



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 328 146**

51 Int. Cl.:
A61K 31/427 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
C07D 417/06 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04766335 .6**
96 Fecha de presentación : **27.07.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1648452**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.04.2006**

54 Título: **2-imino-4-(tio)oxo-5-policiclovinilazolinás para su uso como inhibidores de PI3 quinásas.**

30 Prioridad: **28.07.2003 EP 03102313**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
10.11.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
10.11.2009

73 Titular/es: **Merck Serono S.A.**
Centre Industriel
1267 Coinsins, Vaud, CH

72 Inventor/es: **Rueckle, Thomas;**
Shaw, Jeffrey;
Church, Dennis y
Covini, David

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 328 146 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

2-imino-4-(tio)oxo-5-policiclovinilazolininas para su uso como inhibidores de PI3 quininas.

5 **Campo de la invención**

Esta presente invención se refiere a derivados de imino-azolinon-vinil-benceno condensado de fórmula (I) para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos autoinmunitarios y/o enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, alergia, asma, pancreatitis, fallo multiorgánico, enfermedades renales, agregación plaquetaria, cáncer, motilidad espermática, rechazo de injertos o lesiones pulmonares. Específicamente, la presente invención se refiere a derivados de imino-azolinon-vinil-benceno condensado sustituidos para la modulación, en particular la inhibición de la actividad o función de la familia de la fosfoinosítido-3'OH quinasa, PI3K, particularmente de PI3K γ .

15 **Antecedentes de la invención**

Las membranas plasmáticas celulares pueden considerarse como un gran almacén de segundos mensajeros que pueden reclutarse para una variedad de rutas de transducción de señales. En lo que respecta a la función y regulación de enzimas efectoras en rutas de señalización de fosfolípidos, estas enzimas generan segundos mensajeros desde la reserva de fosfolípidos de la membrana (PI3 quininas de clase I (por ejemplo PI3K-gamma)) son enzimas quininas específicas duales, lo que significa que muestran tanto: actividad lípido quinasa (fosforilación de fosfoinosítidos) así como proteína quinasa, mostrando que pueden producir la fosforilación de otra proteína como sustratos, incluyendo autofosforilación como mecanismo de regulación intramolecular. Estas enzimas de señalización de fosfolípidos se activan en respuesta a una variedad de señales extracelulares tales como factores de crecimiento, mitógenos, integrinas (interacciones intercelulares), hormonas, citoquinas, virus y neurotransmisores tales como los descritos en el esquema 1 más adelante en el presente documento y también mediante regulación cruzada intracelular por otras moléculas de señalización (interferencia, en la que la señal original puede activar algunas rutas paralelas que en una segunda etapa transmiten señales a las PI3K mediante acontecimientos de señalización intracelulares), tales como pequeñas GTPasas, quininas o fosfatasas por ejemplo.

La ruta de señalización intracelular de fosfolípidos de inositol (fosfoinosítidos) comienza con la unión de una molécula de señalización (ligandos extracelulares, estímulos, dimerización de receptores, transactivación por un receptor heterólogo (por ejemplo tirosina quinasa receptora)) a un receptor transmembrana unido a proteínas G integrado en la membrana plasmática.

PI3K convierte el fosfolípido de membrana PIP(4,5)2 en PIP(3,4,5)3 que, a su vez, pueden convertirse adicionalmente en otra forma fosforilada en 3' de fosfoinosítidos por fosfo-inosítido fosfatasas específicas en 5', de este modo resulta la actividad enzimática PI3K o bien directa o bien indirectamente en la generación de dos subtipos de 3'-fosfoinosítido que funcionan como segundos mensajeros en la transducción de señales intracelulares (Trends Biochem. Sci. 22(7) págs. 267-72 (1997) de Vanhaesebroeck *et al.*; Chem. Rev. 101(8) págs. 2365-80 (2001) de Leslie *et al* (2001); Annu. Rev. Cell. Dev. Biol. 17 págs. 615-75 (2001) de Katso *et al.* y Cell. Mol. Life Sci. 59(5) págs. 761-79 (2002) de Toker *et al.*). Múltiples isoformas de PI3K clasificadas según sus subunidades catalíticas, su regulación por subunidades reguladoras correspondientes, patrones de expresión y funciones específicas de la señalización (p110 α , β , δ y γ) realizan esta reacción enzimática (Exp. Cell. Res. 25(1) págs. 239-54 (1999) de Vanhaesebroeck y Katso *et al.*, 2001, anteriormente).

Las isoformas conservadas evolutivas p110 α y β se expresan de manera ubicua, mientras que δ y γ se expresan más específicamente en el sistema de células hematopoyéticas, células de músculo liso, miocitos y células endoteliales (Trends Biochem. Sci. 22(7) págs. 267-72 (1997) de Vanhaesebroeck *et al.*). Su expresión también podría estar regulada de manera inducible dependiendo del tipo celular, de tejido y los estímulos así como el contexto patológico.

Hasta la fecha, se han identificado ocho PI3K de mamífero, divididas en tres clases principales (I, II y III) basándose en la homología de secuencia, estructura, componentes de unión, modo de activación y preferencia de sustratos *in vitro*. Las PI3K de clase I pueden fosforilar fosfatidilinositol (PI), fosfatidilinositol-4-fosfato y fosfatidilinositol-4,5-bifosfato (PIP2) para producir fosfatidilinositol-3-fosfato (PIP), fosfatidilinositol-3,4-bifosfato y fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato, respectivamente. Las PI3K de clase II fosforilan PI y fosfatidilinositol-4-fosfato. Las PI3K de clase III PI3K sólo pueden fosforilar PI (Vanhaesebroeck *et al.*, 1997, anteriormente; Vanhaesebroeck *et al.*, 1999, anteriormente y Leslie *et al.*, 2001, anteriormente). Los receptores unidos a proteínas G mediaban la activación de la fosfoinosítido 3'OH-quinasa a través de pequeñas GTPasas tales como G $\beta\gamma$ y Ras, y en consecuencia la señalización de PI3K desempeña un papel fundamental en el establecimiento y la coordinación de la polaridad celular y la organización dinámica del citoesqueleto, que en conjunto proporciona la fuerza motriz que mueve las células.

ES 2 328 146 T3

Esquema A

5

10

15

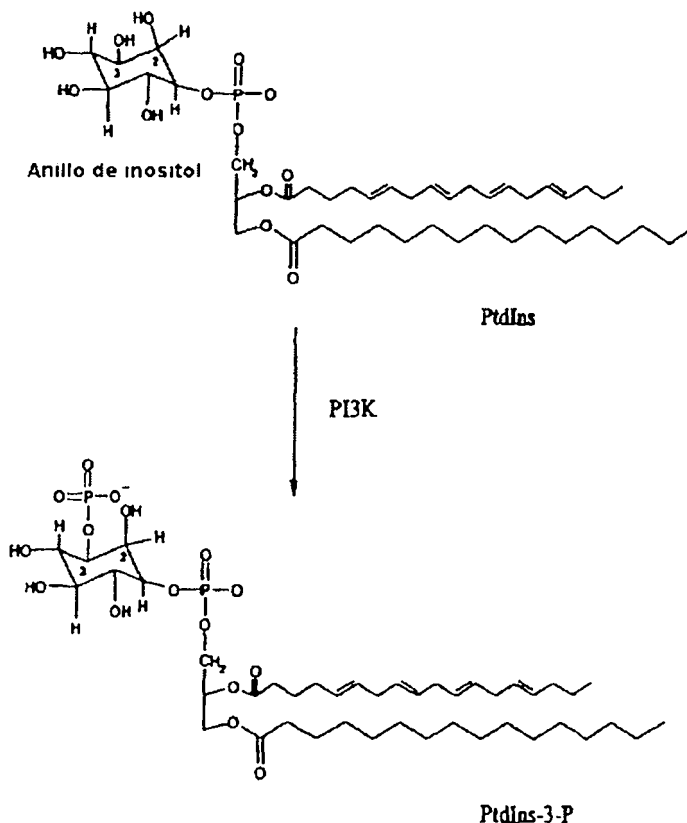
20

25

30

35

40



45

50

55

60

65

Tal como se ilustró anteriormente en el esquema 1, la fosfoinosítido 3-quinasa (PI3K) participa en la fosforilación de fosfatidilinositol (PtdIns) en el tercer carbono del anillo de inositol. La fosforilación de PtdIns para dar 3,4,5-trifosfato (PtdIns(3,4,5)P₃), PtdIns(3,4)P₂ y PtdIns(3)P actúa como segundos mensajeros para una variedad de rutas de transducción de señales, incluyendo las esenciales para la proliferación celular, diferenciación celular, crecimiento celular, tamaño celular, supervivencia celular, apoptosis, adhesión, motilidad celular, migración celular, quimiotaxia, invasión, reorganización citoesquelética, cambios de la forma celular, tráfico vesicular y ruta metabólica (Katso *et al.*, 2001, anteriormente y Mol. Med. Today 6(9) págs. 347-57 (2000) de Stein). La quimiotaxia, el movimiento dirigido de las células hacia un gradiente de concentración de atrayentes químicos, también denominado quimioquinas está implicada en muchas enfermedades importantes tales como inflamación/autoinmunidad, neurodegeneración, angiogénesis, invasión/metástasis y cicatrización de heridas (Immunol. Today 21(6) págs. 260-4 (2000) de Wyman *et al.*; Science 287(5455) págs. 1049-53 (2000) de Hirsch *et al.*; FASEB J. 15(11) págs. 2019-21 (2001) de Hirsch *et al.* y Nat. Immunol. 2(2) págs. 108-15 (2001) de Gerard *et al.*).

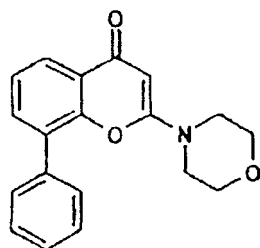
Los avances recientes usando enfoques genéticos y herramientas farmacológicas han proporcionado vistas sobre las rutas de señalización y moleculares que median la quimiotaxia en respuesta a PI3-quinasa receptoras acopladas a proteínas G activadas con quimioatrayentes, responsables de generar estos productos de señalización fosforilados, lo que se identificó originalmente como una actividad asociada con oncoproteínas virales y tirosina quinasa receptoras del factor de crecimiento que fosforilan fosfatidilinositol (PI) y sus derivados fosforilados en el 3'-hidroxilo del anillo de inositol (Panayotou *et al.*, Trends Cell Biol. 2 págs. 358-60 (1992)). Sin embargo, estudios bioquímicos más recientes revelaron que, las PI3 quinasa de clase I (por ejemplo la isoforma PI3K γ de la clase IB) son enzimas quinasa específicas duales, lo que significa que muestran tanto: actividad lípido quinasa (fosforilación de fosfoinosítidos) así como proteína quinasa, mostrando que pueden producir la fosforilación de otra proteína como sustratos, incluyendo autofosforilación como mecanismo de regulación intramolecular.

Por tanto, se cree que la activación de PI3-quinasa está implicada en una gama de respuestas celulares incluyendo crecimiento celular, diferenciación y apoptosis (Parker *et al.*, Current Biology, 5 págs. 577-99 (1995); Yao *et al.*, Science, 267 págs. 2003-05 (1995)). Parece que la PI3-quinasa participa en varios aspectos de la activación de los

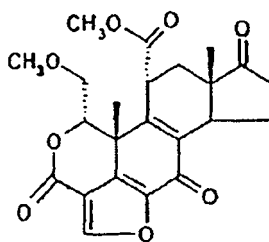
leucocitos. Se ha mostrado que una actividad PI3-quinasa asociada a p85 está asociada físicamente con el dominio citoplasmático de CD28, que es una importante molécula coestimuladora para la activación de células T en respuesta a un antígeno (Pages *et al.*, Nature, 369 págs. 327-29 (1994); Rudd, Immunity 4 págs. 527-34 (1996)). La activación de células T a través de CD28 disminuye el umbral para la activación por un antígeno y aumenta la magnitud y duración de la respuesta proliferativa. Estos efectos se relacionan con aumentos en la transcripción de varios genes incluyendo interleucina 2 (IL2), un importante factor de crecimiento de células T (Fraser *et al.*, Science, 251 págs. 313-16 (1991)). La mutación de CD28 de manera que ya no puede interactuar con PI3-quinasa conduce a que no se inicie la producción de IL2, lo que sugiere un papel crítico de la PI3-quinasa en la activación de células T. Se ha identificado PI3K γ como mediador de la regulación dependiente de G beta-gamma de la actividad JNK, y G beta-gamma son subunidades de proteínas G heterotriméricas (Lopez-Illasaca *et al.*, J. Biol. Chem. 273(5) págs. 2505-8 (1998)). Los procesos celulares en los que las PI3K desempeñan un papel esencial incluyen la supresión de la apoptosis, reorganización del esqueleto de actina, crecimiento de miocitos cardíacos, estimulación de la glucógeno sintasa por la insulina, estimulación de neutrófilos mediada por TNF α y generación de superóxido, y migración de leucocitos y adhesión a células endoteliales.

Recientemente, (Laffargue *et al.*, Immunity 16(3) págs. 441-51 (2002)) se ha descrito que PI3K γ retransmite señales inflamatorias a través de diversos receptores acoplados a G(i) y es fundamental para la función de los mastocitos, los estímulos en el contexto de los leucocitos, la inmunología incluye citoquinas, quimioquinas, adenosinas, anticuerpos, integrinas, factores de agregación, factores de crecimiento, virus u hormonas por ejemplo (J. Cell. Sci. 114(Pt 16) págs. 2903-10 (2001) de Lawlor *et al.*; Laffargue *et al.*, 2002, anteriormente y Curr. Opin Cell Biol. 14(2) págs. 203-13 (2002) de Stephens *et al.*).

Los inhibidores específicos frente a miembros individuales de una familia de enzimas proporcionan herramientas inestimables para descifrar las funciones de cada enzima. Dos compuestos, LY294002 y wortmanina (véase más adelante en el presente documento), se han usado ampliamente como inhibidores de PI3 quinasa. Estos compuestos son inhibidores no específicos de PI3K, ya que no distinguen entre los cuatro miembros de las PI3-quinasas de clase I. Por ejemplo, los valores de CI₅₀ de wortmanina frente a cada una de las diversas PI3-quinasas de clase I están en el intervalo de 1-10 nM. De manera similar, los valores de CI₅₀ para LY294002 frente a cada una de estas PI3-quinasas es de aproximadamente 15-20 μ M (Fruman *et al.*, Ann. Rev. Biochem., 67 págs. 481-507 (1998)), también 5-10 μ M con la proteína quinasa CK2 y cierta actividad inhibidora sobre fosfolipasas. La wortmanina es un metabolito fúngico que inhibe de manera irreversible la actividad PI3K uniéndose covalentemente al dominio catalítico de esta enzima. La inhibición de la actividad PI3K por wortmanina elimina la respuesta celular posterior al factor extracelular. Por ejemplo, los neutrófilos responden a la quimioquina fMet-Leu-Phe (fMLP) estimulando PI3K y sintetizando PtdIns (3, 4, 5)P₃. Esta síntesis se correlaciona con la activación del estallido respiratorio implicado en la destrucción de neutrófilos de los microorganismos invasores. El tratamiento de neutrófilos con wortmanina previene la respuesta de estallido respiratorio inducida por fMLP (Thelen *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91 págs. 4960-64 (1994)). De hecho, estos experimentos con wortmanina, así como otras evidencias experimentales, muestran que la actividad PI3K en células del linaje hematopoyético, particularmente neutrófilos, monocitos, y otros tipos de leucocitos, está implicada en muchas de las respuestas inmunitarias sin memoria asociadas con la inflamación aguda y crónica.



LY 294002

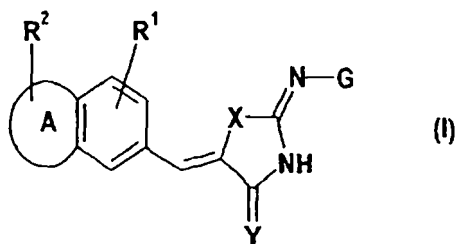


Wortmanina

Basándose en estudios que usan wortmanina, existen evidencias de que también se requiere la función PI3-quinasa para algunos aspectos de la señalización de leucocitos a través de receptores acoplados a proteínas G (Thelen *et al.*, 1994, anteriormente). Además, se ha mostrado que la wortmanina y LY294002 bloquean la migración de neutrófilos y la liberación de superóxido. Sin embargo, dado que estos compuestos no distinguen entre las diversas isoformas de PI3K, sigue sin estar claro qué isoforma o isoformas particulares de PI3K participan en estos fenómenos. Se dan a conocer derivados de benzofurano que inhiben ciclooxigenasas por John M. Janusz *et al.*, en J. Med. Chem. 1998; Vol. 41, N.º 18.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a derivados de 2-imino-azolinon-vinil-benceno condensado de fórmula (I):



A, X, Y, R¹, R² y G de fórmula (I) se definen en la siguiente descripción detallada, su uso, preparación farmacéutica y síntesis de los mismos. Los compuestos de fórmula (I) son útiles como medicamentos en particular para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos autoinmunitarios y/o enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades renales, agregación plaquetaria, cáncer, trasplante, rechazo de injertos o lesiones pulmonares. Según una realización de la presente invención, los compuestos de fórmula (I) son inhibidores de fosfato-inosítidos 3-quinasas (PI3K), particularmente de fosfatoinosítidos 3-quinasas gamma (PI3K γ).

Descripción detallada de la invención

Los párrafos siguientes proporcionan definiciones de los diversos restos químicos que componen los compuestos según la invención y que pretenden aplicarse de manera uniforme en la totalidad de la memoria descriptiva y las reivindicaciones a menos que una definición expuesta expresamente de otro modo proporcione una definición más amplia.

“Alquilo C₁-C₆” se refiere a grupos alquilo monovalentes que tienen de 1 a 6 átomos de carbono. Esta expresión se ejemplifica mediante grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-hexilo y similares.

“Ariilo” se refiere a un grupo carbocíclico aromático insaturado desde 6 hasta 14 átomos de carbono que tienen un único anillo (por ejemplo, fenilo) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, naftilo). El ariilo preferido incluye fenilo, naftilo, fenantrenilo y similares.

“Alquil C₁-C₆-ariilo” se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente ariilo, incluyendo bencilo, fenetilo y similares.

“Heteroarilo” se refiere a un grupo heteroaromático monocíclico o a uno heteroaromático de anillos condensados bicíclico o tricíclico. Los ejemplos particulares de grupos heteroaromáticos incluyen piridilo, pirrolilo, furilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,3,4-triazinilo, 1,2,3-triazinilo, benzofurilo, [2,3-dihidro]benzofurilo, isobenzofurilo, benzotienilo, benzotriazolilo, isobenzotienilo, indolilo, isoindolilo, 3H-indolilo, bencimidazolilo, imidazo[1,2-a]piridilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolizínilo, quinazolinilo, ftalazinilo, quinoxalínilo, cinolinilo, naftiridinilo, pirido[3,4-b]piridilo, pirido[3,2-b]piridilo, pirido[4,3-b]piridilo, quinolilo, isoquinolilo, tetrazolilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolilo, 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolilo, purínilo, pteridinilo, carbazolilo, xantenilo o benzoquinolilo opcionalmente sustituidos.

“Alquil C₁-C₆-heteroarilo” se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente heteroarilo, incluyendo 2-furilmetilo, 2-tienilmetilo, 2-(1H-indol-3-il)etilo y similares.

“Alquenilo C₂-C₆” se refiere a grupos alquenilo que tienen preferiblemente desde 2 hasta 6 átomos de carbono y que tienen al menos 1 ó 2 sitios de insaturación de alquenilo. Los grupos alquenilo preferibles incluyen etenilo (-CH=CH₂), n-2-propenilo (alilo, -CH₂CH=CH₂) y similares.

“Alquenil C₂-C₆-ariilo” se refiere a grupos alquenilo C₂-C₆ que tienen un sustituyente ariilo, incluyendo 2-fenilvinilo y similares.

“Alquenil C₂-C₆-heteroarilo” se refiere a grupos alquenilo C₂-C₆ que tienen un sustituyente heteroarilo, incluyendo 2-(3-piridinil)vinilo y similares.

“Alquinilo C₂-C₆” se refiere a grupos alquinilo que tienen preferiblemente desde 2 hasta 6 átomos de carbono y que tienen al menos 1-2 sitios de insaturación de alquinilo, los grupos alquinilo preferidos incluyen etinilo (-C \equiv CH), propargilo (-CH₂C \equiv CH) y similares.

ES 2 328 146 T3

“Alquinil C₂-C₆-arilo” se refiere a grupos alquinilo C₂-C₆ que tienen un sustituyente arilo, incluyendo feniletinilo y similares.

5 “Alquinil C₂-C₆-heteroarilo” se refiere a grupos alquinilo C₂-C₆ que tienen un sustituyente heteroarilo, incluyendo 2-tieniletinilo y similares.

10 “Cicloalquilo C₃-C₈” se refiere a un grupo carbocíclico saturado desde 3 hasta 8 átomos de carbono que tienen un único anillo (por ejemplo, ciclohexilo) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, norbornilo). Los cicloalquilo preferidos incluyen ciclopentilo, ciclohexilo, norbornilo y similares.

15 “Heterocicloalquilo” se refiere a un grupo cicloalquilo C₃-C₈ según la definición anterior, en el que se sustituyen hasta 3 átomos de carbono por heteroátomos elegidos del grupo constituido por O, S, NR, definiéndose R como hidrógeno o metilo. Los heterocicloalquilo preferidos incluyen pirrolidina, piperidina, piperazina, 1-metilpiperazina, morfolina y similares.

20 “Alquil C₁-C₆-cicloalquilo” se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente cicloalquilo, incluyendo ciclohexilmetilo, ciclopentilpropilo y similares.

“Alquil C₁-C₆-heterocicloalquilo” se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente heterocicloalquilo, incluyendo 2-(1-pirrolidinil)etilo, 4-morfolinilmetilo, (1-metil-4-piperidinil)metilo y similares.

“Carboxilo” se refiere al grupo -C(O)OH.

25 “Alquil C₁-C₆-carboxilo” se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente carboxilo, incluyendo 2-carboxietilo y similares.

“Acilo” se refiere al grupo -C(O)R en el que R incluye “alquilo C₁-C₆”, “arilo”, “heteroarilo”, “alquil C₁-C₆-arilo” o “alquil C₁-C₆-heteroarilo”.

30 “Alquil C₁-C₆-acilo” se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente acilo, incluyendo 2-acetiletilo y similares.

“Arilacilo” se refiere a grupos arilo que tienen un sustituyente acilo, incluyendo 2-acetilfenilo y similares.

35 “Heteroarilacilo” se refiere grupos heteroarilo que tienen un sustituyente acilo, incluyendo 2-acetilpiridilo y similares.

40 “(Hetero)cicloalquil C₃-C₈-acilo” se refiere a grupos cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros que tienen un sustituyente acilo.

45 “Aciloxilo” se refiere al grupo -OC(O)R en el que R incluye H, “alquilo C₁-C₆”, “alquenilo C₂-C₆”, “alquinilo C₂-C₆”, “cicloalquilo C₃-C₈”, “heterocicloalquilo”, “heterocicloalquilo”, “arilo”, “heteroarilo”, “alquil C₁-C₆-arilo” o “alquil C₁-C₆-heteroarilo”, “alquenil C₂-C₆-arilo”, “alquenil C₂-C₆-heteroarilo”, “alquinil C₂-C₆-arilo”, “alquinil C₂-C₆-heteroarilo”, “alquil C₁-C₆-cicloalquilo”, “alquil C₁-C₆-heterocicloalquilo”.

“Alquil C₁-C₆-aciloxilo” se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente aciloxilo, incluyendo 2-(acetiloxi)etilo y similares.

50 “Alcoxilo” se refiere al grupo -O-R en el que R incluye “alquilo C₁-C₆” o “arilo” o “heteroarilo” o “alquil C₁-C₆-arilo” o “alquil C₁-C₆-heteroarilo”. Los grupos alcoxilo preferidos incluyen a modo de ejemplo, metoxilo, etoxilo, fenoxilo y similares.

55 “Alquil C₁-C₆-alcoxilo” se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente alcoxilo, incluyendo 2-etoxietilo y similares.

“Alcoxicarbonilo” se refiere al grupo -C(O)OR en el que R incluye H, “alquilo C₁-C₆” o “arilo” o “heteroarilo” o “alquil C₁-C₆-arilo” o “alquil C₁-C₆-heteroarilo”.

60 “Alquil C₁-C₆-alcoxicarbonilo” se refiere a grupos alquilo C₁-C₅ que tienen un sustituyente alcoxicarbonilo, incluyendo 2-(benciloxicarbonil)etilo y similares.

“Aminocarbonilo” se refiere al grupo -C(O)NRR' en el que cada R, R' incluye independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆ o arilo o heteroarilo o “alquil C₁-C₆-arilo” o “alquil C₁-C₆-heteroarilo”.

65 “Alquil C₁-C₆-aminocarbonilo” se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente aminocarbonilo, incluyendo 2-(dimetilaminocarbonil)etilo y similares.

ES 2 328 146 T3

“Acilamino” se refiere al grupo -NRC(O)R’ en el que cada R, R’ es independientemente hidrógeno, “alquilo C₁-C₆”, “alquenilo C₂-C₆”, “alquinilo C₂-C₆”, “cicloalquilo C₃-C₈”, “heterocicloalquilo”, “arilo”, “heteroarilo”, “alquil C₁-C₆-arilo” o “alquil C₁-C₆-heteroarilo”, “alquenil C₂-C₆-arilo”, “alquenil C₂-C₆-heteroarilo”, “alquinil C₂-C₆-arilo”, “alquinil C₂-C₆-heteroarilo”, “alquil C₁-C₆-cicloalquilo”, “alquil C₁-C₆-heterocicloalquilo”.

5

“Alquil C₁-C₆-acilamino” se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente acilamino, incluyendo 2-(propionilamino)etilo y similares.

10 “Ureido” se refiere al grupo NRC(O)NR’R” en el que cada R, R’, R” es independientemente hidrógeno, “alquilo C₁-C₆”, “alquenilo C₂-C₆”, “alquinilo C₂-C₆”, “cicloalquilo C₃-C₈”, “heterocicloalquilo”, “arilo”, “heteroarilo”, “alquil C₁-C₆-arilo” o “alquil C₁-C₆-heteroarilo”, “alquenil C₂-C₆-arilo”, “alquenil C₂-C₆-heteroarilo”, “alquinil C₂-C₆-arilo”, “alquinil C₂-C₆-heteroarilo”, “alquil C₁-C₆-cicloalquilo”, “alquil C₁-C₆-heterocicloalquilo”, y en el que R’ y R”, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar opcionalmente un anillo de heterocicloalquilo de 3-8 miembros.

15

“Alquil C₁-C₆-ureido” se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente ureido, incluyendo 2-(N’-metilureido)etilo y similares.

20 “Carbamato” se refiere al grupo -NRC(O)OR’ en el que cada R, R’ es independientemente hidrógeno, “alquilo C₁-C₆”, “alquenilo C₂-C₆”, “alquinilo C₂-C₆”, “cicloalquilo C₃-C₈”, “heterocicloalquilo”, “arilo”, “heteroarilo”, “alquil C₁-C₆-arilo” o “alquil C₁-C₆-heteroarilo”, “alquenil C₂-C₆-arilo”, “alquenil C₂-C₆-heteroarilo”, “alquinil C₂-C₆-arilo”, “alquinil C₂-C₆-heteroarilo”, “alquil C₁-C₆-cicloalquilo”, “alquil C₁-C₆-heterocicloalquilo”.

25 “Amino” se refiere al grupo -NRR’ en el que cada R,R’ es independientemente hidrógeno o “alquilo C₁-C₆” o “arilo” o “heteroarilo” o “alquil C₁-C₆-arilo” o “alquil C₁-C₆-heteroarilo”, o “cicloalquilo”, o “heterocicloalquilo”, y en el que R y R’, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar opcionalmente un anillo de heterocicloalquilo de 3-8 miembros.

30 “Alquil C₁-C₆-amino” se refiere grupos alquilo C₁-C₅ que tienen un sustituyente amino, incluyendo 2-(1-pirrolidinil)etilo y similares.

35 “Amonio” se refiere a un grupo cargado positivamente -N+RR’R”, en el que cada R, R’, R” es independientemente “alquilo C₁-C₆” o “alquil C₁-C₆-arilo” o “alquil C₁-C₆-heteroarilo”, o “cicloalquilo”, o “heterocicloalquilo”, y en el que R y R’, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar opcionalmente un anillo de heterocicloalquilo de 3-8 miembros.

“Alquil C₁-C₆-amonio” se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente amonio, incluyendo 2-(1-pirrolidini)etilo y similares.

40 “Halógeno” se refiere a átomos de flúor, cloro, bromo y yodo.

45 “Sulfoniloxilo” se refiere a un grupo -OSO₂-R en el que R se selecciona de H, “alquilo C₁-C₆”, “alquilo C₁-C₆” sustituido con halógenos, por ejemplo, un grupo -OSO₂-CF₃, “alquenilo C₂-C₆”, “alquinilo C₂-C₆”, “cicloalquilo C₃-C₈”, “heterocicloalquilo”, “arilo”, “heteroarilo”, “alquil C₁-C₆-arilo” o “alquil C₁-C₆-heteroarilo”, “alquenil C₂-C₆-arilo”, “alquenil C₂-C₆-heteroarilo”, “alquinil C₂-C₆-arilo”, “alquinil C₂-C₆-heteroarilo”, “alquil C₁-C₆-cicloalquilo”, “alquil C₁-C₆-heterocicloalquilo”.

50 “Alquil C₁-C₆-sulfoniloxilo” se refiere a grupos alquilo C₁-C₅ que tienen un sustituyente sulfoniloxilo, incluyendo 2-(metilsulfoniloxi)etilo y similares.

55 “Sulfonilo” se refiere un grupo “-SO₂-R” en el que R se selecciona de H, “arilo”, “heteroarilo”, “alquilo C₁-C₆”, “alquilo C₁-C₆” sustituido con halógenos, por ejemplo, un grupo -SO₂-CF₃, “alquenilo C₂-C₆”, “alquinilo C₂-C₆”, “cicloalquilo C₃-C₈”, “heterocicloalquilo” “arilo”, “heteroarilo”, “alquil C₁-C₆-arilo” o “alquil C₁-C₆-heteroarilo”, “alquenil C₂-C₆-arilo”, “alquenil C₂-C₆-heteroarilo”, “alquinil C₂-C₆-arilo”, “alquinil C₂-C₆-heteroarilo”, “alquil C₁-C₆-cicloalquilo”, “alquil C₁-C₆-heterocicloalquilo”.

“Alquil C₁-C₆-sulfonilo” se refiere a grupos alquilo C₁-C₅ que tienen un sustituyente sulfonilo, incluyendo 2-(metilsulfonil)etilo y similares.

60 “Sulfinilo” se refiere a un grupo “-S(O)-R” en el que R se selecciona de H, “alquilo C₁-C₆”, “alquilo C₁-C₆” sustituido con halógenos, por ejemplo, un grupo -SO-CF₃, “alquenilo C₂-C₆”, “alquinilo C₂-C₆”, “cicloalquilo C₃-C₈”, “heterocicloalquilo”, “arilo”, “heteroarilo”, “alquil C₁-C₆-arilo” o “alquil C₁-C₆-heteroarilo”, “alquenil C₂-C₆-arilo”, “alquenil C₂-C₆-heteroarilo”, “alquinil C₂-C₆-arilo”, “alquinil C₂-C₆-heteroarilo”, “alquil C₁-C₆-cicloalquilo”, “alquil C₁-C₆-heterocicloalquilo”.

65

“Alquil C₁-C₆-sulfinilo” se refiere a grupos alquilo C₁-C₅ que tienen un sustituyente sulfinilo, incluyendo 2-(metilsulfinil)etilo y similares.

ES 2 328 146 T3

“Sulfanilo” se refiere a grupos -S-R en los que R incluye H, “alquilo C₁-C₆”, “alquilo C₁-C₆” sustituido con halógenos, por ejemplo, un grupo -SO-CF₃, “alquenilo C₂-C₆”, “alquinilo C₂-C₆”, “cicloalquilo C₃-C₈”, “heterocicloalquilo”, “arilo”, “heteroarilo”, “alquil C₁-C₆-arilo” o “alquil C₁-C₆-heteroarilo”, “alquenil C₂-C₆-arilo”, “alquenil C₂-C₆-heteroarilo”, “alquinil C₂-C₆-arilo”, “alquinil C₂-C₆-heteroarilo”, “alquil C₁-C₆-cicloalquilo”, “alquil C₁-C₆-heterocicloalquilo”. Los grupos sulfanilo preferidos incluyen metilsulfanilo, etilsulfanilo y similares.

“Alquil C₁-C₆-sulfanilo” se refiere a grupos alquilo C₁-C₅ que tienen un sustituyente sulfanilo, incluyendo 2-(etilsulfanil)etilo y similares.

“Sulfonilamino” se refiere a un grupo NRSO₂-R' en el que cada R, R' incluye independientemente hidrógeno, “alquilo C₁-C₆”, “alquenilo C₂-C₆”, “alquinilo C₂-C₆”, “cicloalquilo C₃-C₈”, “heterocicloalquilo”, “arilo”, “heteroarilo”, “alquil C₁-C₆-arilo” o “alquil C₁-C₆-heteroarilo”, “alquenil C₂-C₆-arilo”, “alquenil C₂-C₆-heteroarilo”, “alquinil C₂-C₆-arilo”, “alquinil C₂-C₆-heteroarilo”, “alquil C₁-C₆-cicloalquilo”, “alquil C₁-C₆-heterocicloalquilo”.

“Alquil C₁-C₆-sulfonilamino” se refiere a grupos alquilo C₁-C₅ que tienen un sustituyente sulfonilamino, incluyendo 2-(etilsulfonilamino)etilo y similares.

“Aminosulfonilo” se refiere a un grupo -SO₂-NRR' en el que cada R, R' incluye independientemente hidrógeno, “alquilo C₁-C₆”, “alquenilo C₂-C₆”, “alquinilo C₂-C₆”, “cicloalquilo C₃-C₈”, “heterocicloalquilo”, “arilo”, “heteroarilo”, “alquil C₁-C₆-arilo” o “alquil C₁-C₆-heteroarilo”, “alquenil C₂-C₆-arilo”, “alquenil C₂-C₆-heteroarilo”, “alquinil C₂-C₆-arilo”, “alquinil C₂-C₆-heteroarilo”, “alquil C₁-C₆-cicloalquilo”, “alquil C₁-C₆-heterocicloalquilo”.

“Alquil C₁-C₆-aminosulfonilo” se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente aminosulfonilo, incluyendo 2-(ciclohexilaminosulfonil)etilo y similares.

“Sustituido o no sustituido”: a menos que esté limitado de otro modo por la definición del sustituyente individual, los grupos expuestos anteriores, como grupos “alquilo”, “alquenilo”, “alquinilo”, “arilo” y “heteroarilo” etc. pueden estar opcionalmente sustituidos con desde 1 hasta 5 sustituyentes seleccionados del grupo constituido por “alquilo C₁-C₆”, “alquenilo C₂-C₆”, “alquinilo C₂-C₆”, “cicloalquilo”, “heterocicloalquilo”, “alquil C₁-C₆-arilo”, “alquil C₁-C₆-heteroarilo”, “alquil C₁-C₆-cicloalquilo”, “alquil C₁-C₆-heterocicloalquilo”, “amino”, “amonio”, “acilo”, “aciloxilo”, “acilamino”, “aminocarbonilo”, “alcoxycarbonilo”, “ureido”, “arilo”, “carbamato”, “heteroarilo”, “sulfonilo”, “sulfonilo”, “alcoxilo”, “sulfanilo”, “halógeno”, “carboxilo”, trihalometilo, ciano, hidroxilo, mercapto, nitro y similares. Como alternativa dicha sustitución también podría comprender situaciones en las que sustituyentes vecinos han experimentado un cierre de anillo, en particular cuando están implicados sustituyentes funcionales vecinales, formando de este modo, por ejemplo, lactamas, lactonas, anhídridos cíclicos, pero también acetales, tioacetales, aminaes formados mediante el cierre de anillo, por ejemplo, en un esfuerzo por obtener un grupo protector.

“Sales o complejos catiónicos farmacéuticamente aceptables” pretende definir sales tales como sales de metal alcalino, (por ejemplo sodio y potasio), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo calcio o magnesio), sales de aluminio, sales de amonio y sales con aminaes orgánicas tales como con metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, trietilamina, morfolina, N-Me-D-glucamina, N,N'-bis(fenilmetil)-1,2-etanodiamina, etanolamina, dietanolamina, etilendiamina, N-metilmorfolina, piperidina, benzatina (N,N'-dibenciletilendiamina), colina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina), benotamina (N-bencilfenetilamina), dietilamina, piperazina, trometamina (2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol), procaína así como aminaes de fórmula -NR,R',R" en la que R, R', R" son independientemente hidrógeno, alquilo o bencilo. Son sales especialmente preferidas las sales de sodio y potasio.

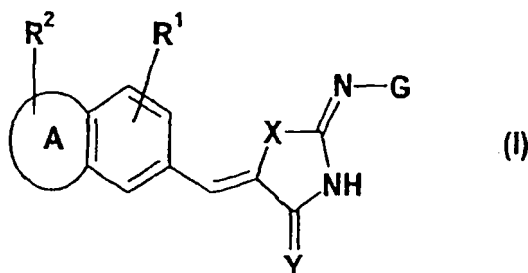
“Sales o complejos farmacéuticamente aceptables” se refiere a sales o complejos de los compuestos identificados a continuación de fórmula (I) que conservan la actividad biológica deseada. Ejemplos de tales sales incluyen, pero no están limitadas a sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico y similares), y sales formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido málico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido tánico, ácido pamoico, ácido alginico, ácido poliglútamico, ácido naftalenosulfónico, ácido naftalendisulfónico y ácido poli-galacturónico. Dichos compuestos también pueden administrarse como sales cuaternarias farmacéuticamente aceptables conocidas por un experto en la técnica, que específicamente incluyen la sal de amonio cuaternario de fórmula -NR,R',R" + Z⁻, en la que R, R', R" son independientemente hidrógeno, alquilo, o bencilo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alquil C₁-C₆-arilo, alquil C₁-C₆-heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, y Z es un contraión, incluyendo cloruro, bromuro, yoduro, -O-alquilo, toluenosulfonato, metilsulfonato, sulfonato, fosfato o carboxilato (tal como benzoato, succinato, acetato, glicolato, maleato, malato, fumarato, citrato, tartrato, ascorbato, cinamoato, mandeloato y difenilacetato).

“Derivado farmacéuticamente aceptable” se refiere a cualquier compuesto que tras la administración al receptor, puede proporcionar directa o indirectamente, la actividad dada a conocer en el presente documento. “Exceso enantiomérico” (e.e.) se refiere a los productos que se obtienen mediante una síntesis asimétrica, es decir una síntesis que implica reactivos y/o materiales de partida no racémicos o una síntesis que comprende al menos una etapa enantioselectiva, mediante la cual se produce un exceso de un enantiómero en el orden de al menos aproximadamente el 52% de e.e.

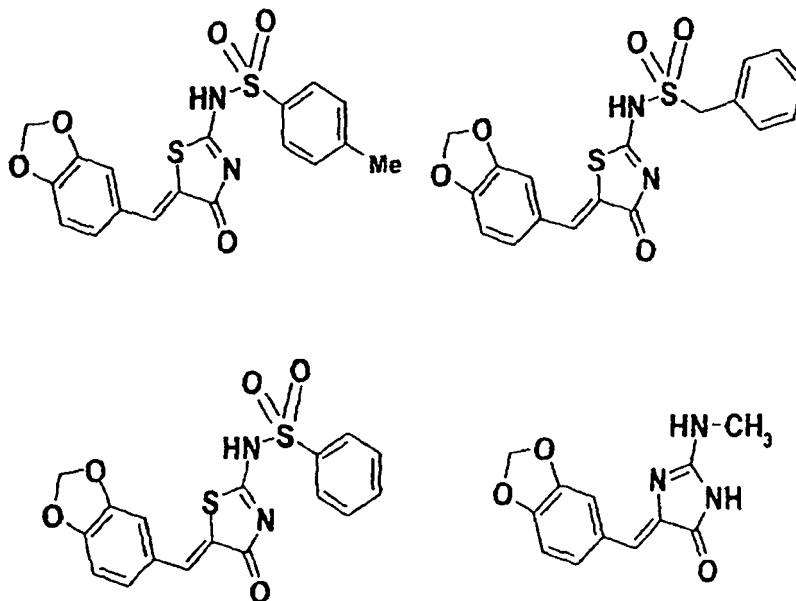
ES 2 328 146 T3

Se ha descubierto ahora que los compuestos de la presente invención son moduladores de las fosfatoinosítidos 3-quinasas (PI3K), particularmente de las fosfatoinosítidos 3-quinasa γ (PI3K γ). Cuando la enzima fosfatoinosítidos 3-quinasa (PI3K) se inhibe mediante los compuestos de la presente invención, PI3K no puede ejercer sus efectos enzimáticos, biológicos y/o farmacológicos. Por tanto, los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento y la prevención de trastornos autoinmunitarios y/o enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, infecciones bacterianas o virales, enfermedades renales, agregación plaquetaria, cáncer, trasplante, rechazo de injertos o lesiones pulmonares.

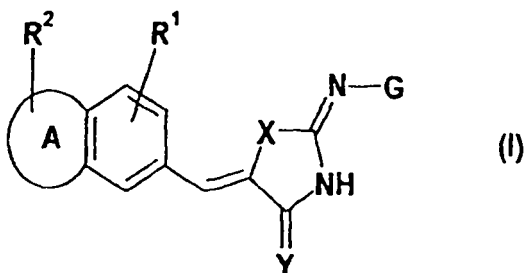
La presente invención se refiere a derivados de 2-imino-azolinon-vinil-benceno condensado de fórmula (I):



en la que A; X; Y; R¹; R² y G se definen a continuación y con la condición de que se excluyen los siguientes 4 compuestos:



La presente invención se refiere además al uso de derivados de 2-imino-azolinon-vinil-benceno condensado de fórmula (I):

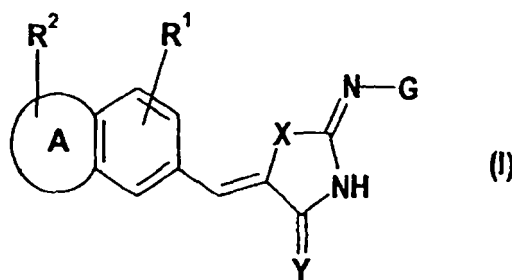


en la que A; X; Y; R¹; R²; y G se definen a continuación como medicamento.

ES 2 328 146 T3

La fórmula general (I) según la presente invención también comprende sus tautómeros, sus isómeros geométricos, sus formas ópticamente activas como enantiómeros, diastereómeros y sus formas de racemato, así como sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas de fórmula (I) son sales de adición de ácido formadas con ácidos farmacéuticamente aceptables como sales de clorhidrato, bromhidrato, sulfato o bisulfato, fosfato o hidrogenofosfato, acetato, benzoato, succinato, fumarato, maleato, lactato, citrato, tartrato, gluconato, metanosulfonato, bencenosulfonato y para-toluenosulfonato.

Un primer aspecto de la presente invención consiste en compuestos novedosos de fórmula (I):



A es un grupo heterocíclico de 5-8 miembros no sustituido o sustituido o un grupo carbocíclico no sustituido o sustituido. Preferiblemente, A es un resto heterocíclico.

Dicho grupo carbocíclico puede condensarse con un arilo no sustituido o sustituido, un heteroarilo no sustituido o sustituido, un cicloalquilo no sustituido o sustituido o un heterocicloalquilo no sustituido o sustituido.

Tales grupos heterocíclicos o carbocíclicos comprenden arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo, incluyendo fenilo, fenantrenilo, ciclopentilo, ciclohexilo, norbornilo, pirrolidina, piperidina, piperazina, 1-metilpiperazina, morfolina, pirrolilo, furanilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,3,4-triazinilo, 1,2,3-triazinilo, benzofurilo, [2,3-dihidro]benzofurilo, isobenzofurilo, benzotienilo, benzotriazolilo, isobenzotienilo, indolilo, isoindolilo, 3H-indolilo, bencimidazolilo, imidazo[1,2-a]piridilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolizini-
lo, quinazolinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, naftiridinilo, pirido[3,4-b]piridilo, pirido[3,2-b]piridilo, pirido [4,3-b]piridilo, quinolilo, isoquinolilo, tetrazolilo, 5,6,7,8-tetrahydroquinolilo, 5,6,7,8-tetrahydroisoquinolilo, purinilo, pteridinilo, carbazolilo, xantenilo o benzoquinolilo.

Otros grupos heterocíclicos o carbocíclicos A a modo de ejemplo incluyen dioxolenilo no sustituido o sustituido, dioxinilo no sustituido o sustituido, dihidrofurano no sustituido o sustituido, (dihidro)furano no sustituido o sustituido, (dihidro)oxazinilo no sustituido o sustituido, oxazinoilo no sustituido o sustituido, piridinilo no sustituido o sustituido, isoxazolilo no sustituido o sustituido, oxazolilo no sustituido o sustituido, (dihidro)naftalenilo no sustituido o sustituido, pirimidinilo no sustituido o sustituido, triazolilo no sustituido o sustituido, imidazolilo no sustituido o sustituido, pirazinilo no sustituido o sustituido, tiazolilo no sustituido o sustituido, tiadiazolilo no sustituido o sustituido, oxadiazolilo no sustituido o sustituido.

En una realización de la presente invención, A es un dioxolenilo, un pirazinilo o un resto piridinilo, preferiblemente un dioxolenilo o un resto piridinilo.

X es S, O o -NR³, preferiblemente S. R³ se selecciona del grupo que comprende o está constituido por H o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido.

Y es S u O, preferiblemente O.

R¹ se selecciona del grupo que comprende o está constituido por H, CN, carboxilo, acilo, alcoxilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, halógeno, hidroxilo, aciloxilo, un alquil C₁-C₆-carboxilo no sustituido o sustituido, un alquil C₁-C₆-aciloxilo no sustituido o sustituido, un alquil C₁-C₆-alcoxilo no sustituido o sustituido, alcocarbonilo, un alquil C₁-C₆-alcocarbonilo no sustituido o sustituido, aminocarbonilo, un alquil C₁-C₆-aminocarbonilo no sustituido o sustituido, acilamino, un alquil C₁-C₆-acilamino no sustituido o sustituido, ureido, un alquil C₁-C₆-ureido no sustituido o sustituido, amino, un alquil C₁-C₆-amino no sustituido o sustituido, amonio, sulfoniloxilo, un alquil C₁-C₆-sulfoniloxilo no sustituido o sustituido, sulfonilo, un alquil C₁-C₆-sulfonilo no sustituido o sustituido, sulfino, un alquil C₁-C₆-sulfino no sustituido o sustituido, sulfanilo, un alquil C₁-C₆-sulfanilo no sustituido o sustituido, sulfonilamino, un alquil C₁-C₆-sulfonilamino no sustituido o sustituido o carbamato. Preferiblemente R¹ es H.

ES 2 328 146 T3

R² se selecciona del grupo que comprende o está constituido por H, halógeno, acilo, amino, un alquilo C₁-C₆ no sustituido o sustituido, un alqueno C₂-C₆ no sustituido o sustituido, un alquino C₂-C₆ no sustituido o sustituido, un alquil C₁-C₆-carboxilo no sustituido o sustituido, un alquil C₁-C₆-acilo no sustituido o sustituido, un alquil C₁-C₆-alcoxicarbonilo no sustituido o sustituido, un alquil C₁-C₆-aminocarbonilo no sustituido o sustituido, un alquil C₁-C₆-aciloxilo no sustituido o sustituido, un alquil C₁-C₆-acilamino no sustituido o sustituido, un alquil C₁-C₆-ureido no sustituido o sustituido, un alquil C₁-C₆-carbamato no sustituido o sustituido, un alquil C₁-C₆-amino no sustituido o sustituido, un alquil C₁-C₆-alcoxilo no sustituido o sustituido, un alquil C₁-C₆-sulfanilo no sustituido o sustituido, un alquil C₁-C₆-sulfinilo no sustituido o sustituido, un alquil C₁-C₆-sulfonilo no sustituido o sustituido, un alquil C₁-C₆-sulfonilamino no sustituido o sustituido, arilo, heteroarilo, un cicloalquilo C₃-C₈ o heterocicloalquilo no sustituido o sustituido, un alquil C₁-C₆-arilo no sustituido o sustituido, un alquil C₁-C₆-heteroarilo no sustituido o sustituido, un alqueno C₂-C₆-arilo o -heteroarilo no sustituido o sustituido, un alquino C₂-C₆-arilo o -heteroarilo no sustituido o sustituido, carboxilo, ciano, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₆, nitro, acilamino, ureido, sulfonilamino, sulfanilo o sulfonilo. Preferiblemente R² es H.

15 En una realización específica, R¹ y R² son ambos H.

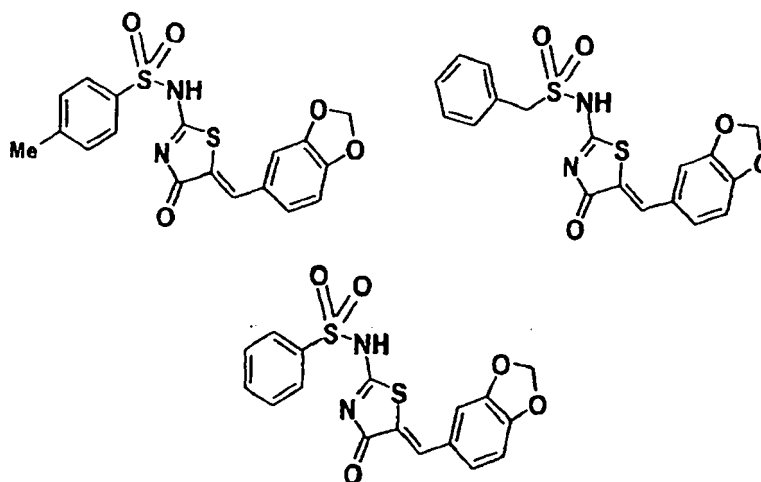
G es un alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂-C₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂-C₆ sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, un alquil C₁-C₆-arilo no sustituido o sustituido, un alquil C₁-C₆-heteroarilo no sustituido o sustituido, un alqueno C₂-C₆-arilo o -heteroarilo no sustituido o sustituido, un alquino C₂-C₆-arilo o -heteroarilo no sustituido o sustituido, alcoxilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, acilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido o G es un resto sulfonilo.

25 En una realización preferida, G se selecciona de alcoxilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido o un resto sulfonilo sustituido o no sustituido.

En otra realización preferida, G se selecciona de alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, incluyendo propilo y metilo; alqueno C₂-C₆; alquino C₂-C₆ y alquil C₁-C₆-arilo, incluyendo fenilmetilo.

30 En particular, G se selecciona del grupo que comprende o está constituido por un resto sulfonilo opcionalmente sustituido, incluyendo fenilsulfonilo, 4-metilfenilsulfonilo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, 6-cloropiridin-3-sulfonilo, éster metílico del ácido tiofen-2-carboxílico-3-sulfonilo, 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonilo, 3-clorofenilsulfonilo, 2-clorofenilsulfonilo, quinolin-8-sulfonilo, bifenil-2-sulfonilo, piridin-3-sulfonilo; un grupo ciano o un alcoxilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, incluyendo metoxilo.

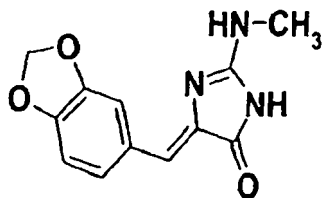
35 En un catálogo de Ambinter, se dan a conocer 3 compuestos de su colección de fórmula (I):



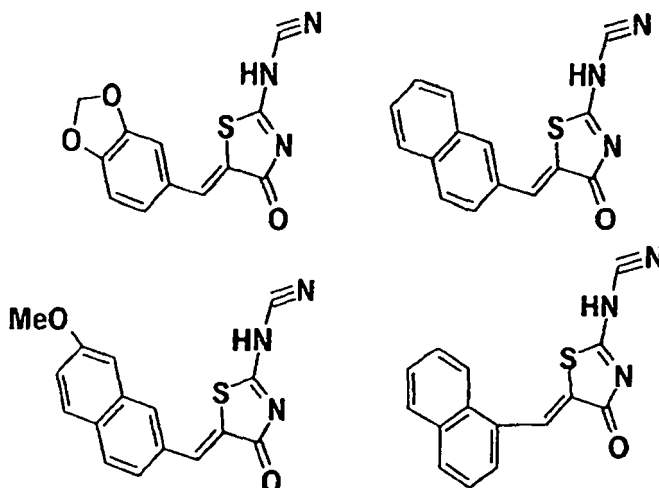
Los compuestos son tautómeros de fórmula (I). No se da a conocer ninguna actividad biológica para dichos 3 compuestos.

ES 2 328 146 T3

El siguiente tautómero de los compuestos de fórmula (I) se da a conocer en Roué *et al.*, 1999, Tetrahedron 55, 14729-14738 y es un isómero de leucetamina B2, un producto natural marino derivado de la esponja. No se da a conocer ninguna actividad biológica para dicho isómero.



Los siguientes tautómeros de los compuestos de fórmula (I) se dan a conocer en el documento EP 0697410 y se dice que son útiles como agentes profilácticos o terapéuticos para el tratamiento de complicaciones de la diabetes crónica.



En una realización de la presente invención, G es un resto sulfonilo de fórmula $-SO_2-R^4$, mediante lo cual R^4 se selecciona del grupo que comprende o está constituido por H; alquilo C_1-C_6 no sustituido o sustituido, incluyendo metilo y etilo; alqueno C_2-C_6 no sustituido o sustituido; alquino C_2-C_6 no sustituido o sustituido; alquil C_1-C_6 -carboxilo no sustituido o sustituido; un alquil C_1-C_6 -acilo no sustituido o sustituido; un alquil C_1-C_6 -alcoxicarbonilo no sustituido o sustituido; un alquil C_1-C_6 -aminocarbonilo no sustituido o sustituido; un alquil C_1-C_6 -aciloxilo no sustituido o sustituido; un alquil C_1-C_6 -acilamino no sustituido o sustituido; un alquil C_1-C_6 -ureido no sustituido o sustituido; un alquil C_1-C_6 -carbamato no sustituido o sustituido; un alquil C_1-C_6 -amino no sustituido o sustituido; un alquil C_1-C_6 -alcoxilo no sustituido o sustituido; un alquil C_1-C_6 -sulfanilo no sustituido o sustituido; un alquil C_1-C_6 -sulfonilamino no sustituido o sustituido; un alquil C_1-C_6 -sulfonilaminoarilo no sustituido o sustituido; arilo, incluyendo fenilo, metilo fenilo, bifenilo y cloro-fenilo; heteroarilo, incluyendo piridinilo, éster metílico del ácido tiofen-2-carboxílico-3-ilo, quinolinilo, 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazolilo; un cicloalquilo C_3-C_8 o heterocicloalquilo no sustituido o sustituido; un alquil C_1-C_6 -arilo no sustituido o sustituido; un alquil C_1-C_6 -heteroarilo no sustituido o sustituido; un alqueno C_2-C_6 -arilo o -heteroarilo no sustituido o sustituido; un alquino C_2-C_6 -arilo o -heteroarilo no sustituido o sustituido; carboxilo; hidroxilo; alcoxilo C_1-C_6 ; acilamino; sulfonilamino.

En una realización de la presente invención, R^4 es un arilo no sustituido o sustituido, un heteroarilo no sustituido o sustituido, un alquilo C_1-C_3 no sustituido o sustituido.

En una realización específica, X es S, Y es O, R^1 y R^2 son H, A se selecciona de un dioxolenilo, un piridinilo o un resto pirazinilo, preferiblemente un dioxolenilo o un resto piridinilo.

Los compuestos según la fórmula (I) son adecuados para la modulación, en particular la inhibición de la actividad de las fosfatoinositidos 3-quinasas (PI3K), particularmente fosfatoinositidos 3-quinasa (PI3K γ). Por tanto, se cree que los compuestos de la presente invención son también particularmente útiles para el tratamiento y/o la prevención de trastornos que están mediados por PI3K, particularmente PI3K γ . Dicho tratamiento implica la modulación, en particular la inhibición o la regulación por disminución de la fosfatoinositidos 3-quinasa.

ES 2 328 146 T3

Los compuestos de la presente invención pueden obtenerse como una mezcla de isómeros E/Z o como isómeros E o isómeros Z esencialmente puros. El isomerismo E/Z se refiere preferiblemente al resto vinilo que une el fenilo con el resto azolidinona. En una realización específica, los compuestos de fórmula (I) son isómeros Z.

5 Los compuestos de la presente invención para su uso en la presente invención incluyen en particular los del grupo constituido por:

Ejemplo	Nombre
10 1	N-(5-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilen-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-2-clorobencenosulfonamida;
2	(5-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilen-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-amida del ácido etanosulfónico;
3	N-(5-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilen-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-3-clorobencenosulfonamida;
15 4	(5-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilen-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-amida del ácido 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico;
20 5	Éster metílico del ácido 3-(5-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilen-4-oxo-tiazolidin-2-ilidensulfamoil)-tiofen-2-carboxílico;
6	(5-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilen-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-amida del ácido 6-cloro-piridin-3-sulfónico;
25 7	(5-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilen-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-amida del ácido quinolin-8-sulfónico;
8	N-(5-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilen-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-bencenosulfonamida;
30 9	N-(5-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilen-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-4-metil-bencenosulfonamida;
10	N-(5-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilen-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-metanosulfonamida;
35 11	N-[5-(2,2-Difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilen)-4-oxo-tiazolidin-2-iliden]-bencenosulfonamida;
12	N-[5-(2,2-Difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilen)-4-oxo-tiazolidin-2-iliden]-4-metil-bencenosulfonamida;
40 13	N-[5-(2,2-Difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilen)-4-oxo-tiazolidin-2-iliden]-metanosulfonamida;
14	Bifenil-2-sulfónico ácido (5-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilen-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-amida
45 15	(5-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilen-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-amida del ácido piridin-3-sulfónico;
16	Éster metílico del ácido 3-(4-oxo-5-quinolin-6-ilmetilen-tiazolidin-2-ilidensulfamoil)-tiofen-2-carboxílico;
50 17	2-Cloro-N-(4-oxo-5-quinolin-6-ilmetilen-tiazolidin-2-iliden)-bencenosulfonamida;
18	Ácido 3-(5-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilen-4-oxo-tiazolidin-2-ilidensulfamoil)-tiofen-2-carboxílico;
55 20	2-(O-metil-oxima) de 5-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilen-tiazolidin-2,4-diona;
22	5-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilen-2-bencilimino-tiazolidin-4-ona;
60 23	2-Bencilimino-5-quinolin-6-ilmetilen-tiazolidin-4-ona;
24	2-Propilimino-5-quinolin-6-ilmetilen-tiazolidin-4-ona;
65 25	5-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilen-2-propilimino-tiazolidin-4-ona;
26	5-(4-Dimetilamino-quinazolin-6-ilmetilen)-2-metilamino-tiazol-4-ona.

Los compuestos de la presente invención son útiles como medicamentos. Pueden usarse para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos autoinmunitarios y/o enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades renales, agregación plaquetaria, cáncer, trasplante, rechazo de injertos o lesiones pulmonares.

Especialmente, los compuestos de la presente invención pueden usarse para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de un trastorno seleccionado de esclerosis múltiple, psoriasis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria del intestino, inflamación pulmonar, trombosis o infección/inflamación cerebral tal como meningitis o encefalitis, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, traumatismo en el SNC, accidente cerebrovascular o estados isquémicos, enfermedades cardiovasculares tales como aterosclerosis, hipertrofia cardíaca, disfunción de los miocitos cardíacos, tensión arterial elevada o vasoconstricción.

En una realización, los compuestos de fórmula (I) son útiles para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades autoinmunitarias o enfermedades inflamatorias tales como esclerosis múltiple, psoriasis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria del intestino, inflamación pulmonar, trombosis o infección/inflamación cerebral tal como meningitis o encefalitis.

En otra realización, los compuestos de fórmula (I) son útiles para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades neurodegenerativas incluyendo esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, traumatismo en el SNC, accidente cerebrovascular o estados isquémicos.

Todavía en otra realización según la invención, los compuestos de fórmula (I) son útiles para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades cardiovasculares tales como aterosclerosis, hipertrofia cardíaca, disfunción de los miocitos cardíacos, tensión arterial elevada o vasoconstricción.

Todavía en otra realización según la invención, los compuestos de fórmula (I) son útiles para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, choque anafiláctico, fibrosis, psoriasis, enfermedades alérgicas, asma, accidente cerebrovascular o estados isquémicos, isquemia-reperfusión, agregación/activación de plaquetas, atrofia/hipertrofia del músculo esquelético, reclutamiento de leucocitos en tejido canceroso, angiogénesis, invasión/metástasis, en particular melanoma, sarcoma de Karposi, infecciones bacterianas y virales agudas y crónicas, septicemia, trasplante, rechazo de injertos, glomerulosclerosis, glomerulonefritis, fibrosis renal progresiva, lesiones endoteliales y epiteliales en el pulmón o en general inflamación de las vías pulmonares.

Todavía en otra realización, la invención proporciona un procedimiento de tratamiento de un trastorno seleccionado de trastornos autoinmunitarios y/o enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades renales, agregación plaquetaria, cáncer, trasplante, rechazo de injertos o lesiones pulmonares, que comprende la etapa de administrar un compuesto según la invención a un paciente que lo necesita.

Todavía otro objeto de la presente invención es un procedimiento para preparar derivados de 2-imino-azolinon-vinil-benceno condensado según la fórmula (I).

Los derivados de 2-imino-azolinon-vinil-benceno condensado ejemplificados en esta invención pueden prepararse a partir de materiales de partida fácilmente disponibles usando los siguientes métodos y procedimientos generales. Se apreciará que cuando se dan condiciones experimentales típicas o preferidas (es decir temperaturas de reacción, tiempo, moles de reactivos, disolventes, etc.), también pueden usarse otras condiciones experimentales a menos que se establezca lo contrario. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactantes o disolventes particulares usados, pero pueden determinarse tales condiciones por el experto en la técnica, usando procedimientos de optimización rutinarios.

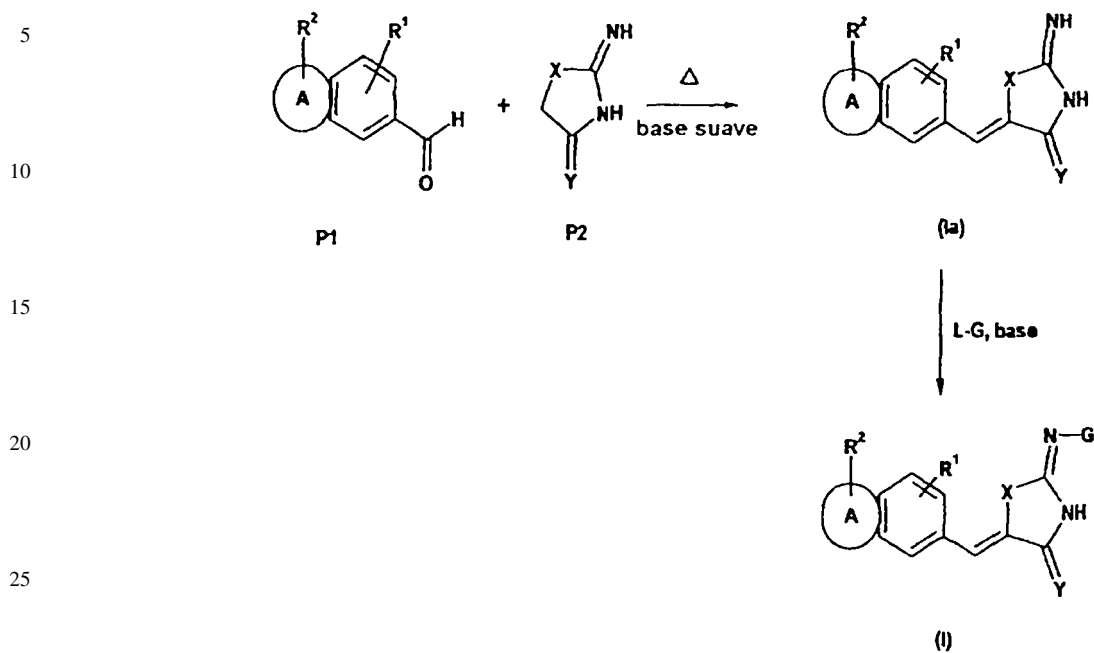
Procedimientos de preparación de los compuestos dentro de la fórmula (I)

Generalmente, los derivados de 2-imino-azolinon-vinil-benceno condensado según la fórmula general (I) podían obtenerse mediante varios enfoques sintéticos, usando protocolos de química tanto en fase de disolución como en fase sólida (Brummond *et al.*, J.O.C., 64, 1723-1726 (1999)), o bien mediante procedimientos convencionales o bien mediante técnicas asistidas por microondas (véanse los esquemas 1, 2 y 3).

En una primera etapa, se calientan cantidades aproximadamente equimolares del reactante P1 y el reactivo P2 (2-amino-4,5-dihidro-1,3-tiazol-4-ona, 2-imino-tiazolidin-4-tiona, 2-imino-oxazolidin-4-ona, 2-imino-oxazolidin-4-tiona, 2-imino-1-alquil-imidazolidin-4-ona o 2-imino-1-alquil-imidazolidin-4-tiona) o el reactivo P3 (oxazolidin-2,4-ditiona, 2-tioxo-oxazolidin-4-ona, 1-alquil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona, 1-alquil-imidazolidin-2,4-ditiona, tiazolidin-2,4-ditiona o rodanina) en presencia de una base suave para proporcionar la olefina correspondiente de fórmula (Ia) o (Ib) respectivamente.

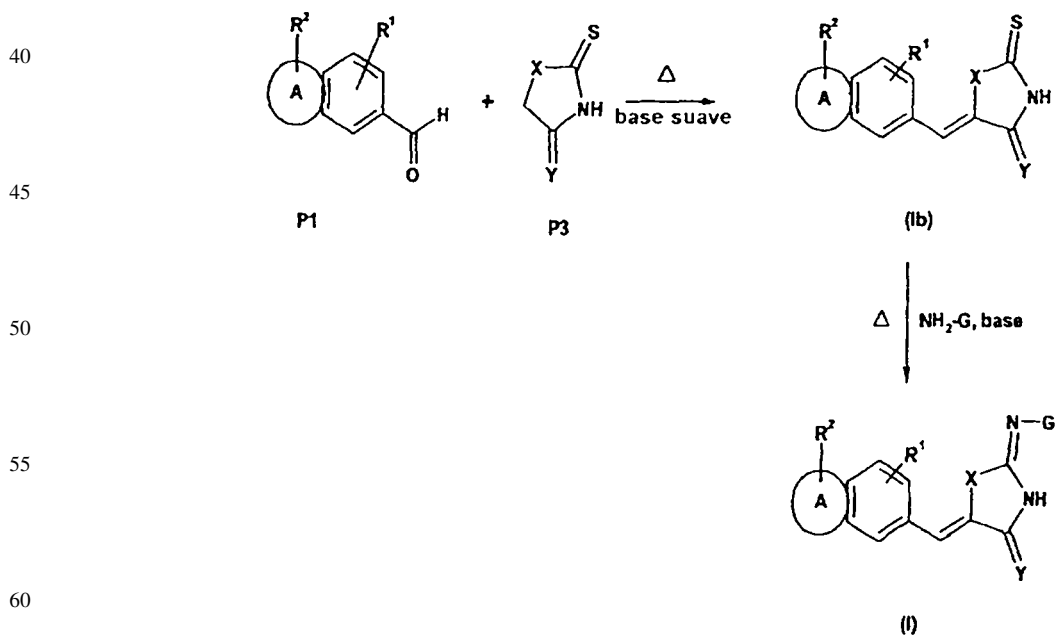
Pueden obtenerse derivados de 2-imino-azolinon-vinil-benceno condensado haciendo reaccionar el intermedio (Ia) con haluros de sulfonilo o haluros de acilo (L-G, L = grupo saliente) en presencia de una base eliminadora proporcionando los compuestos de fórmula (I) tal como se describe en el esquema 1 a continuación.

Esquema 1



30 En el caso en el que G es alquilo o arilo, puede tenerse acceso a los derivados de 2-imino-azolinon-vinil-benceno condensado de fórmula (I) a través de la reacción del intermedio (Ib) con las aminas correspondientes, tal como se expone en el esquema 2 a continuación.

Esquema 2



65 Aunque la primera etapa que conduce a los intermedios (Ia) y (Ib) puede llevarse a cabo en ausencia de disolvente a una temperatura, que sea lo suficientemente alta para provocar la fusión al menos parcial de la mezcla de reacción, se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un disolvente inerte en la reacción.

ES 2 328 146 T3

Una temperatura preferida de este tipo está en el intervalo desde 100°C hasta 250°C, y se prefiere especialmente una temperatura desde 120°C hasta 200°C. Los ejemplos de tales disolventes para la reacción anterior incluyen disolventes como dimetoximetano, xileno, tolueno, o-diclorobenceno, etc. Los ejemplos de bases suaves adecuadas para la reacción anterior son sales de metales alcalinos y alcalinotérreos de ácidos débiles tales como los ácidos alquil(C₁-C₁₂)-carboxílicos y ácido benzoico, carbonatos y bicarbonatos de metales alcalinos y alcalinotérreos tales como carbonato de calcio, carbonato de magnesio, bicarbonato de potasio y aminas secundarias tales como piperidina, morfolina, así como aminas terciarias tales como piridina, trietilamina, diisopropiletamina, N-metilmorfolina, N-etilpiperidina, N-metilpiperidina y similares. Son bases suaves especialmente preferidas el acetato de sodio o la piperidina por motivos de economía y eficacia.

En una reacción típica de este tipo (Tietze *et al.*, en "The Knoevenagel reaction", págs. 341 y sig., Pergamon Press, Oxford 1991, Eds.: Trost B.M., Fleming I.) se combinan el material de partida de aldehído P1 y el heterociclo P2 correspondiente (2-amino-4,5-dihidro-1,3-tiazol-4-ona, 2-iminotiazolidin-4-tiona, 2-imino-oxazolidin-4-ona, 2-imino-oxazolidin-4-tiona, 2-imino-1-alquil-imidazolidin-4-ona o 2-imino-1-alquil-imidazolidin-4-tiona) o el heterociclo P3 (oxazolidin-2,4-ditiona, 2-tioxo-oxazolidin-4-ona, 1-alquil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona, 1-alquil-imidazolidin-2,4-ditiona, tiazolidin-2,4-ditiona o rodanina) en cantidades aproximadamente equimolares con 0,5 a un equivalente de piperidina en dimetoximetano o un disolvente similar y se calientan entre 120°C y 200°C a la cual la reacción es sustancialmente completa en desde 15 minutos hasta 3 horas. Entonces se aíslan las olefinas deseadas de fórmula (Ia) o (Ib) respectivamente mediante filtración, en el caso de que precipiten de la mezcla de reacción con enfriamiento, o por ejemplo, mezclando con agua y posterior filtración, para obtener los productos en bruto, que se purifican, si se desea, por ejemplo mediante cristalización o mediante procedimientos cromatográficos convencionales.

Como alternativa, pueden obtenerse las olefinas de fórmula (Ia) o (Ib) respectivamente normalmente mezclando cantidades equimolares de P2 (2-amino-4,5-dihidro-1,3-tiazol-4-ona, 2-iminotiazolidin-4-tiona, 2-imino-oxazolidin-4-ona, 2-imino-oxazolidin-4-tiona, 2-imino-1-alquil-imidazolidin-4-ona o 2-imino-1-alquil-imidazolidin-4-tiona) o el heterociclo P3 respectivamente (oxazolidin-2,4-ditiona, 2-tioxo-oxazolidin-4-ona, 1-alquil-2-tioxoimidazolidin-4-ona, 1-alquil-imidazolidin-2,4-ditiona, tiazolidin-2,4-ditiona o rodanina) con el aldehído P1 y un exceso molar, preferiblemente un exceso de 2 a 4 veces, de acetato de sodio anhidro y se calienta la mezcla a una temperatura lo suficientemente alta para efectuar la fusión, temperatura a la cual, la reacción es fundamentalmente completa en desde 5 hasta 60 minutos.

Son condiciones de reacción más preferidas cuando se llevan a cabo las reacciones anteriores en medios ácidos tales como ácido acético en presencia de acetato de sodio, α -aminoácidos o β -alanina. Se mezclan 2-amino-4,5-dihidro-1,3-tiazol-4-ona (P2) o rodanina (P3) con cantidades equimolares de aldehído P1 en presencia de β -alanina en el intervalo de 0,1 equivalentes a 1 equivalente en ácido acético. Se calienta la mezcla de reacción entre 80°C a 130°C durante 5 minutos a 5 horas, proporcionando los intermedios (Ia) y (Ib) como precipitados. La filtración y el lavado con agua proporcionan compuestos con alta pureza.

Las reacciones descritas anteriormente pueden llevarse a cabo como alternativa en condiciones con microondas como fuente de calentamiento entre 140°C y 240°C a la cual la reacción es sustancialmente completa desde 3 hasta 10 minutos.

En el caso en el que G es un grupo alquil- o aril-sulfonilo sustituido o no sustituido o un grupo alquil- o aril-carbonylo sustituido o no sustituido, se aplican las condiciones que se muestran en el esquema 1. Normalmente, se disuelve el intermedio (Ia) en un disolvente aprótico tal como NMP o DMA. Se trata esta disolución con al menos un equivalente, preferiblemente de dos a tres equivalentes de amina terciaria tal como piridina, trietilamina, diisopropiletamina, N-metilmorfolina, N-etilpiperidina, N-metilpiperidina y similares. Especialmente, las bases preferidas son trietilamina o diisopropiletamina, seguido por la adición del cloruro de sulfonilo o acilo correspondiente a temperaturas de reacción entre 0°C a 50°C.

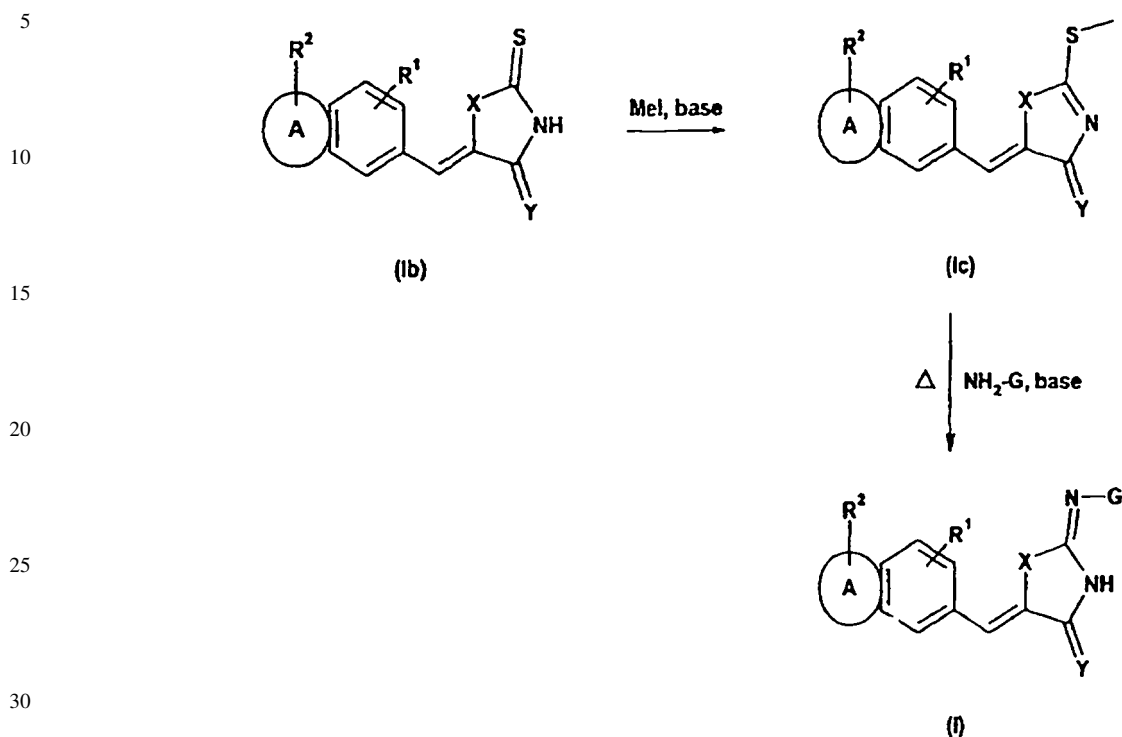
Normalmente, se agitan las mezclas de reacción entre 0,5 horas a 15 horas, con lo que se evapora el disolvente y se precipitan los derivados de 2-imino-azolinon-vinil-benceno condensado finales usando agua y acetato de etilo. Pueden aplicarse técnicas cromatográficas convencionales para alcanzar las purezas requeridas.

En el caso en el que G es un grupo alquilo o arilo sustituido o no sustituido, puede accederse a los derivados de 2-imino-azolinon-vinil-benceno condensado de fórmula (I) a través de la reacción del intermedio (Ib) con las alquil- o arilaminas sustituidas o no sustituidas correspondientes. Se hacen reaccionar los intermedios (Ib) con 1 equivalente a 10 equivalentes de las aminas correspondientes en presencia de una base inorgánica en disolventes de reacción como MeOH, EtOH, acetonitrilo, DME y similares. Preferiblemente, se mezcla el disolvente con hasta el 50% de agua. Son bases inorgánicas preferidas K₂CO₃, CaCO₃, Na₂CO₃, BaCO₃ y similares. Son tiempos de reacción típicos de 3 horas a 15 horas con reflujo del disolvente. Normalmente, los derivados de 2-imino-azolinon-vinil-benceno condensado de este tipo precipitan de la mezcla de reacción. En algunos casos, puede necesitarse agua adicional para la precipitación con el fin de proporcionar compuestos de fórmula (I) con alta pureza y cantidad.

En el caso en el que G es un grupo ciano (no formando parte estos compuestos de la invención), oxima-éter sustituido o no sustituido, se aplica el esquema de reacción 3 a continuación para proporcionar derivados de 2-imino-azolinon-vinil-benceno condensado. Se metila el intermedio (Ib) proporcionando el intermedio (Ic), que se transforma en última instancia en los compuestos de fórmula (I) usando la carbodiimida correspondiente.

ES 2 328 146 T3

Esquema 3



35 Normalmente, la metilación del intermedio (Ib) tiene lugar en presencia de base tal como piridina, trietilamina, diisopropiltilamina, N-metilmorfolina, N-etilpiperidina, N-metilpiperidina y similares y un agente alquilante tal como yoduro de metilo, sulfato de dimetilo o similar en un disolvente inerte, que permanece inalterado por la presencia de agentes alquilantes. La mezcla de reacción puede agitarse a de 25°C a 60°C, preferiblemente a temperatura ambiente entre 0,5 horas a 15 horas. Las condiciones más preferidas son el uso de yoduro de metilo en presencia de base de Hünig en tetrahidrofurano o dioxano. Puede eliminarse fácilmente el exceso de reactivos tras la finalización aplicando vacío a la reacción. Los compuestos de fórmula (Ic) precipitan fácilmente con la adición de agua.

45 En una reacción típica en la que el S-alquilo de los compuestos de fórmula (Ic) se sustituye por un resto NH₂-G que conduce a compuestos de fórmula (I), se tratan los intermedios (Ic) con una base fuerte tal como terc-butóxido de potasio, hidruro de potasio, hidruro de sodio, preferiblemente con terc-butóxido de potasio en un disolvente inerte, que permanece inalterado por la presencia de una base fuerte. Posteriormente se trata la mezcla con el nucleófilo correspondiente, tal como cianamida, oxima-éter sustituido o no sustituido, hidroxilamina y se calienta entre 50°C y 150°C, preferiblemente a 80°C durante 1 hora a 15 horas. Puede eliminarse el exceso de reactivos mediante procedimientos de lavado convencionales, con lo que precipitan los compuestos de fórmula (I).

50 Si el conjunto anterior de procedimientos sintéticos generales no es aplicable para obtener compuestos según la fórmula (I) y/o para intermedios necesarios para la síntesis de compuestos de fórmula (I), deben usarse procedimientos de preparación adecuados conocidos por un experto en la técnica. En general, las rutas sintéticas para cualquier compuesto de fórmula (I) individual dependerán de los sustituyentes específicos de cada molécula y de la rápida disponibilidad de los intermedios necesarios; de nuevo apreciándose tales factores por los expertos en la técnica. Para todos los procedimientos de protección y desprotección, véanse Philip J. Kocienski, en "Protective Groups", Georg Thieme Verlag Stuttgart, Nueva York, 1994 y, Theodora W. Green y Peter G. M. Wuts en "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley Interscience, 3ª Edición 1999.

60 Pueden aislarse los compuestos de esta invención en asociación con moléculas de disolvente mediante cristalización a partir de la evaporación de un disolvente apropiado. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I), que contienen un centro básico, pueden prepararse de manera convencional. Por ejemplo, puede tratarse una disolución de la base libre con un ácido adecuado, o bien puro o bien en una disolución adecuada, y aislarse la sal resultante o bien mediante filtración o bien mediante evaporación a vacío del disolvente de reacción. Pueden obtenerse sales de adición de base farmacéuticamente aceptables de manera análoga tratando una disolución de compuesto de fórmula (I) con una base adecuada. Pueden formarse ambos tipos de sales o interconvertirse usando técnicas con resina de intercambio iónico.

ES 2 328 146 T3

5 Cuando se emplean como productos farmacéuticos, los compuestos de la presente invención se administran normalmente en forma de una composición farmacéutica. Así, las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, por tanto, están también dentro del alcance de la presente invención. Un experto en la técnica es consciente de toda una variedad de tales compuestos vehículo, diluyente o excipiente adecuados para formular una composición farmacéutica.

10 Los compuestos de la invención, junto con un adyuvante, vehículo, diluyente o excipiente empleado convencionalmente pueden ponerse en forma de composiciones farmacéuticas y dosificaciones unitarias de las mismas, y en tal forma pueden emplearse como sólidos, tales como comprimidos o cápsulas llenas, o líquidos tales como disoluciones, suspensiones, emulsiones, elixires, o cápsulas llenas con los mismos, todos para uso oral, o en forma de disoluciones inyectables estériles para uso parenteral (incluyendo uso subcutáneo). Tales composiciones farmacéuticas y formas de dosificación unitarias pueden comprender componentes en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales, y tales formas de dosificación unitarias pueden contener cualquier cantidad eficaz adecuada del principio activo acorde con el intervalo de dosificación diaria pretendida que vaya a emplearse.

15 Pueden prepararse composiciones farmacéuticas que contienen derivados de 2-iminoazolinon-vinilo-benceno condensado de esta invención de manera bien conocida en la técnica farmacéutica y comprender al menos un compuesto activo. Generalmente, los compuestos de esta invención se administran en una cantidad farmacéuticamente eficaz. La cantidad del compuesto administrada realmente la determinará normalmente un médico, a la luz de las circunstancias pertinentes, incluyendo el estado que vaya a tratarse, la vía de administración elegida, el compuesto real administrado, la edad, el peso y la respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente y similares.

20 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse mediante una variedad de vías incluyendo oral, rectal, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular e intranasal. Las composiciones para la administración oral pueden adoptar la forma de disoluciones o suspensiones líquidas a granel, o polvos a granel. Más comúnmente, sin embargo, las composiciones se presentan en formas de dosificación unitarias para facilitar una dosificación precisa. La expresión "formas de dosificación unitarias" se refiere a unidades físicamente diferenciadas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado. Las formas de dosificación unitarias típicas incluyen ampollas o jeringas precargadas o previamente medidas de las composiciones líquidas o pastillas, comprimidos, cápsulas o similares en el caso de composiciones sólidas. En tales composiciones, el derivado de 2-iminoazolinonvinil-benceno condensado es habitualmente un componente minoritario (desde aproximadamente el 0,1% en peso hasta aproximadamente el 50% en peso o preferiblemente desde aproximadamente el 1% en peso hasta aproximadamente el 40% en peso) siendo el resto diversos portadores o vehículos y adyuvantes del procesamiento útiles para formar la forma de dosificación deseada.

25 Las formas líquidas adecuadas para la administración oral pueden incluir un vehículo acuoso o no acuoso adecuado con tampones, agentes de suspensión y dispensación, colorantes, aromas y similares. Las formas sólidas pueden incluir, por ejemplo, cualquiera de los siguientes componentes, o compuestos de una naturaleza similar: un aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina; un excipiente tal como almidón o lactosa, un agente disgregante tal como ácido algínico, Primogel o almidón de maíz; un lubricante tal como estearato de magnesio; un deslizante tal como dióxido de silicio coloidal; un agente edulcorante tal como sacarosa o sacarina; o un agente aromatizante tal como menta negra, salicilato de metilo o aromatizante de naranja.

30 Las composiciones inyectables se basan normalmente en solución salina estéril inyectable o solución salina tamponada con fosfato u otros vehículos inyectables conocidos en la técnica. Tal como se mencionó anteriormente, los derivados de 2-iminoazolinon-vinil-benceno condensados de fórmula (I) en tales composiciones son normalmente un componente minoritario, oscilando frecuentemente entre el 0,05% en peso al 10% en peso, siendo el resto el vehículo inyectable y similares.

35 Los componentes descritos anteriormente para composiciones inyectables o que pueden administrarse por vía oral son meramente representativos. Se exponen otros materiales así como técnicas de procesamiento y similares en la Parte 5 de Remington's Pharmaceutical Sciences, 20ª Edición, 2000, Marck Publishing Company, Easton, Pensilvania, que se incorpora al presente documento por referencia.

40 Los compuestos de esta invención también pueden administrarse en formas de liberación sostenida o a partir de sistemas de administración de fármacos de liberación sostenida. También puede encontrarse una descripción de materiales de liberación sostenida representativos en los materiales incorporados en Remington's Pharmaceutical Sciences.

45 A continuación, se ilustrará la presente invención por medio de algunos ejemplos, que no se interpretan para considerarse como limitantes del alcance de la invención. Más adelante en el presente documento se usan las siguientes abreviaturas en los ejemplos adjuntos:

50 \AA (Angström), **eq.** (equivalentes), **min.** (minuto), **h** (hora), **g** (gramo), **mg** (miligramo), **mm** (milímetro), **mmol** (milimol), **p.f.** (punto de fusión), **nm** (nanómetro), **ml** (mililitro), μl (microlitros), **mM** (milimolar), **MHz** (Megahertzio), **ACN** (acetoniitrilo), **ATP** (adenósido trifosfato), **Boc** (butoxicarbonilo), **BSA** (albúmina sérica bovina), **Cbz** (carboxibencilo), **CDCl₃** (cloroformo deuterado), **cHex** (ciclohexano), **dba** (dibencilidenacetona), **DCM** (diclorome-

ES 2 328 146 T3

tano), **DEAD** (azodicarboxilato de dietilo), **DIBALH** (hidruro de diisobutilaluminio), **DIC** (diisopropilcarbodiimida), **DIEA** (diisopropiletilamina), **DMAP** (4-dimetilaminopiridina), **DME** (dimetoxietano), **DMEM** (medio de Eagle modificado por Dulbecco), **DMF** (dimetilformamida), **DMSO** (dimetilsulfóxido), **DMSO-d₆** (dimetilsulfóxido deuterado), **DTT** (1,4-ditio-D,L-treitol), **EDC** (clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida), **EDTA** (ácido etilendiaminotetraacético), **EtOAc** (acetato de etilo), **Et₂O** (dietil éter), **Fmoc** (9-fluorenilmetoxicarbonilo), **HOBt** (1-hidroxibenzotriazol), **HPLC** (cromatografía de líquidos de alta resolución), **K₂CO₃** (carbonato de potasio), **LC** (cromatografía de líquidos), **MgSO₄** (sulfato de magnesio), **EM** (espectrometría de masas), **MsCl** (cloruro de metil-sulfonilo), **MTBE** (terc-butil metil éter), **NaH** (hidruro de sodio), **NaHCO₃** (bicarbonato de sodio), **nBuLi** (n-butil-litio), **NMP** (N-metil-2-pirrolidona), **PBS** (solución salina tamponada con fosfato), **PCC** (clorocromato de piridinio), **PE** (éter de petróleo), **PI3K** (fosfoinosítido 3-quinasa), **PVT** (poliviniltolueno), **QCl** (cloruro de tetrabutilamonio), **TA** (temperatura ambiente), **SPA** (ensayo de centelleo por proximidad), **TBTU** (tetrafluoroborato de O-benzotriazolil-N,N,N',N'-tetrametiluronio), **TEA** (trietilamina), **TFA** (ácido trifluoroacético), **THF** (tetrahidrofurano), **CCF** (cromatografía en capa fina), **TMOF** (ortoformiato de trimetilo), **TMAD** (N,N,N',N'-tetrametilazodicarboxamida), **TosCl** (cloruro de toluenosulfonilo).

Ejemplos

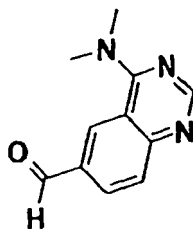
Se usaron los siguientes aldehídos intermedios disponibles comercialmente:

Piperonal, 6-quinolincarboxaldehído, 6-quinoxalincarboxaldehído, 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-carboxaldehído.

Se prepararon los siguientes intermedios:

Intermedio 1

Preparación de 4-N-dimetilaminoquinazolin-6-carboxaldehído



Etapa I

Ácido 4-nitroisoftálico

Se calentó a reflujo una mezcla de ácido 3-metil-4-nitrobenzoico (150 g, 0,825 moles), piridina (1,5 l) y agua (1,5 l). A la mezcla de reacción caliente se le añadió KMnO₄ (10 moles) en porciones y se puso a reflujo durante 72 h. Se filtró a través de Celite la mezcla de reacción caliente y se lavó con agua caliente. Se concentró el filtrado a vacío, se diluyó el residuo con agua (750 ml) y se acidificó con HCl concentrado a 0°C. Se filtró el sólido obtenido, se lavó con agua y se secó a vacío dando el ácido 4-nitroisoftálico (98 g, 56%).

CCF, cloroformo/metanol, 7:3, R_f = 0,2.

Etapa II

Ácido 4-aminoisoftálico

A una disolución de ácido 4-nitroisoftálico (98 g, 0,457 moles) en metanol (5 l) se le añadió Pd/C (al 20%) y se hidrogenó a TA durante 4 h. Se filtró a través de Celite la mezcla de reacción y se concentró el filtrado a vacío dando el ácido 4-aminoisoftálico (72 g, 87%) como un sólido.

CCF, cloroformo/metanol, 7:3, R_f = 0,4.

ES 2 328 146 T3

Etapa III

Ácido 4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-carboxílico

5 Se calentó una mezcla de ácido 4-aminoisoftálico (17 g, 0,093 moles) y formamida (85 ml) a 180°C durante 5 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta TA y se añadió acetona. Se agitó el precipitado sólido así obtenido durante 2 h, se filtró y se secó dando el ácido 4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-carboxílico (11 g, 61%).

10 CCF, cloroformo/metanol, 8:2, $R_f = 0,25$.

Etapa IV

Carboxilato de 4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-metilo

15 A una disolución de ácido 4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-carboxílico (24 g, 0,126 moles) en metanol seco (800 ml) se le añadió cloruro de tionilo (37 g) a 5°C y luego se puso a reflujo a 80°C durante 5 h. Se concentró la mezcla de reacción a vacío y se llevó el producto en bruto a acetato de etilo (250 ml). Se lavó la fase orgánica con NaHCO₃ acuoso al 10%, agua, salmuera y se secó. Se eliminó el disolvente a vacío dando el carboxilato de 4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-metilo (24 g, 92%) como un sólido.

20 CCF, cloroformo/metanol, 8:2, $R_f = 0,6$

Etapa V

4-Cloroquinazolin-6-carboxilato de metilo

30 Se calentó una mezcla de carboxilato de 4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-metilo (12 g, 0,058 moles) y cloruro de fosforilo (180 ml) a reflujo durante 7 h. Se eliminó por destilación el cloruro de fosforilo en exceso y se llevó el producto en bruto a acetato de etilo (250 ml). Se lavó la fase orgánica con disolución acuosa de NaHCO₃ al 10%, agua, salmuera y se secó. Se eliminó el disolvente a vacío y se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 30% en éter de pet.) dando el 4-cloroquinazolin-6-carboxilato de metilo (4,5 g, 34%) como un sólido.

35 CCF, éter de pet./EtOAc, 1:1, $R_f = 65$.

Etapa VI

4-Cloroquinazolin-6-ilmetanol

45 A una disolución de 4-cloroquinazolin-6-carboxilato de metilo (3,5 g, 0,015 moles) en THF seco (35 ml) a -25°C se le añadió DIBAL-H (4,4 g, 0,031 moles) y se agitó a -25°C hasta TA durante 2 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta -10°C y se extinguió con NaHCO₃ acuoso al 10% (9 ml). Se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua, salmuera y se secó. Se eliminó el disolvente a vacío dando el 4-cloroquinazolin-6-ilmetanol (2 g, 66%).

50 CCF, cloroformo/metanol, 8:2, $R_f = 0,35$.

Etapa VII

4-Cloroquinazolin-6-carboxaldehído

55 A una disolución de 4-cloroquinazolin-6-ilmetanol (3,5 g, 0,018 moles) en CH₂Cl₂ seco (100 ml) se le añadió peryodinano de Dess-Martin (8,4 g, 0,019 moles) y se agitó a TA durante 30 min. Se lavó la mezcla de reacción con NaHCO₃ acuoso al 10% (75 ml), agua, salmuera y se secó. Se eliminó el disolvente a vacío dando el 4-cloroquinazolin-6-carboxaldehído (3 g, 88%) como un sólido amarillo pálido.

60 CCF, cloroformo/metanol, 9:1, $R_f = 0,6$.

Etapa VIII

4-N-dimetilaminoquinazolin-6-carboxaldehído

65 En un matraz de 100 ml, se disolvió 4-cloroquinazolin-6-carboxaldehído (200 mg, 1 mmol) en dioxano (15 ml). A esta disolución se le añadió una disolución acuosa de dimetilamina (585 mg, 5 mmoles) en 12 ml de agua, y se agitó

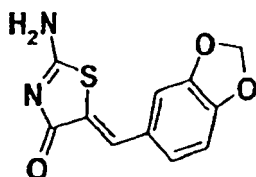
ES 2 328 146 T3

la mezcla amarilla durante dos horas a temperatura ambiente. Tras eliminar los disolventes a vacío se obtuvo un sólido amarillo (190 mg, rendimiento: 91%) que se usó sin purificación adicional.

HPLC: 0,82 min. CL-EM: M/Z ESI: 1,02 min., 202,12 (M+1). RMN: RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 10,08 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,10 (d, J=9 Hz, 1H), 7,78 (d, J=9 Hz, 1H), 3,41 (s, 6H).

Intermedio 2

Preparación de 5-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilen-2-imino-tiazolidin-4-ona



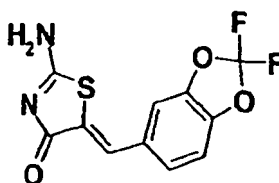
En un matraz de fondo redondo de 100 ml se colocaron 3,87 g de pseudohidantoína, 5 g de piperonal y 1,92 g de beta-alanina en 30 ml de ácido acético. Se agitó la reacción durante 3 h a 100°C y luego se enfrió lentamente hasta temperatura ambiente, mientras cristalizaba el producto de condensación deseado. Se filtraron los cristales y se lavaron con ácido acético (TA) proporcionando 8,0 g de 5-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilen-2-imino-tiazolidin-4-ona pura.

HPLC: 2,29 min. CL-EM: M/Z ESI: 1,24 min., 249,12 (M+1). RMN: RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 9,35 (s a, 1H), 9,09 (s a, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,04-7,13 (m, 3H), 6,13 (s, 2H).

Se sintetizaron los siguientes intermedios según la síntesis del intermedio 2 usando materiales de partida adecuados.

Intermedio 3

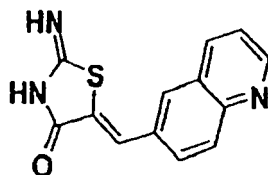
Preparación de 2-amino-5-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilen)-tiazol-4-ona



HPLC: 3,02 min. CL-EM: M/Z ESI: 1,53 min., 285,12 (M+1). RMN: RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 9,48 (s a, 1H), 9,22 (s a, 1H), 7,44-7,61 (m, 3H), 7,41 (d, J=3 Hz, 1H).

Intermedio 4

Preparación de 2-imino-5-quinolin-6-ilmetilen-tiazolidin-4-ona



HPLC: 1,19 min. CL-EM: M/Z ESI: 1,16 min., 256,14 (M+1). RMN: RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 9,50 (s a, 1H), 9,24 (s a, 1H), 8,94 (dd, J=6,1;1,7 Hz, 1H), 8,42 (d, J=7,5 Hz, 1H), 8,18 (d, J=1,86 Hz, 1H), 8,11 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,92 (dd, J=6,1, 1,7 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,59 (dd, J=4,1, 8,3 Hz, 1H).

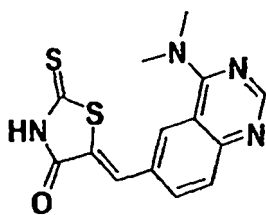
ES 2 328 146 T3

Intermedio 5

Preparación de 5-(4-dimetilamino-quinazolin-6-ilmetilen)-2-tioxotiazolidin-4-ona

5

10



15 HPLC: 1,97 min. CL-EM: M/Z ESI: 1,23 min., 317,10 (M+1). RMN: RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 14,25 (s a, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,12 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,92 (m, 2H).

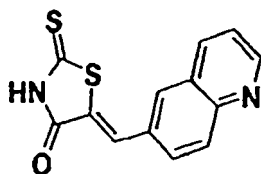
Intermedio 6

20

Preparación de 5-quinolin-6-ilmetilen-2-tioxo-tiazolidin-4-ona

25

30



35

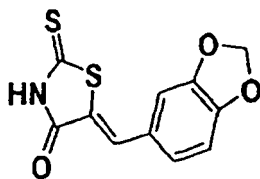
HPLC: 2,11 min. CL-EM: M/Z ESI: 1,23 min., 273,10 (M+1). RMN: RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 13,9 (s, a 1H), 8,97 (dd, J=1,9 Hz, 4,1 Hz, 1H), 8,52 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,11 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,96 (dd, J=1,9 Hz, 4,1 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,61 (dd, J=4,1 Hz, 8,3 Hz, 1H).

Intermedio 7

40

Preparación de 5-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilen-2-tioxo-tiazolidin-4-ona

45



50

HPLC: 3,55 min. CL-EM: M/Z ESI: 1,33 min., 266,12 (M-1). RMN: RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 12,5 (s a, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,06-7,18 (m, 3H), 6,05 (s, 2H).

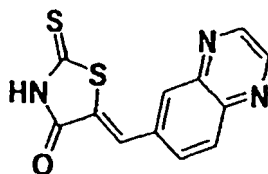
Intermedio 8

55

Preparación de 5-quinoxalin-6-ilmetilen-2-tioxo-tiazolidin-4-ona

60

65



HPLC: 3,01 min. CL-EM: M/Z ESI: 1,17 min., 272,10 (M-1). RMN: RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 14,0 (s a, 1H), 9,00 (s, 2H), 8,31 (s, 1H), 8,21 (d, J=8,7 Hz, 1H), 8,05 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H).

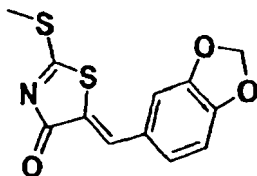
ES 2 328 146 T3

Intermedio 9

5-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilen-2-metilsulfanil-tiazol-4-ona

5

10



15

20

Se disolvieron 2 g (7,54 mmoles) de 5-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilen-2-tioxi-tiazolidin-4-ona y 1,5 ml (1,15 eq.) de DIEA en 80 ml de NMP. A esta disolución se le añadió gota a gota una disolución recién preparada de 2,43 ml (5 eq.) de yoduro de metilo en 10 ml de NMP. Se agitó la mezcla de reacción durante dos horas a TA. Se añadió EtOAc y se lavó la fase orgánica 5 veces con salmuera y dos veces con agua. Se redujo la fase orgánica hasta el 50% de volumen, con lo que comenzó a cristalizar la 5-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilen-2-metilsulfanil-tiazol-4-ona. Se retiraron los cristales por filtración y se lavaron con EtOAc frío.

25

Rendimiento = 1,5 g (71%). HPLC: 3,44 min. CL-EM: M/Z ESI: 1,68 min., 280,19 (M+1). RMN: RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 7,76 (s, 1H), 7,09-7,26 (m, 3H), 6,14 (s, 2H), 2,82 (s, 3H).

Se sintetizaron los siguientes intermedios según la preparación de intermedio 9 usando materiales de partida adecuados.

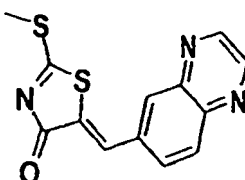
30

Intermedio 10

Preparación de 2-metilsulfanil-5-quinoxalin-6-ilmetilen-tiazol-4-ona

35

40



45

HPLC: 3,32 min. CL-EM: M/Z ESI: 1,20 min., 286,10 (M-1). RMN: RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 9,01 (s, 2H), 8,31 (s, 1H), 8,21 (d, J=8,7 Hz, 1H), 8,05 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 2,85 (s, 3H).

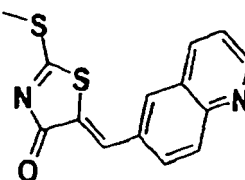
50

Intermedio 11

Preparación de 2-metilsulfanil-5-quinolin-6-ilmetilen-tiazol-4-ona

55

60



65

HPLC: 2,00 min. CL-EM: M/Z ESI: 1,48 min., 287,10 (M+1). RMN: RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 8,97 (m, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,12 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,97-8,01 (m, 2H), 7,64 (dd, J=4,1 Hz, 8,3 Hz, 1H), 2,86 (s, 3H).

Se sintetizaron los siguientes ejemplos:

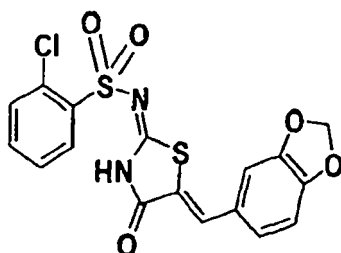
Ejemplo 1

Preparación de *N*-(5-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilen-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-2-cloro-bencenosulfonamida

5

10

15



20

25

Se disolvieron 5-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilen-2-imino-tiazolidin-4-ona (100 mg, 0,4 mmoles) en 3 ml de NMP, seguido por diisopropiletilamina (250 μ l) y cloruro de 2-clorobenceno-sulfonilo. Tras 8 horas, la reacción era completa. Se añadió acetato de etilo y se lavó la fase orgánica con salmuera y se secó sobre $MgSO_4$. Se purificó el producto en bruto en el sistema Paralex Flex. Rendimiento = 33,0 mg (17%). HPLC: 3,92 min. CL-EM: M/Z ESI: 1,49 min., 421,06 (M-1). RMN: RMN de 1H (DMSO- d_6) δ 13,1 (s a, 1H), 8,12 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,69-7,72 (m, 3H), 7,61 (m, 1H), 7,16-7,21 (m, 2H), 7,13 (d, J=9 Hz, 1H), 6,15 (s, 2H).

Se sintetizaron los siguientes compuestos según la síntesis del ejemplo 1 usando aldehídos adecuados tales como por ejemplo piperonal, 6-quinolincarboxaldehído, 6-quinoxalincarboxaldehído, 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-carboxaldehído:

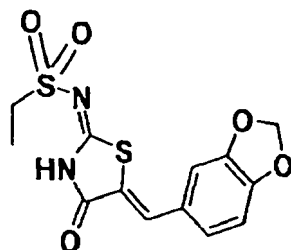
30

Ejemplo 2

Preparación de (5-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilen-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-amida del ácido etanosulfónico

35

40



45

Rendimiento = 50,0 mg (37%). HPLC: 3,04 min. CL-EM: M/Z ESI: 1,49 min., 339,16 (M-1).

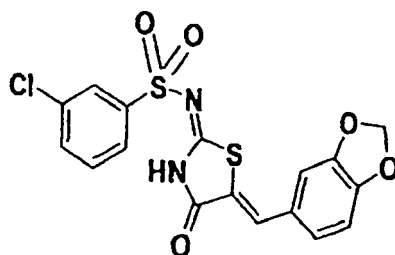
Ejemplo 3

50

Preparación de *N*-(5-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilen-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-3-cloro-bencenosulfonamida

55

60



65

Rendimiento = 30,0 mg (16%). HPLC: 4,15 min. CL-EM: M/Z ESI: 1,54 min., 421,15 (M-1).

ES 2 328 146 T3

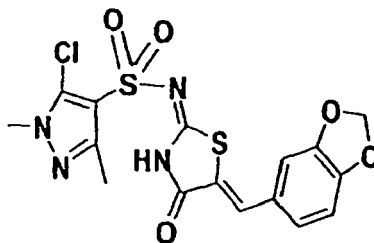
Ejemplo 4

Preparación de (5-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilen-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-amida del ácido 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico

5

10

15



20

Rendimiento = 41,0 mg (23%). HPLC: 3,58 min. CL-EM: M/Z ESI: 1,35 min., 439,05 (M-1).

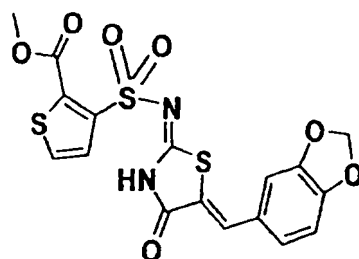
Ejemplo 5

Preparación de éster metílico del ácido 3-(5-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilen-4-oxo-tiazolidin-2-ilidensulfamoil)-tiofen-2-carboxílico

25

30

35



40

Rendimiento = 46,0 mg (25%). HPLC: 3,66 min. CL-EM: M/Z ESI: 1,38 min., 439,05 (M-1). RMN: RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 13,0 (s a, 1H), 8,0 (d, J = 3 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,59 (d, J = 3 Hz, 1H), 7,13-7,24 (m, 3H), 6,15 (s, 2H), 3,82 (s, 3H).

45

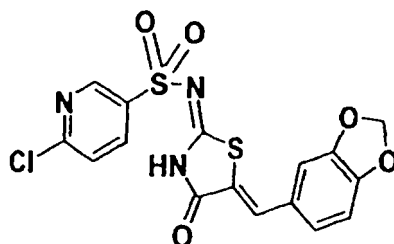
Ejemplo 6

Preparación de (5-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilen-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-amida del ácido 6-cloro-piridin-3-sulfónico

50

55

60



65

Rendimiento = 21,0 mg (13%). HPLC: 3,78 min. CL-EM: M/Z ESI: 1,46 min., 422,05 (M-1).

ES 2 328 146 T3

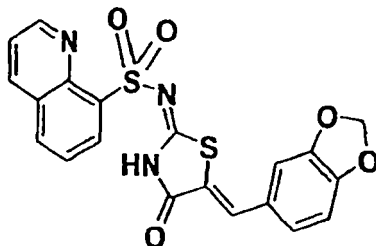
Ejemplo 7

Preparación de (5-benzo[1,3]dioxol-5-ilmtilen-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-amida del ácido quinolin-8-sulfónico

5

10

15



20

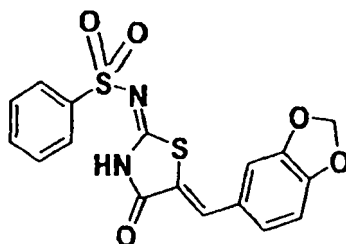
Rendimiento = 27,0 mg (15%). HPLC: 3,59 min. CL-EM: M/Z ESI: 1,38 min., 438,04 (M-1).

Ejemplo 8

25 Preparación de N-(5-benzo[1,3]dioxol-5-ilmtilen-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-bencenosulfonamida

30

35



40

45

Rendimiento = 80,0 mg (51%). HPLC: 3,82 min. CL-EM: M/Z ESI: 1,42 min., 387,11 (M-1). RMN: RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 13,5 (s a, 1H), 7,89 (m, 2H), 7,60-7,65 (m, 4H), 7,15-7,20 (m, 3H), 6,15 (s, 2H).

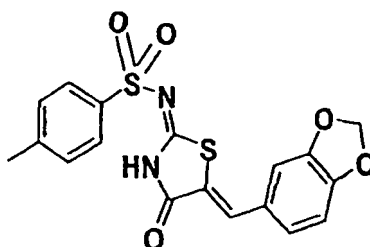
Ejemplo 9

50 Preparación de N-(5-benzo[1,3]dioxol-5-ilmtilen-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-4-metil-bencenosulfonamida

50

55

60



65

Rendimiento = 90,0 mg (52%). HPLC: 4,00 min. CL-EM: M/Z ESI: 1,51 min., 401,11 (M-1).

ES 2 328 146 T3

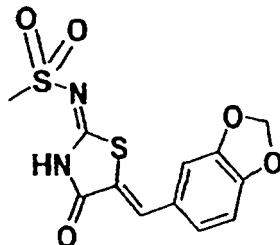
Ejemplo 10

Preparación de *N*-[5-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilen-4-oxo-tiazolidin-2-iliden]-metanosulfonamida

5

10

15



20

Rendimiento = 16,0 mg (13%). HPLC: 2,85 min. CL-EM: M/Z ESI: 1,17 min., 325,06 (M-1).

Ejemplo 11

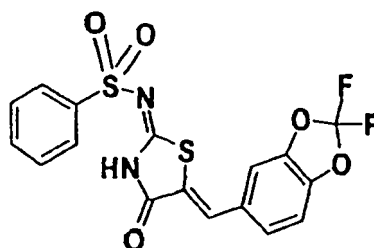
25

Preparación de *N*-[5-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilen)-4-oxo-tiazolidin-2-iliden]-bencenosulfonamida

30

35

40



45

Rendimiento = 91,0 mg (54%). HPLC: 4,33 min. CL-EM: M/Z ESI: 1,66 min., 423,24 (M-1). RMN: RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 13,2 (s a, 1H), 7,28-7,93 (m, 9H).

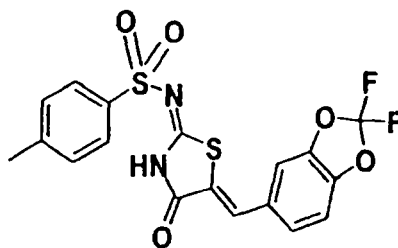
Ejemplo 12

50

Preparación de *N*-[5-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilen)-4-oxo-tiazolidin-2-iliden]-4-metil-bencenosulfonamida

55

60



65

Rendimiento = 90,0 mg (53%). HPLC: 4,52 min. CL-EM: M/Z ESI: 1,65 min., 437,23 (M-1). RMN: RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 12,6 (s a, 1H), 7,30-7,96 (m, 8H), 2,15 (s, 3H).

ES 2 328 146 T3

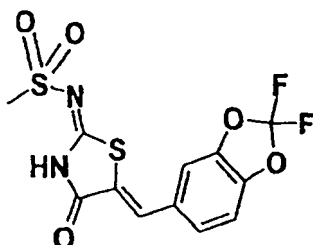
Ejemplo 13

Preparación de *N*-[5-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilen)-4-oxo-tiazolidin-2-iliden]-metanosulfonamida

5

10

15



20

Rendimiento = 18,0 mg (12%). HPLC: 3,55 min. CL-EM: M/Z ESI: 1,39 min., 361,16 (M-1). RMN: RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 12,9 (s a, 1H), 7,43-7,96 (m, 4H), 3,15 (s, 3H).

Ejemplo 14

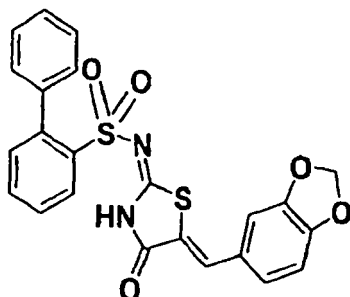
Preparación de (5-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilen-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-amida del ácido bifenil-2-sulfónico

25

30

35

40



45

Rendimiento = 28,0 mg (15%). HPLC: 4,27 min. CL-EM: M/Z ESI: 1,70 min., 463,12 (M-1). RMN: RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 12,6 (s a, 1H), 7,97 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,44-7,55 (m, 3H), 6,91-7,16 (m, 9H), 5,98 (s, 2H).

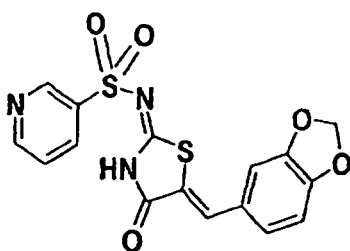
Ejemplo 15

Preparación de (5-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilen-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-amida del ácido piridin-3-sulfónico

50

55

60



65

Rendimiento = 56,0 mg (36%). HPLC: 3,22 min. CL-EM: M/Z ESI: 1,30 min., 388,12 (M-1). RMN: RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 9,08 (s, 1H), 8,90 (d, 1H), 8,31 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,62-7,81 (m, 2H), 7,10-7,30 (m, 3H), 6,16 (s, 2H).

ES 2 328 146 T3

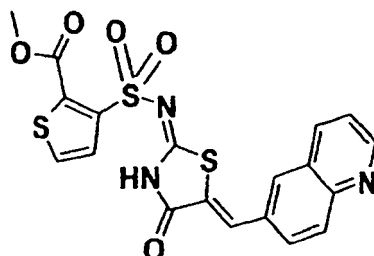
Ejemplo 16

Preparación de éster metílico del ácido 3-(4-oxo-5-quinolin-6-ilmetilen-tiazolidin-2-ilidensulfamoil)-tiofen-2-carboxílico

5

10

15



20

Rendimiento = 137,0 mg (74%). HPLC: 2,46 min. CL-EM: M/Z ESI: 1,33 min., 458,12 (M-1). RMN: RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 9,06 (s, 1H), 8,55 (d, J=8,2 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,20 (d, J=8,2 Hz, 1H), 8,03 (m, 3H), 7,62-7,70 (m, 2H), 3,80 (s, 3H).

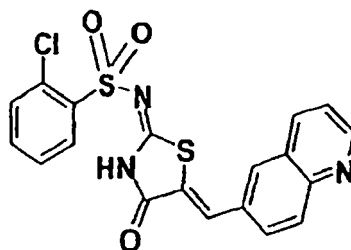
Ejemplo 17

Preparación de 2-cloro-N-(4-oxo-5-quinolin-6-ilmetilen-tiazolidin-2-iliden)-bencenosulfonamida

25

30

35



40

Rendimiento = 60,0 mg (35%). HPLC: 2,74 min. CL-EM: M/Z ESI: 1,40 min., 428,09 (M-1). RMN: RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 9,00 (s, 1H), 8,55 (d, J=8,2 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,00-8,20 (m, 4H), 8,03 (m, 3H), 7,50-7,72 (m, 4H).

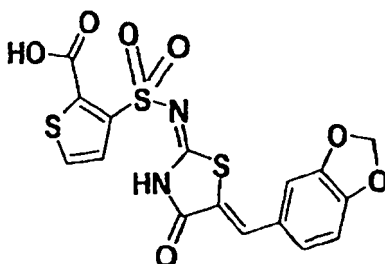
Ejemplo 18

Preparación de ácido 3-(5-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilen-4-oxo-tiazolidin-2-ilidensulfamoil)-tiofen-2-carboxílico

45

50

55



60

Se disolvieron 35 mg (0,08 mmoles) de éster metílico del ácido 3-(5-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilen-4-oxo-tiazolidin-2-ilidensulfamoil)-tiofen-2-carboxílico (ejemplo 5) en THF/agua. Se añadieron 6 mg de $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$, y se siguió la reacción mediante CCF. Tras la saponificación completa, se acidificó el medio de reacción hasta pH 3,5, con lo que precipitó el compuesto deseado. El lavado y el secado proporcionaron 25 mg (70%) de ácido 3-(5-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilen-4-oxo-tiazolidin-2-ilidensulfamoil)-tiofen-2-carboxílico.

65

HPLC: 3,20 min. CL-EM: M/Z ESI: 1,05 min., 393,09 (M-1). RMN: RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 13,2 (s a, 2H), 7,94 (d, J = 3 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,55 (d, J = 3 Hz, 1H) 7,13-7,19 (m, 3H), 6,14 (s, 2H).

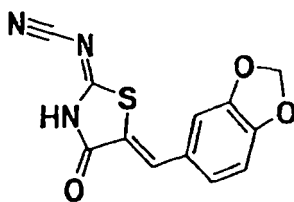
ES 2 328 146 T3

Ejemplo de referencia 19

Preparación de 5-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilen-4-oxo-tiazolidin-2-iliden-cianamida

5

10



15

20

Se disolvieron 200 mg (0,72 mmoles) de 5-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilen-2-metilsulfanil-tiazol-4-ona en NMP a lo que se le añadió una disolución de terc-butóxido de potasio en hexano (1,1 eq.). El color cambió a naranja. A esto se le añadió cianamida como un sólido (1,2 eq.). Se calentó la reacción a 80°C bajo Ar durante 3 h. La HPLC indicó la transformación completa. Se añadieron 150 ml de EtOAc y se lavó con HCl 0,1 N dos veces. Entonces se lavó la fase orgánica exhaustivamente con salmuera. Se secó el disolvente y se evaporó hasta sequedad dando lugar a un sólido amarillento. Se purificó el producto en bruto en el sistema Parallel Flex proporcionando un sólido amarillo, que se disolvió en THF seguido por 1 equivalente de KOH 1 N. Se añadieron 20 ml de agua y se liofilizó la disolución congelada produciendo 107 mg (51%) de 5-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilen-4-oxo-tiazolidin-2-iliden-cianamida como la sal de potasio.

25

HPLC: 2,97 min. CL-EM: M/Z ESI: 1,30 min., 272,06 (M-1). RMN: RMN de ^1H (DMSO- d_6) (sal de potasio). δ 7,36 (s, 1H), 6,98-7,07 (m, 4H), 6,08 (s, 2H).

30

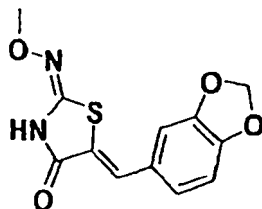
Se sintetizaron los siguientes compuestos según la preparación del ejemplo 19 usando materiales de partida adecuados:

Ejemplo 20

35

Preparación de 2-(O-metil-oxima) de 5-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilen-tiazolidin-2,4-diona.

40



45

HPLC: 3,34 min. CL-EM: M/Z ESI: 1,61 min., 277,19 (M-1). RMN: RMN de ^1H (DMSO- d_6) (compuesto original). δ 12,1 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,05-7,14 (m, 3H), 6,12 (s, 2H), 3,80 (s, 3H).

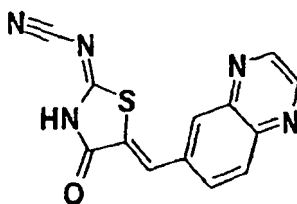
50

Ejemplo de referencia 21

Preparación de 4-oxo-5-quinoxalin-6-ilmetilen-tiazolidin-2-iliden-cianamida

55

60



65

HPLC: 2,51 min. CL-EM: M/Z ESI: 1,07 min., 280,09 (M-1). RMN: RMN de ^1H (DMSO- d_6) (compuesto original). δ 12,80 (s a, 1H), 9,00 (s, 2H), 8,05-8,32 (m, 4H).

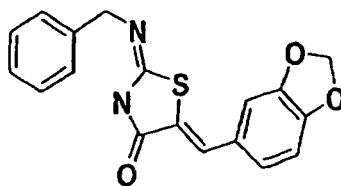
ES 2 328 146 T3

Ejemplo 22

5-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmtilen-2-bencilimino-tiazolidin-4-ona

5

10



15

Se disolvieron 5-benzo[1,3]dioxol-5-ilmtilen-2-tioxo-tiazolidin-4-ona (100 mg, 0,37 mmoles) en EtOH/agua, seguido por 60 mg de Na₂CO₃. Se agitó la reacción durante 30 min. y se añadió bencilamina (122 µl, 3 eq.). Se puso a reflujo la mezcla de reacción durante 2 h y se evaporaron los disolventes. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en el sistema Parallel Flex. Rendimiento: 31 mg (23%). HPLC: 3,66 min. CL-EM: M/Z ESI: 1,58 min., 339,13 (M+1). RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 10,0 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,07-7,37 (m, 8H), 6,10 (s, 2H), 4,72 (s, 2H).

20

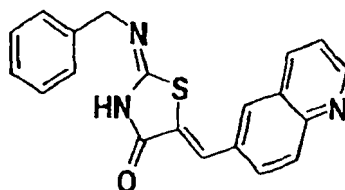
Se prepararon los siguientes compuestos según la síntesis del ejemplo 24 usando materiales de partida adecuados:

Ejemplo 23

Preparación de 2-bencilimino-5-quinolin-6-ilmtilen-tiazolidin-4-ona

25

30



35

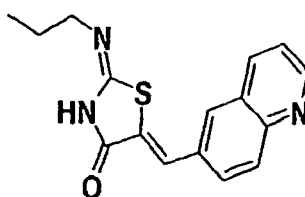
Rendimiento: 40 mg (27%). HPLC: 2,32 min. CL-EM: M/Z ESI: 1,52 min., 346,13 (M+1).

Ejemplo 24

Preparación de 2-propilimino-5-quinolin-6-ilmtilen-tiazolidin-4-ona

40

45



50

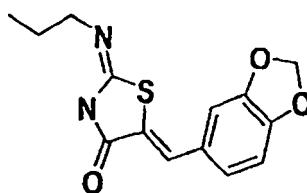
Rendimiento: 100 mg (80%). HPLC: 2,45 min. CL-EM: M/Z ESI: 1,32 min., 298,03 (M+1).

Ejemplo 25

5-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmtilen-2-propilimino-tiazolidin-4-ona

55

60



65

Rendimiento: 22 mg (14%). HPLC: 2,11 min. CL-EM: M/Z ESI: 1,46 min., 291,03 (M+1).

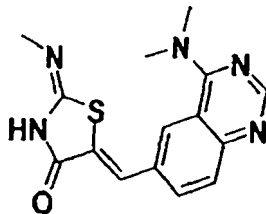
ES 2 328 146 T3

Ejemplo 26

Preparación de 5-(4-dimetilamino-quinazolin-6-ilmtilen)-2-metilimino-tiazolidin-4-ona

5

10



15

Rendimiento: 42 mg (22%). HPLC: 1,48 min. CL-EM: M/Z ESI: 1,17 min., 314,05 (M+1).

20

Los datos de HPLC, RMN y EM proporcionados en los ejemplos descritos a continuación se obtuvieron tal como sigue: HPLC: columna Waters Symmetry C₈ 50 x 4,6 mm, Condiciones: MeCN/H₂O, del 5 al 100% (8 min.), representación gráfica máx. 230-400 nm; Espectros de masas: PE-SCIEX API 150 EX (APCI y ESI), espectros de CL/EM: Waters ZMD (ES); RMN de ¹H: Bruker DPX-300 MHz.

25

Se obtuvieron las purificaciones tal como sigue: Parallel Flex Biotage, HPLC preparativa sistema Waters Prep LC 4000 equipado con columnas Prep Nova-Pak[®]HR C186 μm 60Å, 40x30 mm (hasta 100 mg) o 40x300 mm (hasta 1 g). Se realizaron todas las purificaciones con un gradiente de MeCN/H₂O con el 0,09% de TFA.

30

Ejemplo 27

Preparación de una formulación farmacéutica

35

Los siguientes ejemplos de formulación ilustran composiciones farmacéuticas representativas según la presente invención, sin limitarse a las mismas.

Formulación 1

40

Comprimidos

45

Se mezcla un compuesto de fórmula (I) como un polvo seco con un aglutinante de gelatina seco en una proporción en peso aproximada de 1:2. Se añade una cantidad minoritaria de estearato de magnesio como lubricante. La mezcla se forma en comprimidos de 240-270 mg (80-90 mg de compuesto de 2-imino-azolinona activo por comprimido) en una prensa de comprimidos.

Formulación 2

50

Cápsulas

55

Se mezcla un compuesto de fórmula (I) como un polvo seco con un diluyente de almidón en una proporción en peso aproximada de 1:1. Con la mezcla se llenan cápsulas de 250 mg (125 mg de compuesto de 2-imino-azolinona activo por cápsula).

Formulación 3

60

Líquido

65

Se combinan un compuesto de fórmula (I) (1250 mg), sacarosa (1,75 g) y goma de xantano (4 mg), se hacen pasar a través de un tamiz U.S. de 10 de malla, y luego se mezclan con una disolución preparada previamente de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica (11:89, 50 mg) en agua. Se diluyen con agua benzoato de sodio (10 mg), aroma y colorante y se añaden con agitación. Entonces se añade suficiente agua para producir un volumen total de 5 ml.

ES 2 328 146 T3

Formulación 4

Comprimidos

5 Se mezcla un compuesto de fórmula (I) como un polvo seco con un aglutinante de gelatina seco en una proporción en peso aproximada de 1:2. Se añade una cantidad minoritaria de estearato de magnesio como lubricante. La mezcla se forma en comprimidos de 450-900 mg (150-300 mg de compuesto de 2-imino-azolinona activo por comprimido) en una prensa de comprimidos.

10

Formulación 5

Inyección

15 Se disuelve un compuesto de fórmula (I) en un medio acuoso inyectable de solución salina estéril tamponada hasta una concentración de aproximadamente 5 mg/ml.

Ejemplo 28

20 Ensayos biológicos

Los compuestos de la presente invención pueden someterse a los siguientes ensayos:

25

a) Ensayo de PI3K lípido quinasa de alto rendimiento (ensayo de unión)

El ensayo combina la tecnología del ensayo de centelleo por proximidad (SPA, Amersham) con la capacidad de la neomicina (un antibiótico policationico) para unirse a fosfolípidos con alta afinidad y especificidad. El ensayo de centelleo por proximidad se basa en las propiedades de isótopos que emiten débilmente (tales como ^3H , ^{125}I , ^{33}P). El recubrimiento de perlas para SPA con neomicina permite la detección de sustratos lipídicos fosforilados tras la incubación con PI3K recombinante y ATP radiactivo en el mismo pocillo, capturando los fosfolípidos radiactivos en las perlas para SPA a través de su unión específica a neomicina.

35 A una placa MTP de 384 pocillos que contiene 5 μl del compuesto de prueba de fórmula (I) (solubilizado en DMSO al 6%; para producir una concentración de 100 μM , 30 μM , 10 μM , 3 μM , 1 μM , 0,3 μM , 0,1 μM , 0,03 μM , 0,01 μM , 0,001 μM del compuesto de prueba), se añaden los siguientes componentes del ensayo. 1) 5 μl (58 ng) de GST-PI3K γ humana recombinante (en Hepes 40 mM, pH 7,4, DTT 1 mM y etilenglicol al 5%) 2) 10 μl de micelas lipídicas y 3) 10 μl de tampón quinasa (^{33}P]-ATP 45 μM /60 nCi, MgCl_2 30 mM, DTT 1 mM, β -glicerofosfato 1 mM, Na_3VO_4 100 μM , colato de Na al 0,3%, en Hepes 40 mM, pH 7,4). Tras la incubación a temperatura ambiente durante 180 minutos, con agitación suave, se detiene la reacción mediante la adición de 60 μl de una disolución que contiene 100 μg de perlas para SPA de PVT recubiertas con neomicina en PBS que contiene ATP 10 mM y EDTA 5 mM. El ensayo se incubaba adicionalmente a temperatura ambiente durante 60 minutos con agitación suave para permitir la unión de los fosfolípidos a las perlas para SPA con neomicina. Tras la precipitación de las perlas para SPA de PVT recubiertas con neomicina durante 5 minutos a 1500 x g, se cuantificó el PtdIns(3)P radiactivo mediante recuento por centelleo en un contador de placas Wallac MicroBetaTM.

45

Los valores indicados con respecto a PI3K γ se refieren a la CI_{50} (μM), es decir, la cantidad necesaria para conseguir una inhibición del 50% de dicho objetivo. Dichos valores muestran una potencia considerable de los compuestos de 2-imino-azolinon-vinil-benceno condensado con relación a PI3K γ .

50 Los compuestos sometidos a prueba según la fórmula (I) presentan una inhibición (CI_{50}) con relación PI3K γ inferior a 10 μM , más preferido igual o inferior a 1 μM .

En la tabla 1, se exponen ejemplos de actividades inhibitoras para los compuestos de prueba 16, 20, ref. 21, 22 y 26.

55

TABLA 1

Valores de CI_{50} de derivados de 2-imino-azolinon-vinil-benceno condensado frente a PI3K γ

60

N.º de ejemplo	PI3K γ , CI_{50} (μM)
20	< 1,0
Ref. 21	< 1,0
Continuación	

65

N.º de ejemplo	PI3K γ , CI ₅₀ (μ M)
26	< 1,0
16	<1,0
22	< 1,5

b) ELISA basado en células para controlar la inhibición de PI3K

Medición de la fosforilación de Akt/PKB en macrófagos tras la estimulación con complemento 5a (C5a) humano recombinante de Sigma (C5788): Raw 264: se cultivan en placa macrófagos Raw 264-7 (cultivados en medio DMEM-F12 que contiene suero de ternero fetal al 10% y antibióticos) a 20.000 células/pocillo en una placa MTP 96 24 h antes de la estimulación celular. Antes de la estimulación con 50 nM de complemento 5a durante 5 minutos, se privan las células de suero durante 2 h, y se pretratan con inhibidores durante 20 minutos. Tras la estimulación, se fijan las células en formaldehído al 4% durante 20 minutos y se lavan 3 veces con PBS que contiene Triton X-100 al 1% (PBS/Triton). Se bloquea la peroxidasa endógena mediante una incubación de 20 minutos en H₂O₂ al 0,6% y azida de sodio al 0,1% en PBS/Triton y se lava 3 veces con PBS/Triton. Entonces se bloquean las células mediante una incubación de 60 minutos con suero de ternero fetal al 10% en PBS/Triton. A continuación se detecta el Akt/PKB fosforilado mediante incubación durante la noche a 4°C con un primer anticuerpo (antifosfo-serina 473 Akt IHC, Cell Signalling) diluido 800 veces con PBS/Triton, que contiene albúmina sérica bovina (BSA) al 5%. Tras 3 lavados con PBS/Triton, se incuban las células durante 60 minutos con un anticuerpo de cabra anti-conejo conjugado con peroxidasa (dilución 1/400 con PBS/Triton, que contiene BSA al 5%), se lava 3 veces con PBS/Triton, y 2 veces con PBS y se incuba adicionalmente en 100 μ l de disolución de reactivo sustrato (R&D) durante 20 minutos. Se detiene la reacción mediante la adición de 50 μ l de SO₄H₂ 1 M y se lee la absorbancia a 450 nm.

Los valores indicados reflejan el porcentaje de inhibición de la fosforilación de AKT en comparación con el nivel basal. Dichos valores muestran un claro efecto de los compuestos de 2-imino-azolinon-vinil-benceno condensado sobre la activación de la fosforilación de AKT en macrófagos.

Por ejemplo el compuesto del ejemplo 8, cuando se usa a 10 μ M, inhibe completamente (inhibición del 100%) la fosforilación de AKT mediada por C5a. El compuesto del ejemplo 10, cuando se usa a 10 μ M, inhibe el 80% de la fosforilación de AKT mediada por C5a.

Lista bibliográfica

1. Vanhaesebroeck *et al.*, *Trends Biochem. Sci.* 22(7) págs. 267-72 (1997);
2. Leslie *et al.*, *Chem. Rev.* 101(8) págs. 2365-80 (2001);
3. Katso *et al.*, *Annu. Rev. Cell. Dev. Biol.* 17 págs. 615-75 (2001);
4. Toker *et al.*, *Cell. Mol. Life Sci.* 59(5) págs. 761-79 (2002);
5. Vanhaesebroeck, *Exp. Cell. Res.* 25(1) págs. 239-54 (1999)
6. Stein, *Mol. Med. Today* 6(9) págs. 347-57 (2000);
7. Wyman *et al.*, *Immunol Today* 21(6) págs. 260-4 (2000);
8. Hirsch *et al.*, *Science* 287 (5455) págs. 1049-53 (2000);
9. Hirsch *et al.*, *FASEB J.* 15(11) págs. 2019-21 (2001);
10. Gerard *et al.*, *Nat Immunol.* 2(2) págs. 108-15 (2001);
11. Panayotou *et al.*, *Trends Cell Biol.* 2 págs. 358-60 (1992);
12. Parker *et al.*, *Current Biology*, 5 págs. 577-99 (1995);
13. Yao *et al.*, *Science*, 267 págs. 2003-05 (1995);
14. Pages *et al.*, *Nature*, 369 p,327-29 (1994);
15. Rudd, *Immunity* 4 págs. 527-34 (1996);

ES 2 328 146 T3

16. **Fraser et al.**, *Science*, 251 págs. 313-16 (1991);
17. **Lopez-Illasaca et al.**, *J. Biol. Chem.* 273(5) págs. 2505-8 (1998);
- 5 18. **Lawlor et al.**, *J. Cell. Sci.* 114(Pt 16) págs. 2903-10 (2001);
19. **Laffargue et al.**, *Immunity* 16(3) págs. 441-51 (2002);
20. **Stephens et al.**, *Curr. Opinion Cell Biol.* 14(2) págs. 203-13 (2002);
- 10 21. **Fruman et al.**, *Annu. Rev. Biochem.*, 67 págs. 481-507 (1998);
22. **Thelen et al.**, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 91 págs. 4960-64 (1994);
- 15 23. **Janusz et al.**, *J. Med. Chem.*, 41,18,3515-3529 (1998);
24. **Roué et al.**, *Tetrahedron*, 55, 14729-14738 (1999);
25. Documento EP 0697410;
- 20 26. **Brummond et al.**, *J.O.C.*, 64, 1723-1726 (1999).

25

30

35

40

45

50

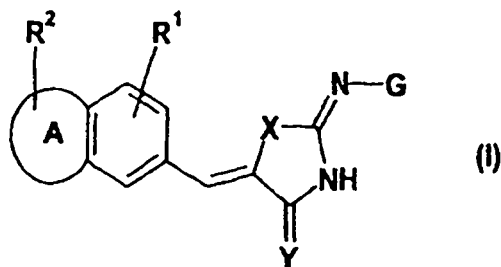
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de imino-azolinon-vinil-benceno condensado según la fórmula (I),



20 en la que

A es un grupo heterocíclico de 5-8 miembros o un grupo carbocíclico que puede condensarse con un arilo, un heteroarilo, un cicloalquilo o un heterocicloalquilo;

25 X es S, O o -NR³;

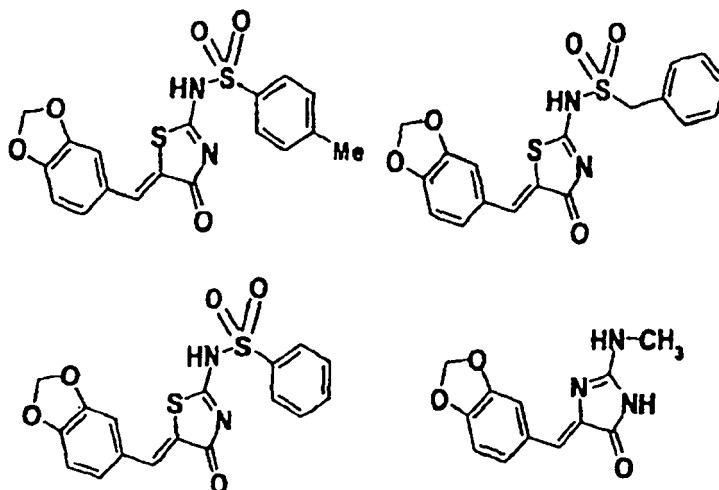
Y es S u O;

30 R¹ se selecciona del grupo constituido por H, CN, carboxilo, acilo, alcoxilo C₁-C₆, halógeno, hidroxilo, aciloxilo, alquil C₁-C₆-carboxilo, alquil C₁-C₆-aciloxilo, alquil C₁-C₆-alcoxilo, alcoxicarbonilo, alquil C₁-C₆-alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquil C₁-C₆-aminocarbonilo, acilamino, alquil C₁-C₆-acilamino, ureido, alquil C₁-C₆-ureido, amino, alquil C₁-C₆-amino, amonio, sulfoniloxilo, alquil C₁-C₆-sulfoniloxilo, sulfonilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, sulfinito, alquil C₁-C₆-sulfonilo, sulfanilo, alquil C₁-C₆-sulfanilo, sulfonilamino, alquil C₁-C₆-sulfonilamino o carbamato;

35 R² se selecciona del grupo constituido por H, halógeno, acilo, amino, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alquil C₁-C₆-carboxilo, alquil C₁-C₆-acilo, alquil C₁-C₆-alcoxicarbonilo, alquil C₁-C₆-aminocarbonilo, alquil C₁-C₆-aciloxilo, alquil C₁-C₆-acilamino, alquil C₁-C₆-ureido, alquil C₁-C₆-carbamato, alquil C₁-C₆-amino, alquil C₁-C₆-alcoxilo, alquil C₁-C₆-sulfanilo, alquil C₁-C₆-sulfinito, alquil C₁-C₆-sulfonilo, alquil C₁-C₆-sulfonilaminoarilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₈ o heterocicloalquilo, alquil C₁-C₆-arilo, alquil C₁-C₆-heteroarilo, alquenil C₂-C₆-arilo o -heteroarilo, alquinil C₂-C₆-arilo o -heteroarilo, carboxilo, ciano, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₆, nitro, acilamino, ureido, sulfonilamino, sulfanilo o sulfonilo;

G es un alcoxilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alquil C₁-C₆-arilo o un resto sulfonilo;

45 R³ se selecciona del grupo constituido por H o alquilo C₁-C₆; con la condición de que se excluyen los siguientes 4 compuestos:



ES 2 328 146 T3

2. El derivado de imino-azolinon-vinil-benceno condensado según la reivindicación 1, en el que A se selecciona del grupo constituido por 2H-(benzo-1,3-dioxolanilo), 2H,3H-benzo-1,4-dioxanilo, 2,3-dihidrobencofuranilo, antraquinonilo, 2,2-difluorobenzo-1,3-dioxolenilo, 1,3-dihidrobencofuranilo, benzofuranilo, 4-metil-2H-benzo-1,4-oxazin-3-onilo, piridinilo, pirazinilo, 4-metil-2H,3H-benzo-1,4-oxazinilo.

5 3. El derivado de imino-azolinon-vinil-benceno condensado según la reivindicación 2, en el que A es un dioxolenilo o un resto piridinilo.

10 4. El derivado de imino-azolinon-vinil-benceno condensado según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R¹ y/o R² son H.

5. El derivado de imino-azolinon-vinil-benceno condensado según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que G es un alcoxilo C₁-C₆ o un resto sulfonilo.

15 6. El derivado de imino-azolinon-vinil-benceno condensado según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que G es un resto alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alquil C₁-C₆-arilo.

20 7. El derivado de imino-azolinon-vinil-benceno condensado según las reivindicaciones 1 a 5, en el que G es un resto sulfonilo de fórmula -SO₂-R⁴, mediante lo cual R⁴ se selecciona del grupo constituido por H, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alquil C₁-C₆-carboxilo, alquil C₁-C₆-acilo, alquil C₁-C₆-alcoxicarbonilo, alquil C₁-C₆-aminocarbonilo, alquil C₁-C₆-aciloxilo, alquil C₁-C₆-acilamino, alquil C₁-C₆-ureido, alquil C₁-C₆-carbamato, alquil C₁-C₆-amino, alquil C₁-C₆-alcoxilo, alquil C₁-C₆-sulfanilo, alquil C₁-C₆-sulfínilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, alquil C₁-C₆-sulfonilaminoarilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₈ o heterocicloalquilo, alquil C₁-C₆-arilo, alquil C₁-C₆-heteroarilo, alquenil C₂-C₆-arilo o -heteroarilo, alquinil C₂-C₆-arilo o -heteroarilo, carboxilo, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₆, acilamino, sulfonilamino.

8. El derivado de imino-azolinon-vinil-benceno condensado según la reivindicación 7, en el que R⁴ es arilo, heteroarilo o alquilo C₁-C₃.

30 9. El derivado de imino-azolinon-vinil-benceno condensado según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que X es S, Y es O, R¹ y R² son H, A es un resto dioxolenilo o piridinilo.

10. El derivado de imino-azolinon-vinil-benceno condensado según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, seleccionado del grupo constituido por:

35 N-(5-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilen-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-2-cloro-bencenosulfonamida;

(5-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilen-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-amida del ácido etanosulfónico;

40 N-(5-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilen-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-3-cloro-bencenosulfonamida;

(5-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilen-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-amida del ácido 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico;

45 Éster metílico del ácido 3-(5-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilen-4-oxo-tiazolidin-2-ilidensulfamoil)-tiofen-2-carboxílico;

(5-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilen-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-amida del ácido 6-cloro-piridin-3-sulfónico;

50 (5-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilen-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-amida del ácido quinolin-8-sulfónico;

N-(5-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilen-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-metanosulfonamida;

55 N-[5-(2,2-Difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilen)-4-oxo-tiazolidin-2-iliden]-bencenosulfonamida;

N-[5-(2,2-Difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilen)-4-oxo-tiazolidin-2-iliden]-4-metil-bencenosulfonamida;

N-[5-(2,2-Difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilen)-4-oxo-tiazolidin-2-iliden]-metanosulfonamida;

60 (5-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilen-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-amida del ácido bifenil-2-sulfónico;

(5-Benzo[1,3] dioxol-5-ilmetilen-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-amida del ácido piridin-3-sulfónico;

65 Éster metílico del ácido 3-(4-oxo-5-quinolin-6-ilmetilen-tiazolidin-2-ilidensulfamoil)-tiofen-2-carboxílico;

ES 2 328 146 T3

2-Cloro-N-(4-oxo-5-quinolin-6-ilmetilen-tiazolidin-2-iliden)-bencenosulfonamida;

Ácido 3-(5-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilen-4-oxo-tiazolidin-2-ilidensulfamoil)-tiofen-2-carboxílico;

5 2-(O-Metil-oxima) de 5-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilen-tiazolidin-2,4-diona;

5-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilen-2-bencilimino-tiazolidin-4-ona;

10 2-Bencilimino-5-quinolin-6-ilmetilen-tiazolidin-4-ona;

2-Propilimino-5-quinolin-6-ilmetilen-tiazolidin-4-ona;

5-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilen-2-propilimino-tiazolidin-4-ona;

15 5-(4-dimetilamino-quinazolin-6-ilmetilen)-2-metilamino-tiazol-4-ona.

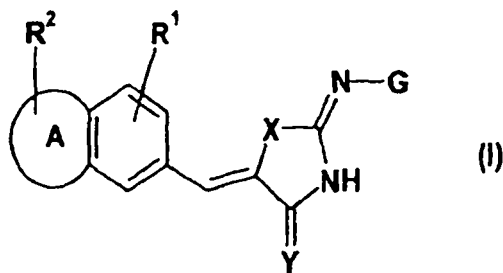
11. Un derivado de imino-azolinon-vinil-benceno condensado según la fórmula (I)

20

25

30

35



40 en la que

A es un grupo heterocíclico de 5-8 miembros o un grupo carbocíclico que puede condensarse con un arilo, un heteroarilo, un cicloalquilo o un heterocicloalquilo;

45 X es S, O o -NR³;

Y es S u O;

50 R¹ se selecciona del grupo constituido por H, CN, carboxilo, acilo, alcoxilo C₁-C₆, halógeno, hidroxilo, aciloxilo, alquil C₁-C₆-carboxilo, alquil C₁-C₆-aciloxilo, alquil C₁-C₆-alcoxilo, alcoxycarbonilo, alquil C₁-C₆-alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquil C₁-C₆-aminocarbonilo, acilamino, alquil C-acilamino, ureido, alquil C₁-C₆-ureido, amino, alquil C₁-C₆-amino, amonio, sulfoniloxilo, alquil C₁-C₆-sulfoniloxilo, sulfonilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfinilo, sulfanilo, alquil C₁-C₆-sulfanilo, sulfonilamino, alquil C₁-C₆-sulfonilamino o carbamato;

55 R² se selecciona del grupo constituido por H, halógeno, acilo, amino, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alquil C₁-C₆-carboxilo, alquil C₁-C₆-acilo, alquil C₁-C₆-alcoxycarbonilo, alquil C₁-C₆-aminocarbonilo, alquil C₁-C₆-aciloxilo, alquil C₁-C₆-acilamino, alquil C₁-C₆-ureido, alquil C₁-C₆-carbamato, alquil C₁-C₆-amino, alquil C₁-C₆-alcoxilo, alquil C₁-C₆-sulfanilo, alquil C₁-C₆-sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, alquil C₁-C₆-sulfonilaminoarilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₈ o heterocicloalquilo, alquil C₁-C₆-arilo, alquil C₁-C₆-heteroarilo, alquenil C₂-C₆-arilo o -heteroarilo, alquinil C₂-C₆-arilo o -heteroarilo, carboxilo, ciano, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₆, nitro, acilamino, ureido, sulfonilamino, sulfanilo o sulfonilo;

G es un alcoxilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alquil C₁-C₆-arilo o un resto sulfonilo;

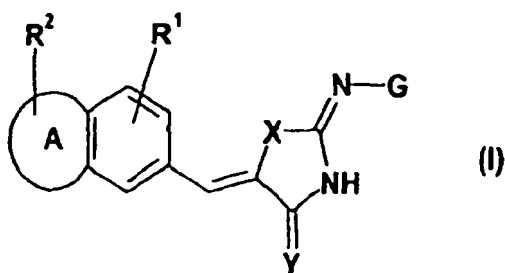
65 R³ se selecciona del grupo constituido por H o alquilo C₁-C₆; para su uso como medicamento.

12. Uso de un derivado de imino-azolinon-vinil-benceno condensado según la fórmula (I)

5

10

15



20 en la que

A es un grupo heterocíclico de 5-8 miembros o un grupo carbocíclico que puede condensarse con un arilo, un heteroarilo, un cicloalquilo o un heterocicloalquilo;

25 X es S, O o -NR³;

Y es S u O;

30 R¹ se selecciona del grupo constituido por H, CN, carboxilo, acilo, alcoxilo C₁-C₆, halógeno, hidroxilo, aciloxilo, alquil C₁-C₆-carboxilo, alquil C₁-C₆-aciloxilo, alquil C₁-C₆-alcoxilo, alcoxicarbonilo, alquil C₁-C₆-alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquil C₁-C₆-aminocarbonilo, acilamino, alquil C₁-C₆-acilamino, ureido, alquil C₁-C₆-ureido, amino, alquil C₁-C₆-amino, amonio, sulfonyloxilo, alquil C₁-C₆-sulfonyloxilo, sulfonilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfinilo, sulfanilo, alquil C₁-C₆-sulfanilo, sulfonilamino, alquil C₁-C₆-sulfonilamino o carbamato;

35 R² se selecciona del grupo constituido por H, halógeno, acilo, amino, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, alquil C₁-C₆-carboxilo, alquil C₁-C₆-acilo, alquil C₁-C₆-alcoxicarbonilo, alquil C₁-C₆-aminocarbonilo, alquil C₁-C₆-aciloxilo, alquil C₁-C₆-acilamino, alquil C₁-C₆-ureido, alquil C₁-C₆-carbamato, alquil C₁-C₆-amino, alquil C₁-C₆-alcoxilo, alquil C₁-C₆-sulfanilo, alquil C₁-C₆-sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, alquil C₁-C₆-sulfonilaminoarilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₈ o heterocicloalquilo, alquil C₁-C₆-arilo, alquil C₁-C₆-heteroarilo, alqueno C₂-C₆-arilo o -heteroarilo, alquino C₂-C₆-arilo o -heteroarilo, carboxilo, ciano, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₆, nitro, acilamino, ureido, sulfonilamino, sulfanilo o sulfonilo;

G es un alcoxilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, alquil C₁-C₆-arilo o un grupo sulfonilo;

45 R³ se selecciona del grupo constituido por H o alquilo C₁-C₆; para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos autoinmunitarios y/o enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades renales, agregación plaquetaria, cáncer, trasplante, rechazo de injertos o lesiones pulmonares.

50 13. Uso según la reivindicación 12, en el que G es un alcoxilo C₁-C₆ o un resto sulfonilo.

14. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 13, en el que el derivado de imino-azolinon-vinil-benceno condensado se selecciona del grupo constituido por:

55 N-(5-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilen-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-2-cloro-bencenosulfonamida;

(5-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilen-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-amida del ácido etanosulfónico;

N-(5-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilen-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-3-cloro-bencenosulfonamida;

60

(5-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilen-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-amida del ácido 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico;

65

Éster metílico del ácido 3-(5-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilen-4-oxo-tiazolidin-2-ilidensulfamoil)-tiofen-2-carboxílico;

(5-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilen-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-amida del ácido 6-cloro-piridin-3-sulfónico;

ES 2 328 146 T3

(5-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilen-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-amida del ácido quinolin-8-sulfónico;

N-(5-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilen-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-bencenosulfonamida;

5 N-(5-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilen-4-oxotiazolidin-2-iliden)-4-metil-bencenosulfonamida;

N-(5-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilen-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-metanosulfonamida;

N-[5-(2,2-Difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilen)-4-oxo-tiazolidin-2-iliden]-bencenosulfonamida;

10 N-[5-(2,2-Difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilen)-4-oxo-tiazolidin-2-iliden]-4-metil-bencenosulfonamida;

N-[5-(2,2-Difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilen)-4-oxo-tiazolidin-2-iliden]-metanosulfonamida;

15 (5-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilen-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-amida del ácido bifenil-2-sulfónico;

(5-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilen-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-amida del ácido piridin-3-sulfónico;

20 Éster metílico del ácido 3-(4-oxo-5-quinolin-6-ilmetilen-tiazolidin-2-ilidensulfamoil)-tiofen-2-carboxílico;

2-Cloro-N-(4-oxo-5-quinolin-6-ilmetilen-tiazolidin-2-iliden)-bencenosulfonamida;

Ácido 3-(5-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilen-4-oxo-tiazolidin-2-ilidensulfamoil)-tiofen-2-carboxílico;

25 2-(O-Metil-oxima) de 5-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilen-tiazolidin-2,4-diona;

5-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilen-2-bencilimino-tiazolidin-4-ona;

30 2-Bencilimino-5-quinolin-6-ilmetilen-tiazolidin-4-ona;

2-Propilimino-5-quinolin-6-ilmetilen-tiazolidin-4-ona;

5-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilen-2-propilimino-tiazolidin-4-ona;

35 5-(4-Dimetilamino-quinazolin-6-ilmetilen)-2-metilamino-tiazol-4-ona.

40 15. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, en el que dichas enfermedades se seleccionan del grupo que incluye esclerosis múltiple, psoriasis, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria del intestino, inflamación pulmonar, trombosis o infección/inflamación cerebral tal como meningitis o encefalitis.

45 16. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, en el que dichas enfermedades se seleccionan del grupo que incluye enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, traumatismo en el SNC, accidente cerebrovascular o estados isquémicos.

50 17. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, en el que dichas enfermedades se seleccionan del grupo que incluye aterosclerosis, hipertrofia cardíaca, disfunción de los miocitos cardíacos, tensión arterial elevada o vasoconstricción.

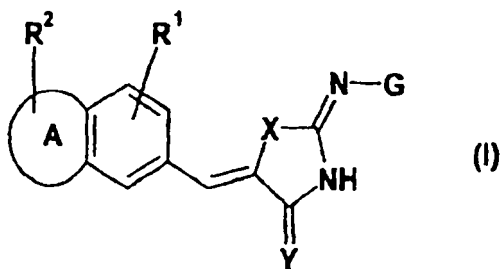
55 18. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, en el que dichas enfermedades se seleccionan del grupo que incluye enfermedad pulmonar obstructiva crónica, choque anafiláctico, fibrosis, psoriasis, enfermedades alérgicas, asma, accidente cerebrovascular o estados isquémicos, isquemia-reperfusión, agregación/activación de plaquetas, atrofia/hipertrofia del músculo esquelético, reclutamiento de leucocitos en tejido canceroso, angiogénesis, invasión/metástasis, en particular melanoma, sarcoma de Karposi, septicemia, rechazo de injertos, glomerulosclerosis, glomerulonefritis, fibrosis renal progresiva, lesiones endoteliales y epiteliales en el pulmón o en general inflamación de las vías pulmonares.

60 19. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 18, para la modulación, en particular para la inhibición, de la actividad PI3 quinasa.

20. Uso según la reivindicación 19, en el que dicha PI3 quinasa es una PI3 quinasa γ .

65 21. Una composición farmacéutica que contiene al menos un derivado de tiazolidinon-vinil-benceno condensado según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable del mismo.

22. Un procedimiento de preparación de derivados de 2-imino-azolinon-vinil-benceno condensado de fórmula (I)



15 en la que

A es un grupo heterocíclico de 5-8 miembros o un grupo carbocíclico que puede condensarse con un arilo, un heteroarilo, un cicloalquilo o un heterocicloalquilo;

20 X es S, O o -NR³;

Y es S u O;

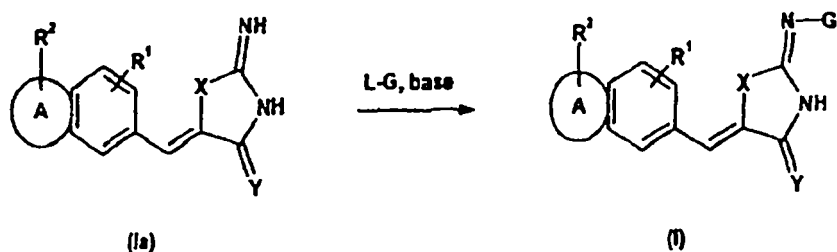
25 R¹ se selecciona del grupo constituido por H, CN, carboxilo, acilo, alcoxilo C₁-C₆, halógeno, hidroxilo, aciloxilo, alquil C₁-C₆-carboxilo, alquil C₁-C₆-aciloxilo, alquil C₁-C₆-alcoxilo, alcoxicarbonilo, alquil C₁-C₆-alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquil C₁-C₆-aminocarbonilo, acilamino, alquil C₁-C₆-acilamino, ureido, alquil C₁-C₆-ureido, amino, alquil C₁-C₆-amino, amonio, sulfoniloxilo, alquil C₁-C₆-sulfoniloxilo, sulfonilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfinilo, sulfanilo, alquil C₁-C₆-sulfanilo, sulfonilamino, alquil C₁-C₆-sulfonilamino o carbamato;

30 R² se selecciona del grupo constituido por H, halógeno, acilo, amino, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alquil C₁-C₆-carboxilo, alquil C₁-C₆-acilo, alquil C₁-C₆-alcoxicarbonilo, alquil C₁-C₆-aminocarbonilo, alquil C₁-C₆-aciloxilo, alquil C₁-C₆-acilamino, alquil C₁-C₆-ureido, alquil C₁-C₆-carbamato, alquil C₁-C₆-amino, alquil C₁-C₆-alcoxilo, alquil C₁-C₆-sulfanilo, alquil C₁-C₆-sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, alquil C₁-C₆-sulfonilaminoarilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₈ o heterocicloalquilo, alquil C₁-C₆-arilo, alquil C₁-C₆-heteroarilo, alquenil C₂-C₆-arilo o -heteroarilo, alquinil C₂-C₆-arilo o -heteroarilo, carboxilo, ciano, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₆, nitro, acilamino, ureido, sulfonilamino, sulfanilo o sulfonilo;

40 G es un alcoxilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alquil C₁-C₆-arilo o un resto sulfonilo;

R³ se selecciona del grupo que comprende o está constituido por H o alquilo C₁-C₆;

comprendiendo el procedimiento la siguiente etapa:



55 en la que A, R¹, R², G, X e Y son tal como se definieron anteriormente y L es un grupo saliente.

60

65