-([2-[(3aS,6aR)-1-ciano-1,4,5,6,6a-tetrahydro-3aH-ciclopentaoxazol-2-il-met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-ilidenmetil]-amino)-piridin-2-il)-2-(2-metoxi-etoxi)-acetamida	(DMSO-d₆, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 1,15-1,49 (m, 4H); 1,49-1,82 (m, 4H); 1,82-1,98 (m, 1H); 3,32 (s, 3H); 3,51 (t, 2H); 3,69 (t, 2H); 4,14 (d, 2H); 4,22 (q, 2H); 4,68 (t, 1H); 5,03 (t, 1H); 6,80 (d, 1H); 7,66-7,79 (m, 2H); 8,74 (s, 1H); 9,94 (s, 1H); 10,82 (s, 1H) ppm.	PM: 512,59 MS / (ESI) 1 [M+1] +: 513	INTB3 7 / 1
37	 N-(6-([2-[1-ciano-1-(4,4-	(DMSO-d₆, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ =	PM: 500,58 MS / (ESI) 1	INTB3 8 / 1

471

	dimetil-4,5-dihidro-oxazol-2-il)-met-(E o Z)-iliden]-3- etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-ilidenmetil]-amino)- piridin-2-il)-2-(2-metoxi- etoxi)-acetamida	1,25 (t, 3H); 1,30 (s, 6H); 3,32 (s, 3H); 3,52 (t, 2H); 3,69 (t, 2H); 4,01 (s, 2H); 4,16 (s, 2H); 4,24 (q, 2H); 6,83 (dd, 1H); 7,72-7,80 (m, 2H); 8,72 (s, 1H); 9,98 (s, 1H); 10,87 (s, 1H) ppm.	[M+1] +: 501	
38	 [3-etil-5-[1-(2-etilamino- piridin-4-ilamino)-met-(E/Z)- iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-(3aS,6aR)- 4,5,6,6a-tetrahidro-3aH- ciclopentaoxazol-2-il- acetonitrilo	(DMSO-d₆, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 1,12 (t, 3H); 1,25 (t, 3H); 1,28-1,42 (m, 1H); 1,52-1,82 (m, 4H); 1,83-1,97 (m, 1H); 3,22 (quintuplete, 2H); 4,23 (q, 2H); 4,70 (t, 1H); 5,05 (t, 1H); 6,23 (s, 1H);	PM: 424,53 MS (ESI) [M+1] +: 425	INTB3 9 / 1

472

		6,38-6,50 (m, 2H); 7,82 (d, 1H); 8,06 (s, 1H); 10,33 (s, 1H) ppm.		
39	 (4,4-dimetil-4,5-dihidro-oxazol-2-il)-[3-etil-5-[1-(2-etilamino-piridin-4-ilamino)-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetonitrilo	(DMSO-d₆, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 1,20 (t, 3H); 1,31 (t, 3H); 1,36 (s, 6H); 3,30 (quintuplete, 2H); 4,08 (s, 2H); 4,30 (q, 2H); 6,31 (s, 1H); 6,46-6,57 (m, 2H); 7,90 (d, 1H); 8,10 (d, 1H); 10,42 (d, 1H) ppm.	PM: 412,52 MS / (ESI) 1 [M+1] +: 413	INTB4 0 / 1
40	 (4,4-dimetil-4,5-dihidro-oxazol-2-il)-[3-etil-5-[1-(3-[(4aR,8aS)-2-(decahidro-	(DMSO-d₆, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): 0,70-1,33 (m, 16H); 1,36-1,72 (m, 6H); 1,89 (t, 1H);	PM: 533,74 MS / (ESI) 1 [M+1] +:	INTB4 8 / 1

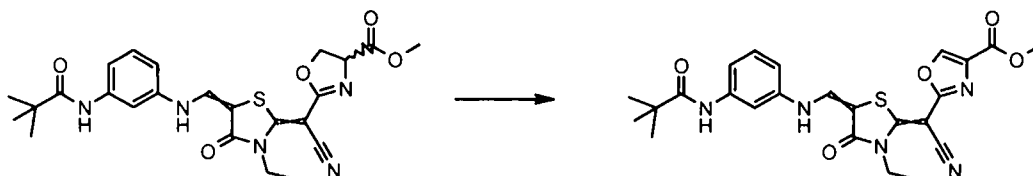
173

	isoquinolin-2-il)-etil]- fenilamino}-met-(E/Z)- iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2- (E o Z))-iliden]-acetonitrilo	2,35-2,50 (m, 2H); 2,59-2,95 (m, 4H); 3,95 (s, 2H); 4,19 (q, 2H); 6,87 (d, 1H); 6,97-7,25 (m, 3H); 8,10 (s, 1H); 10,32 (s,b, 1H) ppm.	534	
--	---	--	-----	--

Síntesis de otros compuestos de la fórmula general (I) de acuerdo con la invención

Ejemplo 41

Metil éster de ácido 2-{ciano-[5-[1-[3-(2,2-dimetil-
 5 propionilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-
 tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-metil)-oxazol-4-carboxílico



Se disuelven 100 mg del compuesto descrito como **Ejem-
 plo 22)** en 6 ml de benzol. Se agregan 54 mg de DDQ y se agi-
 10 ta 10 minutos a reflujo. La mezcla de reacción se combina
 con agua y se extrae con etil éster de ácido acético. La so-
 lución orgánica se lava con solución saturada de cloruro de
 sodio, se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y, des-
 pués de purificar por cromatografía en gel de sílice y fi-

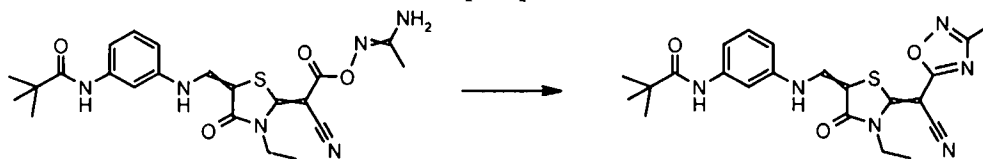
474

nalmente cristalizar con etanol, se obtienen 11 mg del compuesto del título como una mezcla isomérica 5-(E/Z) dependiente del pH.

¹H-NMR (DMSO-d₆, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ
 5 = 1,24 (s, 9H); 1,30 (t, 3H); 3,86 (s, 3H); 4,30 (q, 2H);
 6,89-7,02 (m, 1H); 7,19-7,33 (m, 2H); 7,39 (d, 1H); 7,73 (s,
 1H); 8,17 (s, 1H); 8,86 (s, 1H); 9,26 (s, 1H); 10,81 (s, 1H)
 ppm.

Ejemplo 42

10 N-(3-{[2-[1-ciano-1-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-met-(E o
 Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-ilidenmetil]-
 amino}-fenil)-2,2-dimetil-propionamida



Se disuelven 205 mg del compuesto descrito como **Inter-**
 15 **mediario INTB2**) en 16 ml de tetrahidrofurano, se mezcla con
 270 mg de reactivo de Burges y se agita una hora a reflujo.
 La mezcla de reacción se combina con una solución semisatu-
 rada de bicarbonato de sodio y se extrae con diclorometano.
 La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concen-
 20 tra y, después de purificar por cromatografía en gel de sí-
 lice, se obtienen 27 mg del compuesto del título.

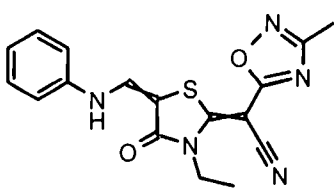
¹H-NMR (DMSO-d₆, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ
 = 1,24 (s, 9H); 1,31 (t, 3H); 2,40 (s, 3H); 4,32 (q, 2H);

475

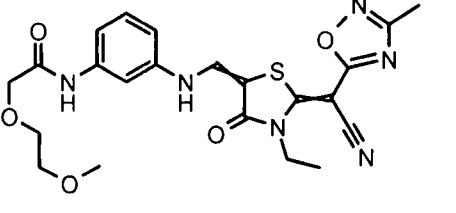
7,00 (d, 1H); 7,28 (t, 1H); 7,39 (d, 1H); 7,79 (s, 1H); 8,20 (s, 1H); 9,28 (s, 1H); 10,83 (s,b, 1H) ppm.

Los siguientes compuestos de la fórmula general (I) pueden prepararse de forma análoga.

5 Tabla 7: Compuestos de la fórmula general (I)

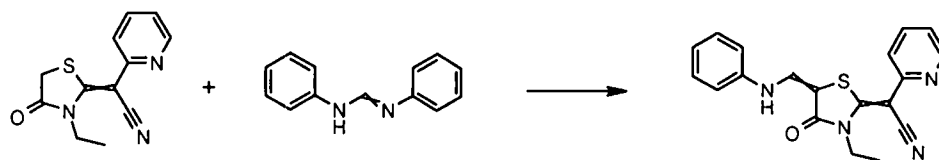
Ejemplo N°	Estructura y nombre	¹ H-NMR	Peso mol. / MS (ESI) [M+1] ⁺	Educt o / Análo go de sinte sis
43	 [3-etil-4-oxo-5-[1-fenilamino-met-(E/Z)-iliden]-thiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-acetonitrilo	(DMSO-d₆, con soporte de K₂CO₃, Isómero principal): δ = 1,31 (t, 3H); 2,40 (s, 3H); 4,31 (q, 2H); 7,07-7,18 (m, 1H); 7,30-7,44 (m, 4H); 8,26 (d, 1H); 10,62 (d, 1H) ppm.	PM: 353,41 MS (ESI) [M+1]⁺: 354	INTB4 1 / 42
44		(DMSO-d₆, con soporte de K₂CO₃, Isómero	PM: 484,54	INTB4 2

1776

	 N-(3-([2-[1-ciano-1-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-ilidenmetil]-amino)-fenil)-2-(2-metoxi-etoxi)-acetamida	principal): $\delta =$ 1,30 (t, 3H); 2,40 (s, 3H); 3,32 (s, 3H); 3,55 (t, 2H); 3,68 (t, 2H); 4,10 (s, 2H); 4,31 (q, 2H); 7,02-7,11 (m, 1H); 7,27-7,37 (m, 2H); 7,83 (s, 1H); 8,21 (s, 1H); 9,77 (s, 1H); 10,86 (s, 1H) ppm.	MS (ESI) [M+1] $^+$: 485	/ 42
--	--	--	--	---------------------------

Ejemplo 45

[3-etil-4-oxo-5-[1-fenilamino-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z)-iliden]-piridin-2-il-acetonitrilo



5 Se calientan 0,72 g (2,94 mmol) del compuesto preparado como INTT6) y 0,63 g (3,21 mmol) de N,N'-difenilformamidina por 20 minutos a 140°C. Después de enfriar, se disuelven 0,40 g del producto en bruto en 7 ml de dimetilsulfóxido (con la adición de 0,1% de TFA). La solución obtenida se

10 concentra por cromatografía en fase inversa (acetonitri-

479

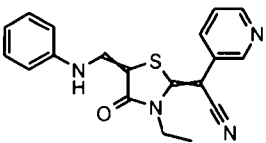
lo/agua, 0,1% de TFA). Después de liofilizar, se obtienen 0,28 g del compuesto del título.

^1H NMR (DMSO- d_6 , Isómero principal): δ = 1,31 (t, 3H); 4,36 (q, 2H); 7,05 (t, 1 H); 7,22 (dd, 2H); 7,27-7,37 (m, 3H);
 5 7,62 (d, 1H); 7,89 (t, 1H); 8,05 (d, 1H); 8,62 (d, 1H); 10,19 (d, 1H) ppm.

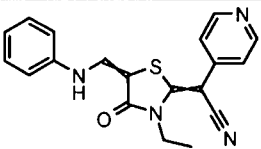
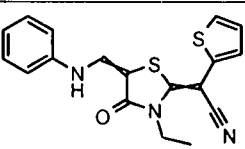
PM: 348,43; MS (ES+) hallado: $[M+1]^+$: 349.

Los siguientes compuestos de la fórmula general (I) se preparan con un procedimiento análogo al descripto previamente.
 10 mente.

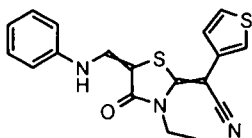
Tabla 8: Compuestos de la fórmula general (I)

Ejemplo N°	Estructura y nombre	^1H -NMR	Peso mol. / MS (ESI) $[M+1]^+$	Educt o / Análo go de sínte sis
46	 [3-etil-4-oxo-5-[1- fenilamino-met-(E/Z)-iliden]- tiazolidin-(2-(E o Z))- iliden]-piridin-3-il-	(DMSO-d_6, Isómero principal): δ = 1,33 (t, 3H); 4,21 (q, 2H); 7,00 (t, 1 H); 7,17 (d, 2H);	PM: 348,43 MS (ES+) $[M+1]^+$: 349	INTT7 / 45

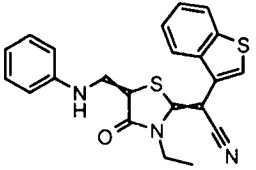
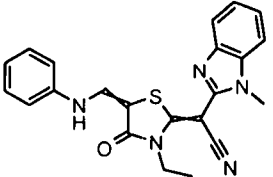
478

	acetonitrilo	7,29 (t, 2H); 7,59 (dd, 1H); 7,99-8,04 (m, 2H); 8,64 (d, 1H); 8,75 (d, 1H); 9,77 (d, 1H) ppm.		
47	 [3-etil-4-oxo-5-[1-fenilamino-met-(E/Z)-iliden]-thiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-piridin-4-il-acetonitrilo	(DMSO-d6, Isómero principal): δ = 1,29 (t, 3H); 4,19 (q, 2H); 7,05 (t, 1 H); 7,24 (d, 2H); 7,33 (t, 2H); 7,73 (dd, 2H); 8,13 (d, 1H); 8,72 (dd, 2H); 10,08 (d, 1H) ppm.	PM: 348,43 / 45 MS (ES+) [M+1] ⁺ : 349	INTT8
48	 3-etil-4-oxo-5-[1-fenilamino-	(DMSO-d6, Isómero principal): δ = 1,29 (t, 3H);	PM: 353,47 / 45 MS (ES+)	INTT9

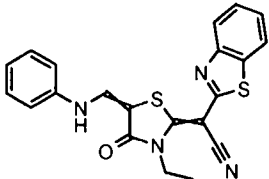
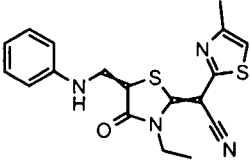
479

	met-(E/Z)-iliden]-thiazolidin- (2-(E o Z))-iliden]-tiofen-2- il-acetonitrilo	4,19 (q, 2H); 7,01 (t, 1 H); 7,16 (dd, 1H); 7,20 (d, 2H); 7,27-7,32 (m, 3H); 7,71 (dd, 1H); 8,03 (d, 1H); 9,85 (d, 1H) ppm.	[M+1]+ : 354	
49	 [3-etil-4-oxo-5-[1- fenilamino-met-(E/Z)-iliden]- thiazolidin-(2-(E o Z))- iliden]-tiofen-3-il- acetonitrilo	(DMSO-d6, Isómero principal): δ = 1,29 (t, 3H); 4,19 (q, 2H); 7,00 (t, 1 H); 7,18 (d, 2H); 7,25 (d, 1H); 7,29 (t, 2H); 7,68-7,72 (m, 1H); 7,76 (m, 1H); 7,99 (d, 1H); 9,76 (d, 1H) ppm.	PM: 353,47 MS (ES+) [M+1]+ : 354	INTT1 0 / 45

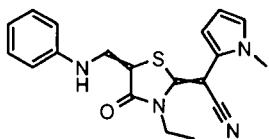
430

50	 Benzo[b]tiofen-3-il-[3-etil-4-oxo-5-[1-fenilamino-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetonitrilo	(DMSO-d₆, Isómero principal): δ = 1,39 (t, 3H); 4,27 (q, 2H); 6,97 (t, 1H); 7,12 (d, 2H); 7,26 (t, 2H); 7,44-7,51 (m, 2H); 7,81 (dd, 1H); 7,98 (d, 1H); 8,09 (dd, 1H); 8,11 (s, 1H); 9,63 (d, 1H) ppm.	PM: 403,53 MS (ES+) [M+1]⁺ : 405	INTT1 1 / 45
51	 [3-etil-4-oxo-5-[1-fenilamino-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-(1-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-	(DMSO-d₆, Isómero principal): δ = 1,36 (br t, 3H); 3,88 (s, 3H); 4,29 (br q, 2H); 7,03 (t, 1H); 7,21 (d, 2H); 7,27-7,37 (m,	PM: 401,49 MS (ES+) [M+1]⁺ : 402	INTT1 2 / 45

481

	acetonitrilo	4H); 7,63 (d, 1H); 7,68 (d, 1H); 8,10 (d, 1H); 10,01 (d, 1H) ppm.		
52	 Benzotiazol-2-il-[3-etil-4-oxo-5-[1-fenilamino-met-(E/Z)-iliden]-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-acetonitrilo	(DMSO-d6, Isómero principal): δ = 1,33 (t, 3H); 4,33 (q, 2H); 7,11 (t, 1H); 7,33-7,42 (m, 5H); 7,54 (t, 1H); 7,92 (d, 1H); 8,08 (d, 1H); 8,22 (d, 1H); 10,56 (d, 1H) ppm.	PM: 404,52 MS (ES+) [M+1] : 405	INTT1 3 / 45
53	 [3-etil-4-oxo-5-[1-fenilamino-met-(E/Z)-iliden]-	(DMSO-d6, Isómero principal): δ = 1,28 (t, 3H); 2,44 (s, 3H);	PM: 368,48 MS (ES+) [M+1] +	INTT1 4 / 45

482

	tiazolidin-(2-(E o Z))- iliden]-(4-metil-tiazol-2- il)-acetonitrilo	4,27 (q, 2H); 7,08 (t, 1H); 7,19 (s, 1H); 7,29-7,39 (m, 4H); 8,12 (d, 1H); 10,33 (d, 1H) ppm.	:	369	
54	 [3-etil-4-oxo-5-[1- fenilamino-met-(E/Z)-iliden]- tiazolidin-(2-(E o Z))- iliden]-(1-metil-1H-pirrol-2- il)-acetonitrilo	(DMSO-d ₆ , Isómero principal): δ = 1,30 (t, 3H); 3,55 (s, 3H); 4,19 (q, 2H); 6,09 (t, 1H); 6,20 (q, 1H); 6,92 (t, 1H); 6,99 (t, 1H); 7,17 (d, 2H); 7,29 (t, 2H); 7,98 (d, 1H); 9,75 (d, 1H) ppm.	PM: 350,45 MS (ES+) [M+1] ⁺ : 351	INTT1 5 / 45	

EJEMPLOS

En los siguientes ejemplos se describen los efectos

4B3

biológicos de los compuestos de acuerdo con la invención:

Ensayo de enzima PLK

Se purificó Plk-1 humana recombinante (6xHis) a partir de células de insectos infectados con baculovirus (Hi5).

5 Se incubaron 10 ng de enzima PLK (preparación recombinante, purificada) con caseína biotinilada y 33P- γ -ATP como sustrato, durante 90 minutos a temperatura ambiente, en un volumen de 15 μ l en placas de microtitulación Greiner de 384 cavidades de volumen escaso (concentraciones finales en el
10 amortiguador: 660 ng/ml de PLK; caseína 0,7 μ M, ATP 0,5 μ M incl. 400 nCi/ml de 33P- γ -ATP; MgCl₂ 10 mM, MnCl₂ 1 mM; 0,01% de NP40; DTT 1 mM, inhibidores de proteasa; Na₂VO₃ 0,1 mM en HEPES 50 mM, pH 7,5). Para terminar la reacción, se agregan
15 5 μ l solución de detención (ATP 500 μ M; EDTA 500 mM; 1% de Triton X100; 100 mg/ml de esferas SPA recubiertas con estreptavidina en PBS). Después de cerrar la placa de microtitución con una película, se sedimentan las esferas por centrifugación (10 minutos, 1500 rpm). Se determina la incorporación de 33P- γ -ATP en caseína por conteo-B, como medida de
20 la actividad enzimática. La medida de la actividad inhibitoria se compara con un control de solvente de referencia (= actividad enzimática no inhibida = 0% inhibición) y el promedio de varias preparaciones que contenían wortmanina 300 μ M (= actividad enzimática completamente inhibida = 100% in-
25 hibición).

434

Las sustancias de ensayo se usan en diferentes concentraciones ($0\ \mu\text{M}$, en el rango de $0,01\text{--}30\ \mu\text{M}$). La concentración final del solventes de dimetilsulfóxido es de $1,5\%$ en todas las preparaciones.

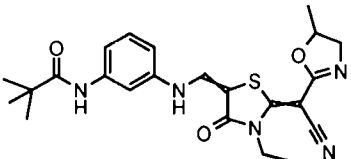
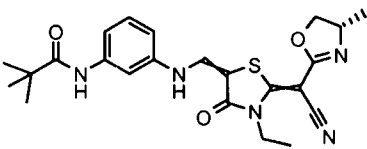
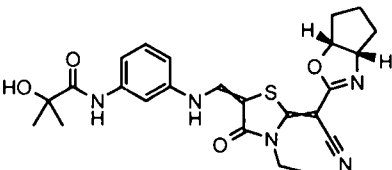
5 **Ensayo de proliferación**

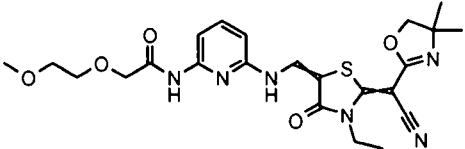
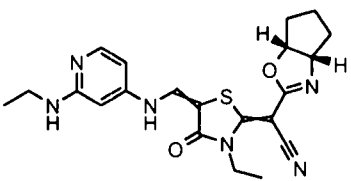
Se colocaron células humanas cultivadas de tumor de mama con una densidad de 5000 células/punto de medición en una placa de multititulación de 96 cavidades en $200\ \mu\text{l}$ del medio de cultivo correspondiente. Al cabo de 24 horas, se colorearon las células de una de las placas (placa cero) con violeta cristal (s.u.), al tiempo que el medio de la otra placa fue sustituido por medio de cultivo fresco ($200\ \mu\text{l}$) al que se habían adicionado las sustancias de ensayo en diferentes concentraciones ($0\ \mu\text{M}$ y en el área de $0,01\text{--}30\ \mu\text{M}$; la concentración final del solvente de dimetilsulfóxido fue de $0,5\%$). Las células fueron incubadas cuatro días en presencia de las sustancias de ensayo. Se determinó la proliferación celular por coloración de las células con violeta cristal: las células se fijaron por la adición de $20\ \mu\text{l}$ /punto de medición de una solución de glutaraldehído al 1% , durante 15 minutos a temperatura ambiente. Después de lavar las células fijadas tres veces con agua, se secaron las placas a temperatura ambiente. Las células se colorearon agregando $100\ \mu\text{l}$ /punto de medición de una solución de violeta cristal al $0,1\%$ (pH regulado con la adición de ácido acético a pH 3). Tras lavar

AB5

tres veces las células coloreadas con agua, se secaron las placas a temperatura ambiente. El colorante se disolvió agregando 100 μ l/punto de medición de una solución al 10% de ácido acético. La extinción se determinó fotométricamente a una longitud de onda de 595 nm. Se calculó la modificación porcentual del crecimiento celular normalizando los valores de medición respecto de los valores de extinción de la placa cero (= 0 %) y la extinción de las células no tratadas (0 μ M) (= 100 %).

10 Tabla 9: Datos de los ensayos

Ejemplo N°	Estructura	IC ₅₀ de inhibición de PLK-1 [nM]	IC ₅₀ de la inhibición de la proliferación de células tumorales (Ma-Tu) [μ M]
15		55	2,1
20		140	3,2
31		53	1,2

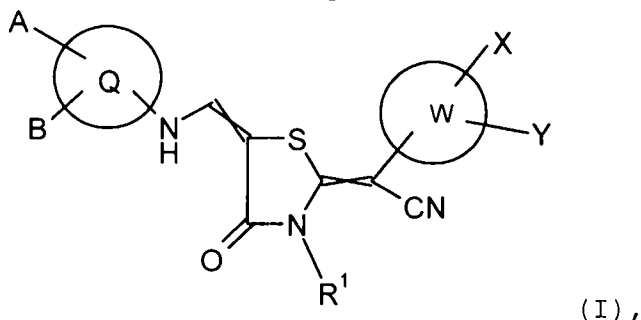
37		69	3, 6
38		24	1, 2

A partir de la Tabla 1 puede concluirse que los compuestos de la fórmula general (I) presentan efectos de inhibición en las evaluaciones enzimáticas y de proliferación.

4/87

REIVINDICACIONES:

1. Compuestos de la fórmula general I



en los cuales

5 Q representa arilo o heteroarilo,

A y B, independientemente uno de otro, representan hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino o nitro,

o representan C₁-C₆-alquilo o C₁-C₆-alcoxilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno, hidroxilo o

10 C₂-C₉ Heterocicloalquilo iguales o diferentes, o con los grupos -NR³R⁴ o -CO(NR³)-M, donde el heterocicloalquilo en el anillo contiene al menos un átomo, igual o diferente, del siguiente grupo: nitrógeno, oxígeno o azufre, y opcionalmente puede estar interrumpido por uno o más grupos -(CO)- o -

15 SO₂- en el anillo, y opcionalmente puede contener uno o más enlaces dobles en el anillo, y el anillo mismo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos ciano o halógeno iguales o diferentes, o con uno o más grupos C₁-C₆-alquilo, C₃-C₆-cicloalquilo o C₁-C₆-hidroxialquilo iguales o

20 diferentes sustituidos con halógeno, o con los grupos -COR² o -NR³R⁴,

HBB

o representan $-\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{NR}^3(\text{CO})-\text{L}$, $-\text{NR}^3(\text{CO})-\text{NR}^3-\text{L}$, $-\text{COR}^2$,
-CO(NR³)-M, $-\text{NR}^3(\text{CS})\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{NR}^3\text{SO}_2-\text{L}$, $-\text{SO}_2-\text{NR}^3\text{R}^4$ o $-\text{SO}_2(\text{NR}^3)-$
M,

L representa C₁-C₆-alquilo o heteroarilo opcionalmente
5 sustituido con uno o más grupos hidroxilo, C₁-C₆-hidroxialcoxilo, C₁-C₆-alcoxialcoxilo o C₂-C₆-heterocicloalquilo iguales o diferentes, o con el grupo $-\text{NR}^3\text{R}^4$, donde el heterocicloalquilo en el anillo contiene al menos un átomo, igual o diferente, del siguiente grupo: nitrógeno, oxígeno o
10 azufre, y opcionalmente puede estar interrumpido por uno o más grupos $-(\text{CO})-$ o $-\text{SO}_2-$ en el anillo, y opcionalmente puede contener uno o más enlaces dobles en el anillo, y el anillo mismo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos ciano o halógeno iguales o diferentes, o con uno o
15 más grupos C₁-C₆-alquilo, C₃-C₆-cicloalquilo o C₁-C₆-hidroxialquilo iguales o diferentes sustituidos con halógeno, o con los grupos $-\text{COR}^2$ o $-\text{NR}^3\text{R}^4$,

M representa C₁-C₆-alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos $-\text{NR}^3\text{R}^4$ o C₂-C₆-heterocicloalquilo iguales o
20 diferentes, donde el heterocicloalquilo en el anillo contiene al menos un átomo, igual o diferente, del siguiente grupo: nitrógeno, oxígeno o azufre, y opcionalmente puede estar interrumpido por uno o más grupos $-(\text{CO})-$ o $-\text{SO}_2-$ en el anillo, y opcionalmente puede contener uno o más enlaces dobles
25 en el anillo, y el anillo mismo puede estar opcionalmente

1139

sustituido con uno o más grupos ciano o halógeno iguales o diferentes, o con uno o más grupos C_1-C_6 -alquilo, C_3-C_6 -cicloalquilo o C_1-C_6 -hidroxialquilo iguales o diferentes sustituidos con halógeno, o con los grupos $-COR^2$ o $-NR^3R^4$,

5 W representa heteroarilo o C_2-C_9 -heterocicloalquilo, donde el heterocicloalquilo en el anillo contiene al menos un átomo, igual o diferente, del siguiente grupo: nitrógeno, oxígeno o azufre, y opcionalmente puede estar interrumpido por uno o más grupos $-(CO)-$ o $-SO_2-$ en el anillo, y opcio-
10 nalmente puede contener uno o más enlaces dobles en el anillo,

X e Y, independientemente uno de otro, representan hidrógeno o C_1-C_6 -alquilo o arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno, hidroxilo, C_1-C_6 -alcoxilo, C_1-
15 C_6 -alquiltiol o arilo iguales o diferentes, o los grupos $-COOR^5$ o $-CONR^3R^4$,

o X e Y, junto con átomos iguales o átomos adyacentes de W, forman un anillo de C_3-C_6 -cicloalquilo o un anillo de C_2-C_6 -heterociclo, donde el heterocicloalquilo en el anillo
20 contiene al menos un átomo, igual o diferente, del siguiente grupo: nitrógeno, oxígeno o 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 mismo puede estar opcional-
25 mente sustituido con uno o más grupos C_1-C_6 -alquilo, C_3-C_6 -

490

cicloalquilo, C₁-C₆-hidroxialquilo iguales o diferentes, o con el grupo -NR³R⁴,

R¹ representa C₁-C₄-alquilo, C₃-cicloalquilo, alilo o propargilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos
5 ciano o halógeno iguales o diferentes,

R² representa hidroxilo, C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alcoxilo o el grupo -NR³R⁴,

R³ y R⁴, independientemente uno de otro, representan hidrógeno, o representan C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alcoxilo, -CO-
10 C₁-C₆-alquilo o arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno, hidroxilo, C₂-C₆-heterocicloalquilo, C₁-C₆-hidroxialcoxilo iguales o diferentes, o con el grupo -NR³R⁴, donde el heterocicloalquilo en el anillo contiene al menos un átomo, igual o diferente, del siguiente grupo: nitrógeno,
15 oxígeno o azufre, y opcionalmente puede estar interrumpido por uno o más grupos -(CO)- o -SO₂- en el anillo, y opcionalmente puede contener uno o más enlaces dobles en el anillo, y donde el anillo de C₂-C₆-heterocicloalquilo mismo puede estar sustituido opcionalmente con uno o más grupos
20 ciano, halógeno, C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-hidroxialquilo, C₁-C₆-alcoxilo o C₃-C₆-cicloalquilo iguales o diferentes, o con los grupos -NR³R⁴ o -CO-NR³R⁴,

o R³ y R⁴ forman juntos un anillo de C₂-C₆-heterocicloalquilo, donde el heterocicloalquilo en el anillo contiene
25 ne al menos un átomo, igual o diferente, del siguiente gru-

491

po: nitrógeno, oxígeno o 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 heterocicloalquilo mismo puede
5 estar sustituido opcionalmente con uno o más grupos halógeno, C_1-C_6 -alquilo, C_3-C_6 -cicloalquilo, C_1-C_6 -hidroxialquilo, C_1-C_6 -alcoxialquilo, ciano o hidroxilo iguales o diferentes, o con el grupo $-NR^3R^4$, y

R^5 representa C_1-C_6 -alquilo opcionalmente sustituido con
10 uno o más grupos halógeno, hidroxilo, C_2-C_6 -heterocicloalquilo, C_1-C_6 -hidroxialcoxilo iguales o diferentes, o con el grupo $-NR^3R^4$, donde el heterocicloalquilo en el anillo contiene al menos un átomo, igual o diferente, del siguiente grupo: nitrógeno, oxígeno o azufre, y opcionalmente puede
15 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 heterocicloalquilo mismo puede estar sustituido opcionalmente con uno o más grupos C_1-C_6 -alquilo, C_3-C_6 -cicloalquilo, C_1-C_6 -hidroxialquilo, C_1-C_6 -alcoxialquilo, ciano o hidroxilo iguales o diferentes, o
20 con el grupo $-NR^3R^4$,
y los solvatos, los hidratos, los estereoisómeros, los enantiómeros y las sales de éstos.

2. Compuestos de la fórmula general I de acuerdo
25 con la reivindicación 1, CARACTERIZADOS PORQUE

492

Q representa fenilo, piridilo, naftilo, quinolinilo, benzimidazolilo, indolilo, indazolilo, tiazolilo, imidazolilo o pirimidinilo, y los solvatos, los hidratos, los estereoisómeros, los enantiómeros y las sales de éstos.

3. Compuestos de la fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en los cuales

Q representa fenilo, piridilo, naftilo, indolilo o pirimidinilo,

10 M representa C₁-C₆-alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos C₂-C₆-heterocicloalquilo iguales o diferentes, donde el heterocicloalquilo en el anillo contiene al menos un átomo, igual o diferente, del siguiente grupo: nitrógeno, oxígeno o azufre,

15 R³ y R⁴, independientemente uno de otro, representan hidrógeno, o representan C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alcoxilo o -CO-C₁-C₆-alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno, hidroxilo, C₁-C₆-hidroxialcoxilo iguales o diferentes,

20 R⁵ representa C₁-C₆-alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno, hidroxilo, C₂-C₆-heterocicloalquilo, C₁-C₆-hidroxialcoxilo iguales o diferentes, o con el grupo -NR³R⁴, donde el heterocicloalquilo en el anillo contiene al menos un átomo, igual o diferente, del
25 siguiente grupo: nitrógeno, oxígeno o azufre, y opcionalmen-

493

te 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 los solvatos, los hidratos, los estereoisómeros, los enantiómeros y las sales de éstos.

4. Compuestos de la fórmula general I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, en los cuales

Q representa fenilo o piridilo,

W representa oxazol, 4,5-dihidrooxazol, oxadiazol, triazol, tiazol, piridina, tiofeno, benzo[b]tiofeno, benzimidazol, benzotiazol o pirrol,

X e Y, independientemente uno de otro, representan hidrógeno o C_1-C_6 -alquilo o arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno, hidroxilo, C_1-C_6 -alcoxilo, C_1-C_6 -alquiltiol o arilo iguales o diferentes, o los grupos $-COOR^5$ o $-CONR^3R^4$,

o X e Y, junto con átomos iguales o átomos adyacentes de W, forman un anillo de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclo-pentilio o ciclohexilo,

R^1 representa C_1-C_4 -alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno iguales o diferentes,

R^5 representa C_1-C_6 -alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno, hidroxilo, C_1-C_6 -hidroxialcoxilo iguales o diferentes,

y los solvatos, los hidratos, los estereoisómeros, los enan-

1494

tiómeros y las sales de éstos.

5. Compuestos de la fórmula general I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, en los cuales

A y B, independientemente uno de otro, representan
5 hidrógeno o halógeno,

o representan C₁-C₃-alquilo o C₁-C₆-alcoxilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidroisoquinolinilo o decahidroisoquinolinilo iguales o diferentes,
10 rentes, donde los grupos pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidroisoquinolinilo o decahidroisoquinolinilo en sí pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos halógeno iguales o diferentes, o pueden estar opcionalmente sustituidos con uno
15 o más grupos C₁-C₆-alquilo iguales o diferentes sustituidos con halógeno, o con el grupo -COR²,

o representan -NR³R⁴, -NR³(CO)-L o -CO(NR³)-M,

L representa C₁-C₆-alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, C₁-C₆-alcoxialcoxilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo o decahidroisoquinolinilo iguales o diferentes, donde los
20 grupos pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo o decahidroisoquinolinilo en sí pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos halógeno
25 no iguales o diferentes, o pueden estar sustituidos con uno

495

o más grupos C₁-C₆-alquilo iguales o diferentes sustituidos con halógeno, o con el grupo -COR²,

M representa C₁-C₆-alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos pirrolidinilo iguales o diferentes,

5 X e Y, independientemente uno de otro, representan hidrógeno o C₁-C₆-alquilo o fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno, C₁-C₆-alcoxilo, C₁-C₆-alquiltiol o fenilo iguales o diferentes, o los grupos -COOR⁵ o -CONR³R⁴,

10 o X e Y, junto con átomos iguales o átomos adyacentes de W, forman un anillo de ciclopentilo o ciclohexilo,

R² representa C₁-C₆-alquilo,

R³ y R⁴, independientemente uno de otro, representan hidrógeno o C₁-C₆-alquilo, y

15 R⁵ representa C₁-C₆-alquilo, y los solvatos, los hidratos, los estereoisómeros, los enantiómeros y las sales de éstos.

6. Compuestos de la fórmula general I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, en los cuales

20 A y B, independientemente uno de otro, representan hidrógeno o halógeno,

o representan C₁-C₃-alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidroisoquinolinilo o de-
25 cahidroisoquinolinilo iguales o diferentes,

1496

o representan $-\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{NR}^3(\text{CO})-\text{L}$ o $-\text{CO}(\text{NR}^3)-\text{M}$,

L representa $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alcoxi- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alcoxilo iguales o diferentes,

5 M representa $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alquilo sustituido con pirrolidinilo,

R^1 representa $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alquilo,

y los solvatos, los hidratos, los estereoisómeros, los enantiómeros y las sales de éstos.

7. Compuestos de la fórmula general I de acuerdo
10 con una de las reivindicaciones 1 a 6, en los cuales

A y B, independientemente uno de otro, representan hidrógeno o halógeno,

o representan $\text{C}_1\text{-C}_3$ -alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos pirrolidinilo o decahidroisoquinolinilo
15 iguales o diferentes,

o representan $-\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{NR}^3(\text{CO})-\text{L}$ o $-\text{CO}(\text{NR}^3)-\text{M}$,

L representa isopropilo, terbutilo o metilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alcoxialcoxilo iguales o diferentes,

20 M representa $\text{C}_1\text{-C}_3$ -alquilo sustituido con pirrolidinilo,

X e Y, independientemente uno de otro, representan hidrógeno o metilo, etilo, isopropilo, propilo, isobutilo, tertbutilo o fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alcoxilo, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alquiltio o fenilo
25 iguales o diferentes, o los grupos $-\text{COOR}^5$ o $-\text{CONR}^3\text{R}^4$,

1497

o X e Y, junto con átomos iguales o átomos adyacentes de W, forman un anillo de ciclopentilo o ciclohexilo,

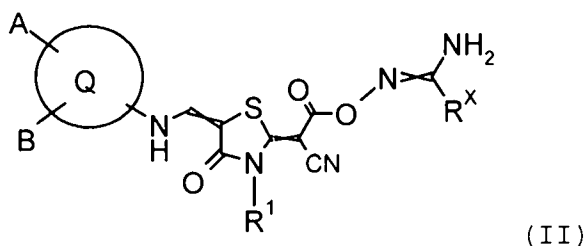
R¹ representa etilo,

R³ y R⁴, independientemente uno de otro, representan
5 hidrógeno o C₁-C₃-alquilo, y

R⁵ representa metilo,

y los solvatos, los hidratos, los estereoisómeros, los enantiómeros y las sales de éstos.

8. Intermediarios de la fórmula general (II)



10

en los cuales A, B, Q y R¹ tienen los significados indicados en la fórmula general (I), de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, y

R^x representa C₁-C₃-alquilo, y los solvatos, los hidratos,
15 tos, los estereoisómeros, los enantiómeros y las sales de éstos, para preparar los compuestos de la fórmula general (I).

9. Intermediarios de acuerdo con la reivindicación 8, en los cuales

20 Q representa fenilo

A y B, independientemente uno de otro, representan hidrógeno o los grupos -NH(CO)- C₁-C₆-alquilo o -NH(CO)- C₁-

4092

C₆-alcoxialcoxilo,

R¹ representa etilo, y

R^{*} representa metilo.

10. Intermediarios de acuerdo con la reivindicación 8 ó 9, con las siguientes fórmulas:

3-([2-[1-ciano-1-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilcarbamil)-met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-ilidenmetil]-amino)-N-(3-pirrolidin-1-il-propil)-benzamida,

3-([2-[1-ciano-1-((S)-1-hidroximetil-propilcarbamil)-met-(E o Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(5-(E/Z))-ilidenmetil]-amino)-N-(3-pirrolidin-1-il-propil)-benzamida,

2-ciano-2-[5-[1-[3-(2,2-dimetil-propionilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-3-etil-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-((1S,2S)-2-hidroxi-ciclopentil)-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-propil)-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-((1S,2S)-2-hidroxi-ciclohexil)-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-((1R,2S)-2-hidroxi-1-metil-2-fenil-etil)-acetamida,

2-ciano-2-[3-etil-5-[1-[3-(2-hidroxi-2-metil-

499

propionilamino)-fenilamino]-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-
 tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-((1S,2S)-2-hidroxi-
 ciclopentil)-acetamida,
 2-ciano-2-[3-etil-5-[1-{3-[2-(2-metoxi-etoxi)-acetilamino]-
 5 fenilamino}-met-(E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-
 iliden]-N-((1S,2S)-2-hidroxi-ciclopentil)-acetamida,
 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-((1S,2S)-2-hidroxi-ciclopentil)-acetamida,
 10 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-((1S,2S)-2-hidroxi-ciclopentil)-acetamida
 und
 2-ciano-2-[3-etil-5-[1-(2-etilamino-piridin-4-ilamino)-met-
 15 (E/Z)-iliden]-4-oxo-tiazolidin-(2-(E o Z))-iliden]-N-
 ((1S,2S)-2-hidroxi-ciclopentil)-acetamida.

11. El uso de los intermediarios de acuerdo con
 una de las reivindicaciones 8 a 10 en la preparación los
 compuestos de la fórmula general (I).

20 12. Medicamentos que comprenden al menos un com-
 puesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7.

13. Medicamentos de acuerdo con la reivindicación
 12 para el tratamiento del cáncer, las enfermedades autoin-
 munes, la alopecia inducida por quimioterapia y la mucosi-
 25 tis, las enfermedades cardiovasculares, las enfermedades in-

500

fecciosas, las enfermedades nefrológicas, las enfermedades degenerativas crónicas y agudas, y las infecciones virales.

14. El uso de los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7 en la
5 preparación de medicamentos.

15. El uso de los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7 en la preparación de medicamentos para tratar el cáncer, las enfermedades autoinmunes, la alopecia inducida por quimioterapia y la mucositis, las enfermedades cardiovasculares, las
10 enfermedades infecciosas, las enfermedades nefrológicas, las enfermedades degenerativas crónicas y agudas, y las infecciones virales.

16. Compuestos de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7 o medicamentos de acuerdo con una de las
15 reivindicaciones 12 ó 13 con sustancias de formulación y vehículos apropiados.

17. El uso de los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7 y de
20 los medicamentos de acuerdo con una de las reivindicaciones 12 o 13 como inhibidores de las quinasas Polo Like (Plk).

18. El uso de los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, bajo la forma de un preparado farmacéutico para la aplicación en-
25 teral, parenteral y oral.

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

De la OFICINA INTERNACIONAL

PCT**Notificación de registro de
una modificación**(regla PCT 92bis.1 e
Instrucciones Administrativas, sección 422)

A:

BAYER SCHERING PHARMA
AKTIENGESELLSCHAFT
Müllerstrasse 178
13353 Berlin
ALEMANIA

Fecha de envío (día/mes/año):

05 de julio de 2007 (05.07.2007)

Referencia del solicitante o del agente:

53165AWO

Solicitud Internacional N°:

PCT/EP 2006/001037

NOTIFICACIÓN IMPORTANTE

Fecha de presentación (día/mes/año):

02 de febrero de 2005 (02.02.2005)

1. Las siguientes indicaciones aparecen en los registros concernientes a:

☒ el solicitante☐ el inventor☐ el agente☐ el representante común

Nombre y dirección:

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
Müllerstrasse 178
13353 Berlin
Alemania

País de
Nacionalidad
DE

País de
Residencia
DE

Teléfono N°:
+49-30-468-192459

Facsímil N°:
+49-30-468-12058

Telex N°:

2. La Oficina Internacional notifica por este medio al solicitante que se registró la siguiente modificación, concerniente a:

☐ la persona☒ el nombre☐ el domicilio☐ la nacionalidad☐ la residencia

Nombre y dirección:

BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT
Müllerstrasse 178
13353 Berlin
Alemania

País de
Nacionalidad
DE

País de
Residencia
DE

Teléfono N°:
+49-30-468-192459

Facsímil N°:
+49-30-468-12058

Telex N°:

3. Otras observaciones, si son necesarias:

4. Se envía una copia de esta notificación a:

☒ la Oficina receptora☒ las Oficinas designadas concernientes☐ el Organismo de Búsqueda Internacional☐ las Oficinas seleccionadas concernientes☐ el Organismo de Examen Preliminar Internacional☐ otros:

La Oficina Internacional de WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Suiza

Facsímil N°: +41-22 338 89.70

Formulario PCT/IB/306 (octubre 2005)

Funcionario autorizado:

Wimmer Peter

e.mail: pt06.pct@wipo.int

Teléfono N°: +41 22 338 74 06

I/DA46HLK20

Patente

06. Juli 2007

Frist:

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/EP2006/001037

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

Date of mailing (day/month/year)
05 July 2007 (05.07.2007)

Applicant's or agent's file reference
53265AWO

International application No.
PCT/EP2006/001037

To:

BAYER SCHERING PHARMA
AKTIENGESELLSCHAFT
Müllerstrasse 178
13353 Berlin
ALLEMAGNE

IMPORTANT NOTIFICATION

International filing date (day/month/year)
02 February 2006 (02.02.2006)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

CHERING AKTIENGESELLSCHAFT
Müllerstrasse 178
13353 Berlin
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

+49-30-468-192459

Facsimile No.

+49-30-468-12058

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☒ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT
Müllerstrasse 178
13353 Berlin
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

+49-30-468-192459

Facsimile No.

+49-30-468-12058

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☒ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Wimmer Peter

e-mail pt06.pct@wipo.int

Telephone No. +41 22 338 74 06

Facsimile No. +41 22 338 89 70

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES

PCT
Informe de Búsqueda Internacional

(Artículo PCT 18, así como reglas PCT 43 y 44)

203

Referencia del solicitante o del agente 53265AWO	PROCEDER Ver notificación formulario PCT/ISA/220, así como, en tanto corresponda, el punto 5 abajo	
Referencia Internacional PCT/EP 2006/001037	Fecha de presentación Internacional (día/mes/año) 02.02.2006	Fecha de prioridad (la más antigua) (día/mes/año) 03.02.2005
Solicitante SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT		

Este Informe de Búsqueda Internacional fue elaborado por el Organismo de Búsqueda Internacional y, de acuerdo con el artículo 18, es enviado al solicitante. Se envía una copia a la Oficina Internacional.

Este informe de búsqueda Internacional comprende, en total, 3 hojas.

- ☒ Además se adjunta una copia de cada uno de los antecedentes del estado de la técnica mencionados en este informe

1. Fundamentos del Informe

- a. Con respecto al idioma, la búsqueda internacional fue llevada a cabo sobre la base de:
- ☒ la solicitud internacional en el idioma en que fue presentada
- ☐ una traducción de la solicitud internacional al _____, que es el idioma de una traducción suministrada a los fines de la búsqueda internacional (regla 23.1 (b)).

- b. ☐ Con respecto a los nucleótidos y/o aminoácidos revelados en la solicitud internacional, ver campo N° 1

2. ☐ Determinadas reivindicaciones no eran investigables (ver campo II).

3. ☐ La invención carece de unidad (ver campo III).

4. Con respecto al título,

- ☐ se aprueba el texto presentado por el solicitante.
- ☒ el texto fue establecido por el organismo como sigue:
TIAZOLIDINONAS COMO INHIBIDORAS DE LAS POLOQUINASAS (PIK)

5. Con respecto al resumen,

- ☒ se aprueba el texto presentado por el solicitante.
- ☐ el texto fue establecido por el organismo, de acuerdo con la regla 38.2 b), en la versión indicada en el campo IV. El solicitante puede presentar una posición ante el organismo durante el transcurso de un mes a partir de la fecha de envío de este Informe de Búsqueda Internacional.

6. Con respecto a las ilustraciones

- a. Con el resumen se debe publicar la siguiente figura de Las ilustraciones: figura N° _____
- ☐ sugerida por el solicitante.
- ☐ seleccionada por el organismo, dado que el mismo solicitante no sugiere ninguna figura.
- ☐ seleccionada por el organismo, dado que esta figura caracteriza mejor la invención.
- b. ☐ con el resumen no se publica ninguna de las ilustraciones

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional
PCT/EP 2006/001037

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD		
INV. C07D277/14 C07D417/12 C07D417/06 C07D417/14 A61K31/435 A61K31/41 A61P35/00		
Según la clasificación internacional de patentes (IPK) o la clasificación internacional la IPK		
B. ÁMBITOS INVESTIGADOS		
Material mínimo investigado (Sistema de clasificación y símbolos de clasificación)		
C07D A61K		
Publicaciones investigadas pero no pertenecientes al material mínimo investigado, en tanto pertenezcan al ámbito investigado		
Banco electrónico de datos consultado durante la búsqueda internacional (nombre del banco de datos y expresiones de búsqueda eventualmente empleadas)		
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. ANTECEDENTES CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría	Denominación de la publicación, así como, de ser requerido, indicación de los pasajes relevantes	Con referencia a reivindicación N°
X	WO 03/093249 A (SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT; SCHWEDE, WOLFGANG; SCHULZE, VOLKER; EIS.) 13 de noviembre de 2003 (2003.11.2003) mencionado en la solicitud ejemplos	1-18
A	WO 2004/043936 A (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD; UMEHARA, HIROSHI; YAMASHITA, YOSHINORI; TS) 27 de mayo de 2004 (2004.05.27) todo el documento	1-18
P, A	WO 2005/042505 A (SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT; SCHULZE, VOLKER; EIS, KNUT; WORTMANN, LAR) 12 de mayo de 2005 (2005.05.12) todo el documento	1-18
☐ Otras publicaciones están listadas en la continuación del campo C ☒ Ver familia de patentes en el anexo		
"A"	Categorías particulares indicadas en publicaciones publicación que define el estado general de la técnica pero no considerada como particularmente importante	"T" publicaciones posteriores a las difundidas en la fecha de presentación internacional o de la fecha de prioridad y que no colisionan con la solicitud, sino que solo están indicadas para mayor entendimiento del principio fundamental de la invención o de la teoría sobre la cual se basa
"B"	documento anterior pero publicado recién o después de la de la fecha de presentación internacional	"X" publicación de particular importancia: la invención reivindicada no puede ser considerada, solo como consecuencia de esta publicación, como novedosa o apoyarse en una actividad inventiva
"L"	publicación adecuada para hacer aparecer como dudosa una reivindicación de prioridad, o mediante la cual debe ser considerada la fecha de divulgación de otra publicación mencionada en el informe de búsqueda o que es indicada por otra razón particular (como realizada)	"Y" publicación de particular importancia: la invención reivindicada no puede ser considerada como apoyada en una actividad inventiva cuando puede ser relacionada con una o varias otras publicaciones de esta categoría y tal relación es notoria para un especialista
"O"	publicación que se refiere a una revelación oral, a una utilización, a una exposición o a otras disposiciones	"&" publicación que es miembro de la misma familia
"P"	publicación realizada antes de la fecha de presentación internacional pero luego de la fecha de prioridad reivindicada	
Fecha de finalización de la búsqueda internacional		Fecha de envío del Informe de Búsqueda Internacional
13 de abril de 2006		26.04.2006
Nombre y Código Postal de ISA 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		Funcionario Apoderado Fritz, M

504

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Detalle de publicaciones que pertenecen a la misma familia de patentes

Referencia Internacional

PCT/EP 2006/001037

Documentos de Patente citados en el Informe de Búsqueda	Fecha de la publicación	Miembros de la familia de patentes	Fecha de la publicación
WO 03093249 A	13.11.2003	AU 2003222845 A1 BR 0309758 A CA 2484597 A1 CN 1649853 A EP 1501794 A1 HR 20041142 A2 JP 2005538048 MX PA04010169 A	17.11.2003 15.02.2005 13.11.2003 03.08.2005 02.02.2005 31.10.2005 15.12.2005 31.02.2005
WO 2004043946 A	27.05.2004	AU 2003284399 A1	03.06.2004
WO 2005042505 A	12.05.2005	AU 10351744 A1	16.06.2005

505

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

506

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 53265AWO	WEITERES VORGEHEN siehe Formblatt PCT/ISA/220 sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP2006/001037	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 02/02/2006	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 03/02/2005
Anmelder SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT		

Dieser Internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser Internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 3 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

a. Hinsichtlich der **Sprache** beruht die internationale Recherche auf

- ☒ der internationalen Anmeldung in der Sprache, in der sie eingereicht wurde
☐ einer Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache _____, bei der es sich u
die Sprache der Übersetzung handelt, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist
(Regeln 12.3 a) und 23.1 b)).

b. ☐ Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** siehe Feld Nr. I.

2. ☐ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld Nr. II).

3. ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld Nr. III).

4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung

- ☐ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
☒ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

THIAZOLIDINONE ALS INHIBITOREN DER POLO LIKE KINASE (PLK)

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung

- ☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld Nr. IV angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt.
Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen
Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Hinsichtlich der Zeichnungen

- a. Ist folgende Abbildung der **Zeichnungen** mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. _____
☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen
☐ wie von der Behörde ausgewählt, weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.
☐ wie von der Behörde ausgewählt, weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.
- b. ☐ wird keine der Abbildungen mit der Zusammenfassung veröffentlicht.

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

INV. C07D277/14 C07D417/12 C07D417/06 C07D417/14 A61K31/435
A61K31/41 A61P35/00

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

B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

C07D A61K

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X D1	WO 03/093249 A (SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT; SCHWEDE, WOLFGANG; SCHULZE, VOLKER; EIS,) 52290AW6 13. November 2003 (2003-11-13) in der Anmeldung erwähnt Beispiele	1-18
A D2	WO 2004/043936 A (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD; UMEHARA, HIROSHI; YAMASHITA, YOSHINORI; TS) 27. Mai 2004 (2004-05-27) das ganze Dokument	1-18
P, A D3	WO 2005/042505 A (SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT; SCHULZE, VOLKER; EIS, KNUT; WORTMANN, LAR) 53139AW6 12. Mai 2005 (2005-05-12) das ganze Dokument	1-18



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

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

13. April 2006

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

26/04/2006

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Fritz, M

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/001037

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
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
WO 2004043936 A	27-05-2004	AU 2003284399 A1	03-06-2004
WO 2005042505 A	12-05-2005	DE 10351744 A1	16-06-2005

800

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

Del ORGANISMO DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

PCT

A
ver formulario PCT/ISA/220

INFORME ESCRITO
DEL ORGANISMO DE
BÚSQUEDA INTERNACIONAL

(regla PCT N° 43bis.1)

509

Fecha de envío (día/mes/año)

ver formulario PCT/ISA/210 (hoja 2)

Referencia del Solicitante o Agente

PROCEDER

Ver abajo, punto 2

ver formulario PCT/ISA/220

Referencia Internacional

Fecha de Presentación Internacional
(día/mes/año)

Fecha de Prioridad
(día/mes/año)

PCT/EP 2006/001037

02.02.2006

03.02.2005

Clasificación Internacional de Patentes (IPK) o clasificación nacional e IPK

INV. C07D277/14, C07D417/12, C07D417/06, A07D417/14, A61K31/435, A61K31/41, A61P35/00

Solicitante

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

1. Este informe contiene indicaciones acerca de los siguientes puntos:

- ☒ Campo N° I Fundamento del informe
- ☐ Campo N° II Prioridad
- ☒ Campo N° III No realización de dictamen alguno sobre novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial
- ☐ Campo N° IV Falta de unidad de la invención
- ☒ Campo N° V Declaración fundada según regla PCT 43bis.1(a)(i) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial; documentos y declaraciones destinados a apoyar esta resolución.
- ☐ Campo N° VI Documentos específicos expuestos
- ☐ Campo N° VII Falencias específicas de la solicitud internacional
- ☐ Campo N° VIII Observaciones específicas a la solicitud internacional

2. **PROCEDER**

Cuando se solicita un Examen Preliminar Internacional, este informe es válido como informe escrito del organismo encargado de la búsqueda internacional ("IPEA"); esto no es así cuando, según la regla 66.1bis(b), el solicitante elige otro organismo distinto a este como IPEA y el IPEA elegido informó a la Oficina Internacional que los informes escritos de este organismo de búsqueda internacional no serán reconocidos.

Cuando este informe es válido como informe escrito de IPEA, tal como está previsto arriba, el solicitante es intimado a presentar ante IPEA una posición por escrito, y cuando corresponde, modificaciones, en el plazo de 3 meses a partir de la fecha en la que fue remitido el formulario PCT/ISA/220 o en el plazo de 22 meses a partir de la fecha de prioridad, según el plazo que venza más tarde.

Para otras opciones, ver formulario PCT/ISA/220.

3. Para otros detalles, ver las instrucciones del formulario PCT/ISA/220.

Nombre y Dirección Postal del ISA
Oficina de Patentes Europea – P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk – Países Bajos
Tel.: +31 70 340 - 2040; Tx: 31651 epo nl
Fax: +31 70 340 - 3016

Fecha de confección de
este informe:
ver formulario
PCT/ISA/210

Funcionario autorizado

Fritz, M

Teléfono N° +31 70 340 - 3024

Formulario PCT/ISA/237 (carátula) (abril 2005)

**INFORME ESCRITO DEL
ORGANISMO DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL**

Referencia Internacional
PCT/EP 2006/001037

Campo N° I	Fundamento del Informe
1.	Con respecto al Idioma , el informe se basa sobre ☒ la solicitud internacional, en el idioma en que fue presentada. ☐ una traducción del idioma original al siguiente idioma , el que se trata del idioma de la traducción presentada a los efectos de la búsqueda internacional (según las reglas 12.3 y 23.1 b)).
2.	Con respecto a la secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos revelada en la solicitud internacional y requerida para la invención reivindicada, el informe fue confeccionado sobre la siguiente base: a. Tipo de material ☐ listado de secuencias ☐ tablas del listado de secuencias b. Forma del material ☐ en forma escrita ☐ en forma legible por computadora c. Momento de la presentación ☐ comprendido en la presentación internacional tal como fue presentada ☐ presentado, junto con la solicitud internacional, en forma legible por computadora ☐ suministrado posteriormente ante el organismo a los efectos de la búsqueda
3.	☐ Habiendo presentado más de una versión o copia de un protocolo de secuencias y/o la tabla correspondiente se deben presentar adicionalmente las declaraciones requeridas de que la información de las copias presentadas posteriormente o adicionales coincide con la versión original de la solicitud o que no la supera.
4.	Observaciones adicionales

510

**INFORME ESCRITO DEL
ORGANISMO DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL**

Referencia Internacional
PCT/EP 2006/001037

Campo Nº III **No confección de un informe con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial**

La cuestión acerca de si la invención reivindicada parece ser novedosa, involucra actividad inventiva (no obvia) o es aplicable industrialmente no fue examinada con respecto a:

☐ toda la solicitud internacional

☒ reivindicaciones Nº: 17-18

porque

☒ las mencionadas solicitud internacional completa o las mencionadas reivindicaciones Nº se refieren al siguiente objeto, el que no requiere una búsqueda preliminar internacional (*especificar*):

ver hoja adjunta

☐ la descripción, reivindicaciones o ilustraciones (*indicar elementos particulares abajo*) o las mencionadas reivindicaciones Nº son tan poco claras que no se puede confeccionar un informe coherente (*especificar*):

☐ las reivindicaciones o las mencionadas reivindicaciones Nº está apoyadas tan inadecuadamente por la descripción que no se puede confeccionar un informe coherente.

☐ no se confeccionó ningún informe de búsqueda para toda la solicitud o para las mencionadas reivindicaciones

☐ no se pudo confeccionar un informe coherente sin el listado de secuencias; el solicitante, en el plazo prescripto:

☐ no suministró sobre papel un listado de secuencias que cumpla con el estándar provisto para ello en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas, y tal listado no estaba disponible para el Organismo de Búsqueda Internacional en un formulario y manera aceptable.

☐ no suministró en forma electrónica un listado de secuencias que cumpla con el estándar provisto para ello en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas, y tal listado no estaba disponible para el Organismo de Búsqueda Internacional en un formulario y manera aceptable.

☐ no pagó la tasa requerida por la presentación tardía de un listado de secuencias en respuesta a una invitación según las reglas 13ter.1(a) o (b).

☐ no se pudo confeccionar un informe coherente sin las tablas relacionadas con el listado de secuencias; el solicitante no suministró en el plazo prescripto tales tablas en forma electrónica para cumplir con los requisitos técnicos provistos para ello en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas, y tal listado no estaba disponible para el Organismo de Búsqueda Internacional en un formulario y manera aceptable.

☐ las tablas relacionadas con el listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos, si están sólo en forma legible por computadora, no cumplen con los requerimientos técnicos provistos por el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.

☒ para otros detalles, ver hoja adjunta

517

**INFORME ESCRITO DEL
ORGANISMO DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL**

Referencia Internacional
PCT/EP 2006/001037

Campo N° V	Resolución fundada según regla PCT 43bis.1(a)(i) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial; documentos y declaraciones destinados a apoyar esta resolución
------------	--

1. Resolución

Novedad

Sí

No

Reivindicaciones:

Reivindicaciones:

1-18

Actividad inventiva

Sí

No

Reivindicaciones:

Reivindicaciones:

1-18

Aplicabilidad industrial

Sí

No

Reivindicaciones:

Reivindicaciones:

1-18

2. Documentos y declaraciones:

ver hoja adjunta

5/12

Con respecto a la sección III

No realización de dictamen alguno sobre novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial

513

Para la evaluación de la cuestión de si los objetos de las reivindicaciones 17-18 son aplicables industrialmente no existen criterios uniformes en los estados signatarios del PCT. La patentabilidad puede depender también de la formulación de las reivindicaciones. El EPO, por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicable el objeto de reivindicaciones orientado hacia la utilización medicinal de un compuesto; pero se admiten reivindicaciones orientadas hacia una primera aplicación medicinal de un compuesto conocido y el empleo de un compuesto de tal tipo en la elaboración de un medicamento para una aplicación medicinal novedosa.

Con respecto a la sección V

Declaración fundada según regla PCT 43bis.1(a)(i) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial; documentos y declaraciones destinados a apoyar esta resolución.

D1: WO 03/093249 A (SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT; SCHWEDE, WOLFGANG; SCHULZE, VOLKER; EIS,) 13 de noviembre de 2003 (2003.11.2003), mencionado en la solicitud

Las reivindicaciones 17-18 se refieren a un objeto que, según criterio de este Organismo, cae bajo la regla PCT 67.1(iv). Por ese motivo, no se elabora ningún dictamen acerca de la aplicabilidad industrial del objeto de estas reivindicaciones (artículo PCT 34(4)a)(i)).

Los compuestos (I) de la presente solicitud se diferencian de los compuestos revelados en los ejemplos 1, 14, 21, 103, 119 según D1 en que el grupo W representa un anillo heterocíclico.

Los intermediarios (II) tampoco son conocidos en el estado de la técnica.

El objeto de las reivindicaciones 1-18 es, por ello, novedoso en el sentido del artículo PCT 33(2).

El documento D1 se considera como el estado de la técnica más cercano.

El objetivo de la presente solicitud consistía en poner a disposición otras sustancias con acción inhibidora de la Plk.

El objetivo fue resuelto, como se manifiesta en la descripción, mediante representantes de los compuestos (I) acordes con la invención.

El único atributo por el cual se diferencian los compuestos acordes con la invención de, por ejemplo, los ejemplos 1, 14, 21, 103, 119 y 722 según D1 es, como ya se mencionó anteriormente, la naturaleza de los sustituyentes W. D1 muestra, por medio de los ejemplos mencionados anteriormente, que los sustituyentes se pueden variar en un amplio ámbito en posiciones equivalentes sin que se pueda comprobar una influencia negativa sobre las propiedades farmacológicas de la molécula.

514

El reemplazo de, por ejemplo, un fenilo por un grupo heterocíclico W, como se realiza en el ejemplo 119 de D1, debe ser considerado por ello como obvio en tanto no se compruebe un efecto sorprendente mediante ensayos comparativos por medio de los cuales se puedan deslindar más los compuestos acordes con la solicitud (I) de los compuestos revelados en D1.

En un ensayo de este tipo, se deben comparar los compuestos de la presente solicitud con aquellos compuestos de D1 que presentan el mayor parecido estructural con los anteriores, de manera de poder comprobar que la existencia de un eventual efecto sorprendente de los compuestos acordes con la solicitud pueda atribuirse a las características estructurales que fundamentan su novedad.

Además, un ensayo de comparación debe ser representativo para todo el ámbito de protección reivindicado.

Por ello, no se puede reconocer una actividad inventiva en el sentido del artículo PCT 33(3) para el objeto de las reivindicaciones 1-7 y 12-18.

Con respecto a las reivindicaciones que se refieren a los intermediarios (II), se toma posición como sigue:

En el caso de un intermediario novedoso que se presenta en un proceso análogo al del de la elaboración de un producto final acorde con la invención, este compuesto debe cumplir los siguientes requisitos para también ser considerado inventivo:

- i) debe proporcionar un aporte estructural al producto final y
- ii) este aporte estructural debe existir tanto en el producto intermediario como en el producto final y contener al menos un atributo desconocido en el estado de la técnica.

Sin considerar que no se puede reconocer ahora una actividad inventiva para el producto final (I), tampoco se cumple el requisito ii), puesto que el único atributo de los compuestos (I) desconocido en el estado de la técnica, es decir, el grupo W, no está presente en los productos intermediarios (II).

Por ello, el objeto de las reivindicaciones 8-11 no cumple los requisitos del artículo PCT 33(3).

**INFORME ESCRITO DEL
ORGANISMO DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL
(HOJA ADJUNTA)**

Referencia Internacional N°
PCT/EP 2006/001037

Objeciones formales:

La expresión "C₂-C₉-heterocicloalquilo" no es coherente desde el punto de vista químico y debe ser reemplazada por "C₃-C₉-heterocicloalquilo" (artículo PCT 6).

515

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Absender: INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE

An:

siehe Formular PCT/ISA/220

PCT

516

SCHRIFTLICHER BESCHIED DER
INTERNATIONALEN
RECHERCHENBEHÖRDE
(Regel 43bis.1 PCT)

Absendedatum

(Tag/Monat/Jahr)
210 (Blatt 2)

siehe Formular PCT/ISA/

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts
siehe Formular PCT/ISA/220

WEITERES VORGEHEN
siehe Punkt 2 unten

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2006/001037

Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)
02.02.2006

Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)
03.02.2005

Internationale Patentklassifikation (IPC) oder nationale Klassifikation und IPC
INV. C07D277/14 C07D417/12 C07D417/06 C07D417/14 A61K31/435 A61K31/41 A61P35/00

Anmelder
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

1. Dieser Bescheid enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- ☒ Feld Nr. I Grundlage des Bescheids
- ☐ Feld Nr. II Priorität
- ☒ Feld Nr. III Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- ☐ Feld Nr. IV Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- ☒ Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Regel 43bis.1 a) i) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- ☐ Feld Nr. VI Bestimmte angeführte Unterlagen
- ☐ Feld Nr. VII Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- ☐ Feld Nr. VIII Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

2. WEITERES VORGEHEN

Wird ein Antrag auf internationale vorläufige Prüfung gestellt, so gilt dieser Bescheid als schriftlicher Bescheid der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde ("IPEA"); dies trifft nicht zu, wenn der Anmelder eine andere Behörde als diese als IPEA wählt und die gewählte IPEA dem Internationale Büro nach Regel 66.1 bis b) mitgeteilt hat, dass schriftliche Bescheide dieser Internationalen Recherchenbehörde nicht anerkannt werden.

Wenn dieser Bescheid wie oben vorgesehen als schriftlicher Bescheid der IPEA gilt, so ist der Anmelder aufgefordert, bei der IPEA vor Ablauf von 3 Monaten ab dem Tag, an dem das Formblatt PCT/ISA/220 abgesandt wurde oder vor Ablauf von 22 Monaten ab dem Prioritätsdatum, je nachdem, welche Frist später abläuft, eine schriftliche Stellungnahme und, wo dies angebracht ist, Änderungen einzureichen.

Weitere Optionen siehe Formblatt PCT/ISA/220.

3. Nähere Einzelheiten siehe die Anmerkungen zu Formblatt PCT/ISA/220.

Name und Postanschrift der
Internationalen Recherchenbehörde



Europäisches Patentamt - P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl
Fax: +31 70 340 - 3016

Datum der Fertigstellung
dieses Bescheids

siehe Formular
PCT/ISA/210

Bevollmächtigter Bediensteter

Fritz, M

Tel. +31 70 340-3024



517

Feld Nr. I Grundlage des Bescheids

1. Hinsichtlich der **Sprache** beruht der Bescheid auf
 - ☒ der internationalen Anmeldung in der Sprache, in der sie eingereicht wurde
 - ☐ einer Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache , bei der es sich um die Sprache der Übersetzung handelt, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (Regeln 12.3 a) und 23.1 b)).
2. Hinsichtlich der **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz**, die in der internationalen Anmeldung offenbart wurde und für die beanspruchte Erfindung erforderlich ist, ist der Bescheid auf folgender Grundlage erstellt worden:
 - a. Art des Materials
 - ☐ Sequenzprotokoll
 - ☐ Tabelle(n) zum Sequenzprotokoll
 - b. Form des Materials
 - ☐ in Papierform
 - ☐ in elektronischer Form
 - c. Zeitpunkt der Einreichung
 - ☐ in der eingereichten internationalen Anmeldung enthalten
 - ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in elektronischer Form eingereicht
 - ☐ bei der Behörde nachträglich für die Zwecke der Recherche eingereicht
3. ☐ Wurden mehr als eine Version oder Kopie eines Sequenzprotokolls und/oder einer dazugehörigen Tabelle eingereicht, so sind zusätzlich die erforderlichen Erklärungen, dass die Information in den nachgereichten oder zusätzlichen Kopien mit der Information in der Anmeldung in der eingereichten Fassung übereinstimmt bzw. nicht über sie hinausgeht, vorgelegt worden.
4. Zusätzliche Bemerkungen:

520

Feld Nr. III Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

- ☐ die gesamte internationale Anmeldung
- ☒ die Ansprüche Nr. 17-18

Begründung:

- ☒ Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. 17-18 im Hinblick auf deren industrielle Anwendbarkeit beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale Recherche durchgeführt zu werden braucht (*genaue Angaben*):

siehe Beiblatt

- ☐ Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie bitte nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unklar, dass kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):
- ☐ Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, dass kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):
- ☐ für die gesamte Anmeldung oder für die obengenannten Ansprüche Nr. wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.
- ☐ Ohne das Sequenzprotokoll konnte kein sinnvolles Gutachten erstellt werden; der Anmelder hat es versäumt, innerhalb der vorgeschriebenen Frist:
 - ☐ ein Sequenzprotokoll in Papierform einzureichen, das dem in Anhang C zu den Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard entspricht, und ein solches Sequenzprotokoll lag der Internationalen Recherchenbehörde nicht in einer für sie annehmbaren Art und Weise vor.
 - ☐ ein Sequenzprotokoll in elektronischer Form einzureichen, das dem in Anhang C zu den Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard entspricht, und ein solches Sequenzprotokoll lag der Internationalen Recherchenbehörde nicht in einer für sie annehmbaren Art und Weise vor.
 - ☐ die erforderliche Gebühr für verspätete Einreichung zu entrichten, wenn ein Sequenzprotokoll aufgrund einer Aufforderung nach den Regeln 13ter.1 a) oder b) eingereicht wurde.
- ☐ Ohne die Tabellen zu den Sequenzprotokollen konnte kein sinnvolles Gutachten erstellt werden; der Anmelder hat diese Tabellen nicht innerhalb der vorgeschriebenen Frist in elektronischer Form entsprechend den in Anhang C-bis zu den Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen technischen Anforderungen eingereicht, und solche Tabellen lagen der Internationalen Recherchenbehörde nicht in einer für sie annehmbaren Art und Weise vor.
- ☐ Die Tabellen zum Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenzprotokoll, sofern sie nur in elektronischer Form vorliegen, entsprechen nicht den in Anhang C-bis zu den Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen technischen Anforderungen.
- ☒ Siehe Zusatzfeld für weitere Angaben.

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2006/001037

529

1. Feststellung

Gewerbliche Anwendbarkeit Ja: Ansprüche: 1-16
Nein: Ansprüche:

siehe Beiblatt

520

Zu Punkt III

Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

Für die Beurteilung der Frage, ob die Gegenstände der vorliegenden Ansprüche 17-18 gewerblich anwendbar sind, gibt es in den PCT-Vertragsstaaten keine einheitlichen Kriterien. Die Patentierbarkeit kann auch von der Formulierung der Ansprüche abhängen. Das EPA beispielsweise erkennt den Gegenstand von Ansprüchen, die auf die medizinische Anwendung einer Verbindung gerichtet sind, nicht als gewerblich anwendbar an; es können jedoch Ansprüche zugelassen werden, die auf eine bekannte Verbindung zur erstmaligen medizinischen Anwendung und die Verwendung einer solchen Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels für eine neue medizinische Anwendung gerichtet sind.

Zu Punkt V

Begründete Feststellung nach Regel 66.2(a)(ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

D1: WO 03/093249 A (SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT; SCHWEDE, WOLFGANG; SCHULZE, VOLKER; EIS,) 13. November 2003 (2003-11-13) in der Anmeldung erwähnt

Die Ansprüche 17-18 beziehen sich auf einen Gegenstand, der nach Auffassung dieser Behörde unter die Regel 67.1 (iv) PCT fällt. Daher wird über die gewerbliche Anwendbarkeit des Gegenstands dieser Ansprüche kein Gutachten erstellt (Artikel 34(4) a) (i) PCT).

Die Verbindungen (I) der vorliegenden Anmeldung unterscheiden sich insofern von den in den Beispielen 1, 14, 21, 103, 119 gemäss D1 offenbarten Verbindungen, als die Gruppe W einen heterocyclischen Ring darstellt.

Die Zwischenverbindungen (II) sind im Stand der Technik ebenfalls nicht bekannt.

Der Gegenstand der Ansprüche 1-18 ist daher neu im Sinne des Artikels 33(2) PCT.

Als nächster Stand der Technik ist das Dokument D1 anzusehen.

521

Die Aufgabe der vorliegenden Anmeldung bestand darin, weitere Substanzen mit Plk-inhibitorischer Wirkung bereitzustellen.

Die Aufgabe wurde durch Vertreter der anmeldungsgemässen Verbindungen (I) gelöst, wie in der Beschreibung gezeigt wurde.

Das einzige Merkmal, durch das sich die anmeldungsgemässen Verbindungen beispielsweise von in den Beispielen 1, 14, 21, 103, 119 und 722 gemäss D1 unterscheiden, ist, wie bereits oben angeführt wurde, die Natur des Substituenten W. D1 zeigt anhand der oben erwähnten Beispiele, dass sich die Substituenten in äquivalenter Position in einem weiten Bereich variieren lassen, ohne dass ein negativer Einfluss auf die pharmakologischen Eigenschaften des Moleküls erkennbar ist.

Das Ersetzen von beispielsweise Phenyl, wie in Beispiel 119 von D1 realisiert, gegen eine heterocyclische Gruppe W muss daher als naheliegend angesehen werden, solange nicht durch Vergleichsversuche ein überraschender Effekt nachgewiesen wird, mittels dessen sich die anmeldungsgemässen Verbindungen (I) weiter von den in D1 offenbarten Verbindungen abgrenzen lassen.

In einem solchen Versuch sollten Verbindungen der vorliegenden Anmeldung mit denjenigen Verbindungen von D1 verglichen werden, mit denen sie die grösste strukturelle Ähnlichkeit aufweisen, so dass erkennbar ist, dass ein eventuell vorhandener überraschender Effekt der anmeldungsgemässen Verbindungen auf das deren Neuheit begründende Strukturmerkmal zurückzuführen ist.

Darüber hinaus sollte ein Vergleichsversuch für den gesamten beanspruchten Schutzbereich repräsentativ sein.

Eine erfinderische Tätigkeit im Sinne des Artikels 33(3) PCT lässt sich somit für den Gegenstand der Ansprüche 1-7 und 12-18 nicht anerkennen.

Zu den Ansprüchen, die die Zwischenprodukte (II) betreffen, wird wie folgt Stellung genommen:

Im Fall einer neuen Zwischenverbindung, die in einem Analogieprozeß zur Herstellung

eines erfinderischen Endproduktes auftritt, sollte diese Verbindung, um auch als erfinderisch zu gelten, folgende Bedingungen erfüllen:

- i) sie sollte einen strukturellen Beitrag zum Endprodukt leisten und
- ii) dieser strukturelle Beitrag sollte sowohl in Zwischen- als auch im Endprodukt auftreten und mindestens ein im Stand der Technik nicht bekanntes Merkmal enthalten.

Abgesehen davon, dass eine erfinderische Tätigkeit für die Endprodukte (I) derzeit nicht anerkannt werden kann, ist auch das Erfordernis ii) nicht erfüllt, da das einzige nicht im Stand der Technik bekannte Merkmal der Verbindungen (I), d.h. die Gruppe W, in den Zwischenprodukten (II) nicht vorhanden ist.

Der Gegenstand der Ansprüche 8-11 erfüllt somit nicht die Erfordernisse des Artikels 33(3) PCT.

Formale Beanstandungen:

Der in der Definition von W gemäss Anspruch 1 verwendete Ausdruck "C₂-C₉-Heterocycloalkyl" ist chemisch nicht sinnvoll und sollte durch "C₃-C₉-Heterocycloalkyl" ersetzt werden (Art. 6 PCT).



No. 07-089742- -00000-0000

Fecha: 2007-08-31 16:30:26 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 522



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION

[]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x]
- ◆ Descripción de la invención [x]
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [x]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [x]

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha

31 AGO. 2007

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10

Conmutador: 3 82 08 40

Fax: 350 52 20

E-mail: info@sic.gov.co

www.sic.gov.co

Bogotá, D.C., Colombia