



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 315 566**

51 Int. Cl.:
C07D 277/20 (2006.01)
C07D 417/06 (2006.01)
A61P 7/00 (2006.01)
A61P 7/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03796448 .3**
96 Fecha de presentación : **18.11.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1567112**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **31.08.2005**

54 Título: **Tiazolidin-4-onas para inhibir proteínas hYAK3.**

30 Prioridad: **22.11.2002 US 428384 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.04.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.04.2009

73 Titular/es: **SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION**
One Franklin Plaza, P.O. Box 7929
Philadelphia, Pennsylvania 19101, US

72 Inventor/es: **Hasegawa, Masaichi;**
Tang, Jun y
Sato, Hideyuki

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 315 566 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

Tiazolidin-4-onas para inhibir proteínas hYAK3.

5 **Campo de la invención**

Esta invención se refiere a compuestos identificados recientemente para inhibir las proteínas hYAK3 y a métodos para tratar enfermedades relacionadas con el desequilibrio o actividad inapropiadas de las proteínas hYAK3.

10 **Antecedentes de la invención**

Un número de factores de crecimiento y hormonas polipeptídicas median sus efectos celulares mediante una ruta de transducción de señales. La transducción de señales desde los receptores de la superficie celular para estos ligandos hasta efectores intracelulares implica, frecuentemente, la fosforilación o desfosforilación de sustratos proteicos específicos mediante proteínas serina/treonina quinasas reguladoras (PSTK) y fosfatasas. La fosforilación de serina/treonina es un mediador principal de la transducción de la señal en organismos multicelulares. La unión a receptor, la unión a membrana y PSTK intracelulares regulan la proliferación celular, la diferenciación celular y los procesos de señalización en diversos tipos de células.

20 La actividad aberrante de la proteína serina/treonina quinasa se ha visto implicada o se sospecha que lo está en diversas patologías como por ejemplo artritis reumatoide, psoriasis, shock séptico, pérdida ósea, diversos cánceres y enfermedades proliferativas. Según esto, las serina/treonina quinasas y las rutas de transducción de señal de las que son parte son dianas potenciales para el diseño de fármacos.

25 Un subconjunto de PSTK están implicados en la regulación de la ciclación celular. Son las quinasas dependientes de ciclinas o CDK (Peter y Herskowitz, Cell 1994: 79, 181-184). Las CDK se activan uniéndose a proteínas reguladoras denominadas ciclinas y pasillos de control de la célula mediante puntos de verificación del ciclo específicos de la célula. Por ejemplo, CDK2 formando un complejo con la ciclina E permite a las células progresar a través de la transición de fase de G1 a S. Los complejos de CDK y ciclinas están sujetos a inhibición por proteínas de bajo peso molecular como por ejemplo p16 (Serrano *et al.*, Nature 1993: 366, 704) que se une a e inhibe CDK4. Las deleciones o mutaciones en p16 se han visto implicadas en diversos tumores (Kamb *et al.*, Science 1994: 264, 436-440). Por lo tanto, el estado proliferativo de las células y las enfermedades relacionadas con este estado dependen de la actividad de CKD y sus moléculas reguladoras asociadas. En enfermedades como por ejemplo cáncer en las que se desea inhibir la proliferación, los compuestos que inhiben CDK pueden ser agentes terapéuticos útiles. A la inversa, los activadores de CDK pueden ser útiles cuando se necesite potenciar la proliferación, como por ejemplo en el tratamiento de la inmunodeficiencia.

40 YAK1, una PSTK con homologías en la secuencia con respecto a CDK, se identificó originalmente en levaduras como un mediador de la detención del ciclo celular provocado por la inactivación de la proteína quinasa PKA dependiente de AMPc (Garret *et al.*, Mol Cell Biol. 1991: 11-6045-4052). La actividad de la quinasa YAK1 es baja en la ciclación de levaduras pero aumenta en gran medida cuando las células se detienen antes de la transición S-G2. El aumento de la expresión de YAK1 provoca la detención del crecimiento en células de levadura con déficit de PKA. Por lo tanto, YAK1 puede actuar como supresor del ciclo celular en levaduras.

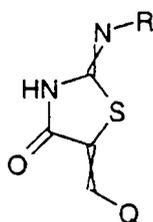
45 Nuestra patente de los Estados Unidos n° 6.323.318 describe dos nuevos homólogos humanos de levadura YAK1 denominados Hyak3-2, siendo una proteína mayor que la otra en 20 aminoácidos. Las proteínas hYAK3-2 (denominadas como REDK-L y REDK-S en *Blood*, 1 de mayo de 2000, Vol 95, n° 9, pag 2838) se localizan, fundamentalmente, en el núcleo. Las proteínas hYAK-2 (en lo sucesivo se denominarán, simplemente, hYAK3 o proteínas hYAK3) están presentes en tejidos hematopoyéticos como por ejemplo médula ósea e hígado fetal, pero el ARN se expresa a niveles significativos sólo en los células que responden (EPO) eritroides o eritropoyetinas. Las dos formas de ADNc de REDK parecen productos de corte y empalme alternativos. Los oligonucleótidos REDK antisentido promueven la formación de colonias eritroides mediante células de médula ósea humana, sin afectar los números de unidades formadoras de colonias (CFU)-GM, CFU-G o CFU-GEMM. Se aumentaron los números máximos de CFU-E y la formación rápida de la unidad eritroide, y CFU-E presentó un aumentó de sensibilidad a concentración de EPO por debajo de la óptima. Los datos indican que REDK actúa como freno para retardar la eritropoyesis. Por lo tanto, se espera que los inhibidores de las proteínas YAK3 estimulen la proliferación de las células en las que se expresan. Más particularmente, los inhibidores de las proteínas hYAK3 son útiles para tratar o prevenir enfermedades de los sistemas eritroide y hematopoyético mediadas por el desequilibrio o la actividad inapropiada de las proteínas hYAK3 incluyendo, aunque no se limita a, anemias debidas a insuficiencia renal o enfermedad crónica, como por ejemplo autoinmuni-
60 dad, VIH o cáncer y anemias inducidas por fármacos, síndrome mielodisplásico, anemia aplásico y mielosupresión y citopenia.

Las 4-tiazolidonas de la Fórmula 1 tal como se describe en la presente invención ya han sido descritas en Chemical Abstracts, vol. 68, n° 19, 1968, abstract n° 87228f, pero para el tratamiento de *S. aureus*.

65

Compendio de la invención

En un primer aspecto, la presente invención se refiere a un medicamento como el definido en la reivindicación 1 para inhibir hYAK3 en un mamífero, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, o una sal o solvato del mismo

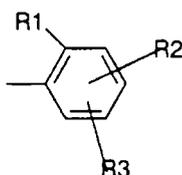


I

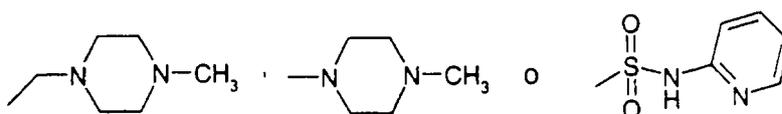
en la que

R es cicloalquilo C₃₋₆ o naftilo; o

R es

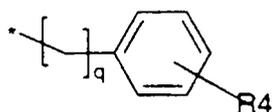


en la que R¹ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -NO₂; -S(=O)-alquilo C₁₋₆, -OH, -CF₃, -CN, -CO₂H, -OCF₃ o -CO₂-alquilo C₁₋₆, y R² y R³ son, independientemente, hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -C-alquilo C₁₋₆, -NO₂, -OCH₂(C=O)OH, -OCH₂CH₂OCH₃, -SO₂NH₂, -CH₂SO₂CH₃, -NH(C=NH)CH₃; o R² y R³ pueden ser, independientemente, un radical de fórmula



o;

R es



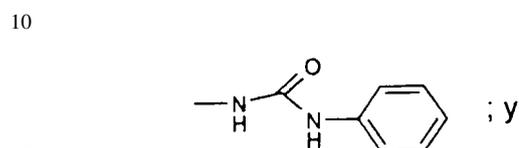
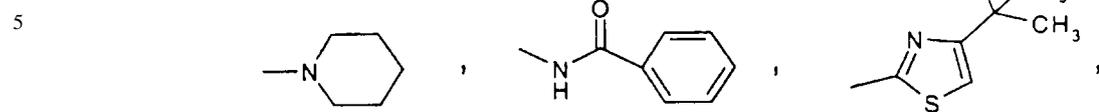
en la que q es uno o dos; R⁴ es hidrógeno, halógeno o -SO₂NH₂; o

R es -(CH₂)_n-NR^kR^l en la que n es 2 o 3, y R^k y R^l son, independientemente, alquilo C₁₋₆; o NR^kR^l juntos forman

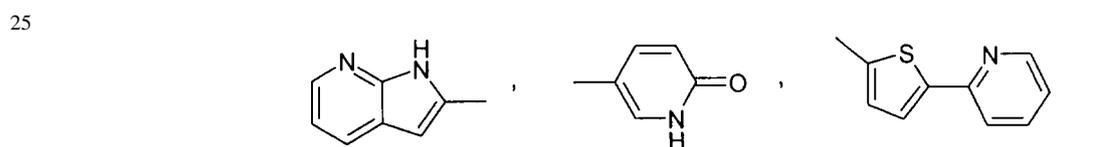
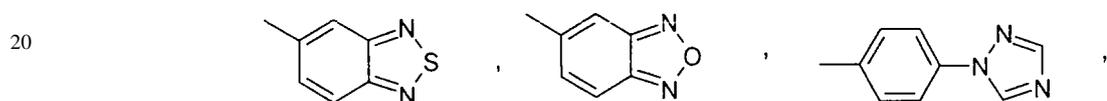


ES 2 315 566 T3

R es



Q es

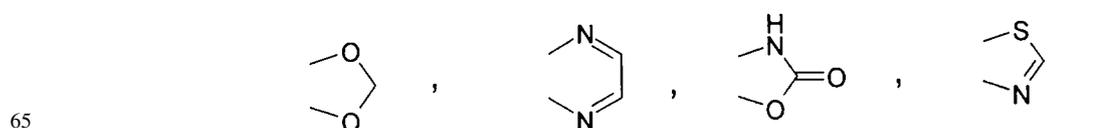
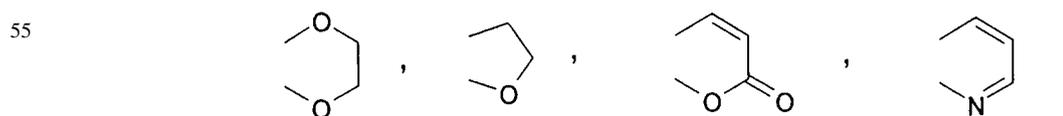


35 en la que R⁵ es hidrógeno, fenilo, sustituido opcionalmente con hasta tres alquilo C₁₋₆ o halógeno, o alquilo C₁₋₆;

Q es



50 en la que Y es CH; y A y B juntos son partes de

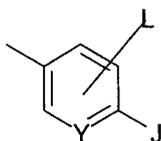


ES 2 315 566 T3



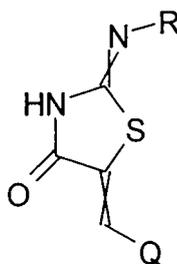
con tal que la posición orto con respecto a Y es N o O; o

10 Q es



20 en la que Y es N o CH; J es hidrógeno, NH₂, OH o -O alquilo C₁₋₆; y L es hidrógeno, NH₂, halógeno, -NO₂, o -O alquilo C₁₋₆.

25 En un segundo aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula II, o una sal o solvato del mismo

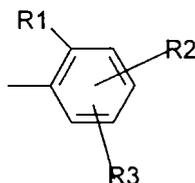


35 II

40 en la que

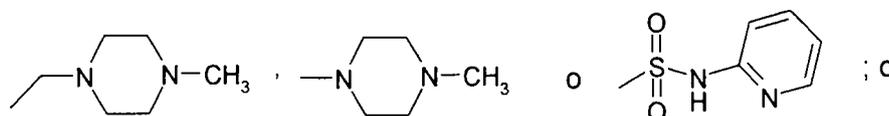
R es cicloalquilo C₃₋₆ o naftilo; o

45 R es



55 en la que R¹ es hidrógeno, halógeno, -alquilo C₁₋₆, -S alquilo C₁₋₆, -O alquilo C₁₋₆, -NO₂, -S(=O)-alquilo C₁₋₆, -OH, -CF₃, -CN, -CO₂H, -OCF₃, o -CO₂ alquilo C₁₋₆; y

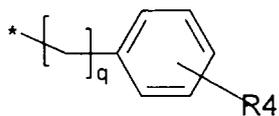
60 R² y R³ son, independientemente, hidrógeno, halógeno, -alquilo C₁₋₆, -S alquilo C₁₋₆, -O alquilo C₁₋₆, -NO₂, -S(=O)-alquilo C₁₋₆, -OH, -CF₃, -CN, -CO₂H, -CO₂ alquilo C₁₋₆, -CONH₂, -NH₂, -OCH₂(C=O)OH, -OCH₂CH₂OCH₃, -SO₂NH₂, -CH₂SO₂CH₃, -NH(C=NH)CH₃; o R² y R³ pueden ser, independientemente, un radical de fórmula



ES 2 315 566 T3

R es

5

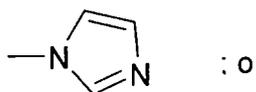


10

en la que q es uno o dos; R⁴ es hidrógeno, halógeno o -SO₂NH₂; o

R es -(CH₂)_n-NR^kR^l en la que n es 2 o 3, y R^k y R^l son, independientemente, -alquilo C₁₋₆; o -NR^kR^l juntos forman

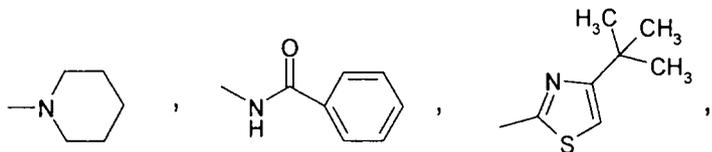
15



20

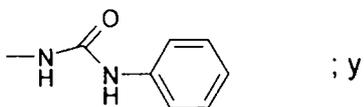
R es

25



30

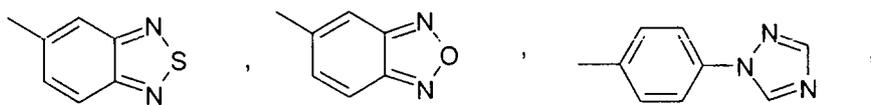
35



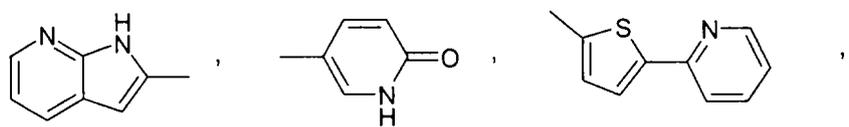
40

Q es

45

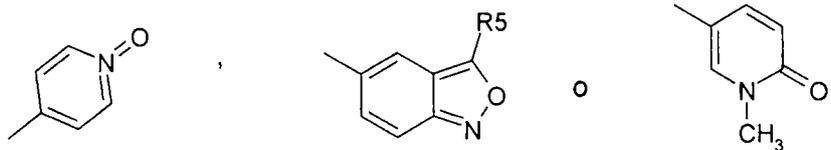


50



55

60



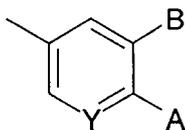
65

en la que R⁵ es hidrógeno, fenilo sustituido opcionalmente con hasta tres alquilo C₁₋₆ o halógeno, o alquilo C₁₋₆; o

ES 2 315 566 T3

Q es

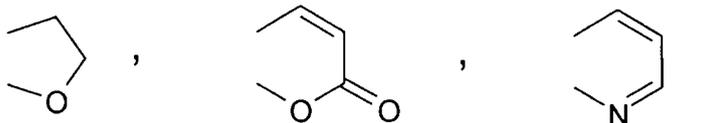
5



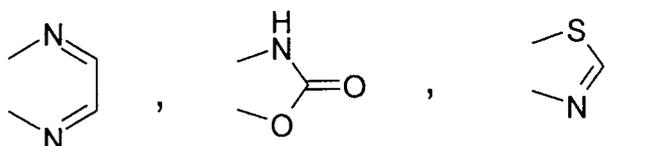
10

En la que Y es CH; y A y B juntos son parte de

15

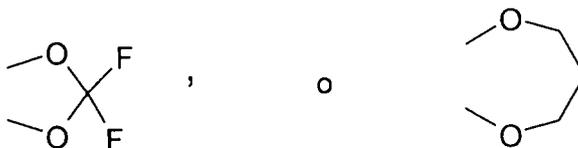


20



25

30



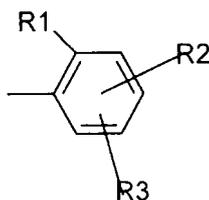
35 con tal que la posición orto con respecto a Y sea N o O.

En una realización, en un compuesto de fórmula I o II

40 R es cicloalquilo C₃₋₆ o naftilo; o

R es

45

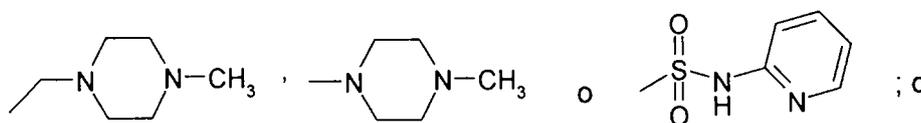


50

55 en la que R¹ es hidrógeno, halógeno, -alquilo C₁₋₆, -S alquilo C₁₋₆, -O alquilo C₁₋₆, -NO₂, -S(=O)-alquilo C₁₋₆, -OH, -CF₃, -CN, -CO₂H, -OCF₃, o -CO₂ alquilo C₁₋₆; y

R² y R³ son, independientemente, hidrógeno, halógeno, -alquilo C₁₋₆, -S alquilo C₁₋₆, -O alquilo C₁₋₆, -NO₂, -S(=O)-alquilo C₁₋₆, -OH, -CF₃, -CN, -CO₂H, -CO₂ alquilo C₁₋₆, -CONH₂, -NH₂, -OCH₂(C=O)OH, -OCH₂CH₂OCH₃, -SO₂NH₂, -CH₂SO₂CH₃, -NH(C=NH)CH₃; o R² y R³ pueden ser, independientemente, un radical de fórmula

60

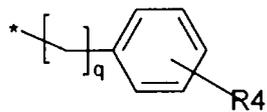


65

ES 2 315 566 T3

R es

5

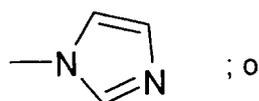


10

en la que q es uno o dos; R⁴ es hidrógeno, halógeno, o -SO₂NH₂; o

R es -(CH₂)_n-NR^kR^l en la que n es 2 o 3, y R^k y R^l son, independientemente, -alquilo C₁₋₆; o -NR^kR^l juntos forman

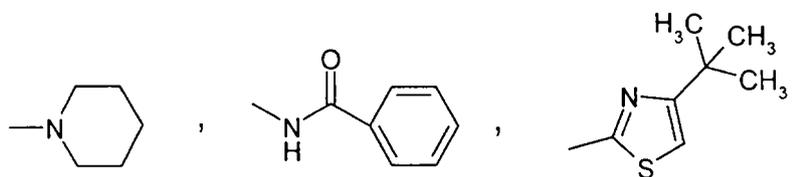
15



20

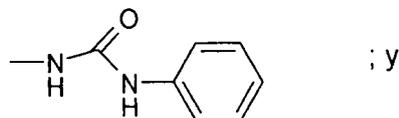
R es

25



30

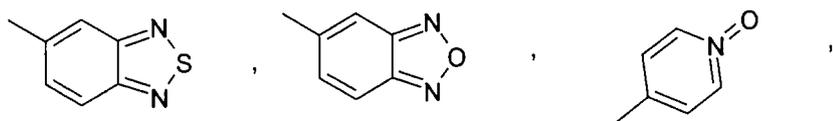
35



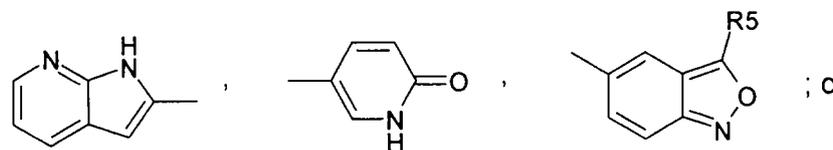
40

Q es

45

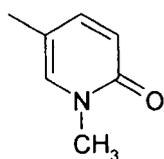


50



55

60



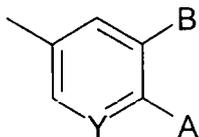
65

en la que R⁵ es hidrógeno, fenilo sustituido opcionalmente con hasta tres alquilo C₁₋₆ o halógeno o alquilo C₁₋₆; o

ES 2 315 566 T3

Q es

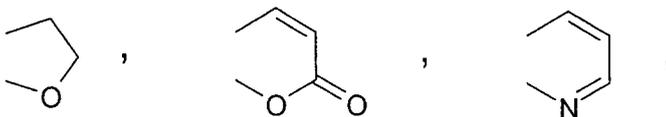
5



10

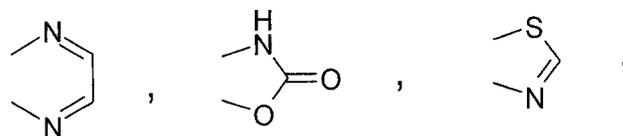
en la que Y es CH; y A y B juntos son parte de

15



20

25



30

35

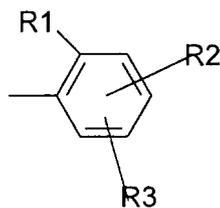


con tal que la posición Y con respecto a A y B es N o O.

40

En otra realización, los radicales R de los compuestos de fórmula I y II son

45



50

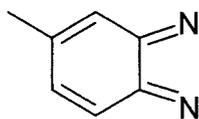
en la que R¹ es halógeno, -alquilo C₁₋₆, -S alquilo C₁₋₆, -O alquilo C₁₋₆, -NO₂, -S(=O)-alquilo C₁₋₆, -OH, -CF₃, -CN, -CO₂H, o -CO₂ alquilo C₁₋₆; y

55

R² y R³ son, independientemente, hidrógeno, halógeno, -alquilo C₁₋₆, -S alquilo C₁₋₆, -O alquilo C₁₋₆, -NO₂, -S(=O)-alquilo C₁₋₆, -OH, -CF₃, -CN, -CO₂H, -CO₂ alquilo C₁₋₆, -NH₂, o -NH(C=NH)CH₃; y

Q es

60



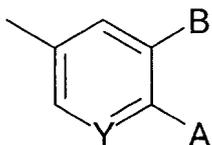
65

o

ES 2 315 566 T3

Q es

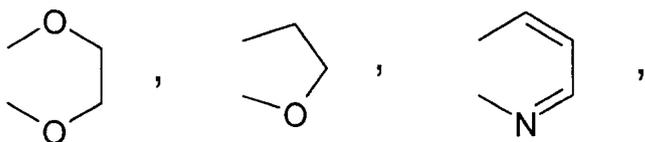
5



10

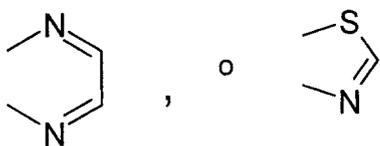
en la que Y es CH; y A y B juntos son parte de

15



20

25

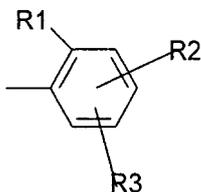


con tal que la posición orto con respecto a Y sea N o O.

30

Aún en otra realización, en la fórmula I o II, R es

35



40

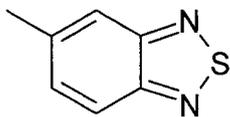
en la que R¹ es halógeno, -alquilo C₁₋₆, -S alquilo C₁₋₆, -O alquilo C₁₋₆, -NO₂, -S(=O)-alquilo C₁₋₆, -OH, -CF₃, -CN, -CO₂H, o -CO₂ alquilo C₁₋₆; y

45

R² y R³ son, independientemente, hidrógeno, halógeno, -alquilo C₁₋₆, -S alquilo C₁₋₆, -O alquilo C₁₋₆, -NO₂, -S(=O)-alquilo C₁₋₆, -OH, -CF₃, -CN, -CO₂H, -CO₂ alquilo C₁₋₆, -NH₂, o -NH(C=NH)CH₃; y

Q es

50

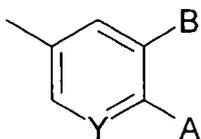


55

o

Q es

60

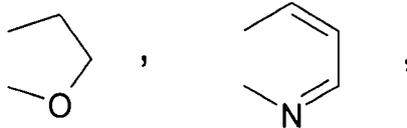


65

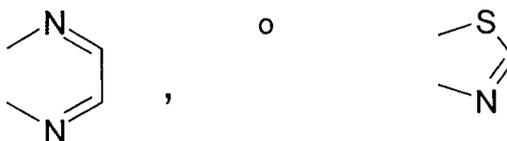
ES 2 315 566 T3

En la que Y es CH; y A y B juntos son parte de

5



10



15

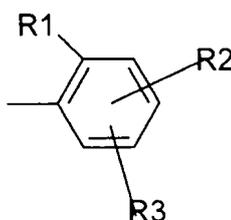
con tal que la posición orto con respecto a Y sea N o O.

20

Aún en otra realización, en un compuestos de fórmula I o II,

R es

25



30

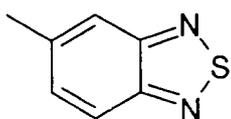
35 en la que R¹ es halógeno, -alquilo C₁₋₆, -S alquilo C₁₋₆, -O alquilo C₁₋₆, -NO₂, -S(=O)-alquilo C₁₋₆, -OH, -CF₃, -CN, -CO₂H, o -CO₂ alquilo C₁₋₆; y

R² y R³ son, independientemente, hidrógeno, halógeno, -alquilo C₁₋₆, -S alquilo C₁₋₆, -O alquilo C₁₋₆, -NO₂, -S(=O)-alquilo C₁₋₆, -OH, -CF₃, -CN, -CO₂H, -CO₂ alquilo C₁₋₆, -NH₂, o -NH(C=NH)CH₃; y

40

Q es

45

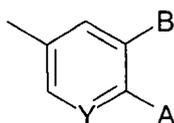


o

50

Q es

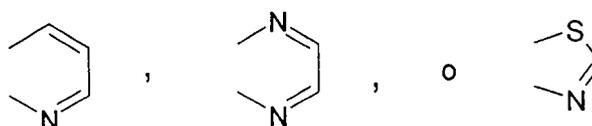
55



60

en la que Y es CH; y A y B juntos son parte de

65



con tal que la posición orto con respecto a Y sea N.

ES 2 315 566 T3

En una tercera realización de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o II, o una sal o solvato del mismo y uno o más vehículos, diluyentes y excipientes farmacéuticamente aceptables.

5 En un cuarto aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula I o II, o una sal o solvato del mismo en la preparación de un medicamento para usar en el tratamiento o prevención de un trastorno de los sistemas eritroide y hematopoyético mediado por el desequilibrio o actividad inapropiada de las proteínas hYAK3 seleccionados de anemias debidas a insuficiencia renal o enfermedad crónica, como por ejemplo autoinmunidad, VIH o cáncer y anemias inducidas por fármacos, síndrome mielodisplásico, anemia aplásica y mielosupresión y citopenia.

10 En un quinto aspecto, la presente invención se refiere a un medicamento para tratar o prevenir enfermedades de los sistemas eritroide y hematopoyético, provocadas por el desequilibrio o la actividad inapropiada de hYAK3 seleccionadas de anemias debidas a insuficiencia renal o enfermedad crónica, como por ejemplo autoinmunidad, VIH, o cáncer, y anemias inducidas por fármacos, síndrome mielodisplásico, anemia aplásica y mielosupresión y citopenia; que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o II o una sal o solvato del mismo y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

15 En un sexto aspecto, la presente invención se refiere a un medicamento para el tratamiento o prevención de anemias debidas a insuficiencia renal o enfermedad crónica, como por ejemplo autoinmunidad, VIH, o cáncer, y anemias inducidas por fármacos, síndrome mielodisplásico, anemia aplásica y mielosupresión y citopenia; que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o II, o una sal o solvato del mismo y uno o más vehículos, diluyentes y excipientes farmacéuticamente aceptables.

Descripción detallada

25 Tal y como se usa en la presente memoria descriptiva, el término “cantidad eficaz” significa la cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que causa la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que está siendo visto, por ejemplo, por un investigador o un médico. Además, el término “cantidad terapéuticamente eficaz” significa una cantidad que, si se compara con el sujeto correspondiente que no ha recibido dicha cantidad, da como resultado una mejora del tratamiento, curación, prevención o mejora de una enfermedad, trastorno o efecto secundario, o una disminución o trastorno. El término incluye también en su alcance cantidades eficaces para potenciar la función fisiológica normal.

30 Según se usa en la presente memoria descriptiva, el término “alquilo” se refiere a una cadena de hidrocarburos lineal o ramificada. Además, según se usa en la presente memoria descriptiva, el término “alquilo C₁₋₆” se refiere a un grupo alquilo tal y como se ha definido anteriormente que contiene, al menos, 1 y, como mucho, 6 átomos de carbono. Ejemplos de grupos “alquilo C₁₋₆” de cadena lineal o ramificada útiles en la presente invención incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, n-pentilo, n-hexilo y similares.

35 Según se usa en la presente memoria descriptiva, el término “halógeno” se refiere a flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) o yodo (I).

40 Según se usa en la presente memoria descriptiva, el término “cicloalquilo C₃₋₆” se refiere a un anillo de hidrocarburo cíclico no aromático que tiene de tres a seis átomos de carbono. Los grupos “cicloalquilo C₃₋₆” ejemplares incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

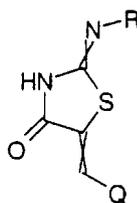
45 Según se usa en la presente memoria descriptiva, el término “opcionalmente” significa que el/los suceso/s descrito/s posteriormente puede/n ocurrir o no e incluye, tanto los sucesos que tienen lugar como los que no.

50 Según se usa en la presente memoria descriptiva, el doble enlace cruzado indicado por el símbolo "" denota estereoquímica Z y/o E alrededor del doble enlace. En otras palabras, un compuesto de fórmula I o II puede tener estereoquímica Z o E alrededor del doble enlace, o un compuesto de fórmula I o II puede estar también como mezcla de estereoquímica Z y E alrededor del doble enlace. Sin embargo, en las fórmulas I y II, los compuestos preferido tienen estereoquímica Z alrededor del doble enlace al que está unido el radical Q.

55 Los compuestos de fórmula I y II pueden existir, de manera natural, en una forma tautomérica o como mezcla de formas tautoméricas. Por ejemplo, para simplificar, los compuestos de fórmula I y II se expresan en una forma tautomérica, normalmente como forma exo, es decir

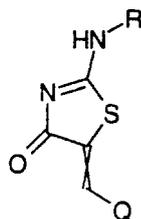
60

65



10 Forma exo

15 Sin embargo, una persona experta en la técnica puede entender fácilmente que, los compuestos de las fórmulas I y II pueden existir también como forma endo.



25 Forma endo

30 La presente invención contempla todas las formas tautoméricas posibles.

35 Según se usa en la presente memoria descriptiva, el término “solvato” se refiere a un complejo de estequiometría variable formado por un soluto (en esta invención, un compuesto de fórmula I o II o una sal o derivado fisiológicamente funcional del mismo) y un disolvente. Dichos disolventes, para los propósitos de la invención no interfieren con la actividad biológica del soluto. Ejemplos de disolventes adecuados incluyen, aunque no se limitan a, agua, metanol, etanol y ácido acético. Preferiblemente, el disolvente usado es un disolvente farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de disolventes farmacéuticamente aceptables incluyen, sin limitación, agua, etanol y ácido acético. Más preferiblemente, el disolvente usado es agua.

40 Según se usa en la presente memoria descriptiva, el término “sustituido” se refiere a una sustitución con el sustituyente o sustituyentes en cuestión, permitiéndose múltiples grados de sustitución a menos que se indique otra cosa.

45 Ciertos compuestos descritos en la presente memoria descriptiva pueden contener uno o más átomos quirales, o pueden ser capaces, de otra manera, de existir como dos enantiómeros o dos o más diastereoisómeros. Según esto, los compuestos de esta invención incluyen mezclas de enantiómeros/diastereoisómeros así como mezclas enantiómeros/diastereoisómeros purificadas o enantiómicamente/diastereoisómicamente enriquecidas. También se incluyen en el alcance de la invención los isómeros individuales de los compuestos representados por la fórmula I o II anterior, así como las mezclas total o parcialmente equilibradas de los mismos. La presente invención cubre también los isómeros individuales de los compuestos representados por las fórmulas anteriores como mezclas con isómeros de los mismos en los que se invierten uno o más centros quirales. También, según se ha establecido anteriormente, se entiende que todos los tautómeros y mezclas de tautómeros se incluyen en el alcance de los compuestos de la de fórmula I o II.

55 Típicamente, las sales de la presente invención son sales farmacéuticamente aceptables. Las sales que se engloban en el término “sales farmacéuticamente aceptables” se refieren a sales inocuas de los compuestos de esta invención. Las sales de los compuestos de la presente invención pueden comprender sales de adición de ácido provenientes de un nitrógeno en un sustituyente en el compuesto de fórmula I o II. Las sales representativas incluyen las siguientes sales: acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, edetato cálcico, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicililarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, maleato monopotásico, mucato, napsilato, nitrato, N-metilglucamina, oxalato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, potasio, silicilato, sodio, estearato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, trietilyoduro, trimetilamonio y valerato. Otras sales, que no son farmacéuticamente aceptables, pueden ser útiles en la preparación de los compuestos de esta invención y éstas forman otro aspecto de la invención.

65 Mientras sea posible que, para usar en terapia, se puedan administrar cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto de fórmula I o II, así como las sales o solvatos del mismo, como producto químico sin purificar, es posible

ES 2 315 566 T3

presentar el ingrediente activo como una composición farmacéutica. Según esto, la invención proporciona también composiciones farmacéuticas (denominadas también como formulaciones farmacéuticas), que incluyen cantidades terapéuticamente eficaces de los compuestos de fórmula I o II y las sales o solvatos de los mismos, y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. Los compuestos de fórmula I o II y las sales o solvatos de los mismos son tal y como se han descrito anteriormente. El/los vehículo/s, diluyente/s o excipiente/s deben ser aceptables en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no ser perjudiciales para el receptor de los mismos. Según otro aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento de preparación de una formulación farmacéutica que incluye mezclar un compuesto de fórmula I o II, o las sales o solvatos de los mismos, con uno o más vehículos, disolventes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Las formulaciones farmacéuticas se pueden presentar en forma de dosis unitarias que contienen una cantidad predeterminada del ingrediente activo por dosis unitaria. Dicha unidad puede contener, por ejemplo, de 0,5 mg a 1 g, preferiblemente de 1 mg a 700 mg, más preferiblemente de 5 mg a 100 mg de un compuesto de fórmula I o II, dependiendo de la afección a tratar, la vía de administración y la edad, peso y estado del paciente, o las formulaciones farmacéuticas se pueden presentar en forma de dosis unitarias que contienen una cantidad predeterminada de ingrediente activo por dosis unitaria. Las formulaciones de dosificación unitaria preferidas son las que contienen una dosis o subdosis diaria, como se ha dicho anteriormente en la presente memoria descriptiva, o una fracción apropiada de la misma, de un ingrediente activo. Además, dichas formulaciones farmacéuticas se pueden preparar por cualquiera de los procedimientos conocidos en la técnica farmacéutica.

Las composiciones farmacéuticas se pueden adaptar para administración por cualquier vía apropiada, por ejemplo, por vía oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual o transdérmica). Dichas formulaciones se pueden preparar por cualquier procedimiento conocido en la técnica farmacéutica, por ejemplo, por asociación del ingrediente activo con el/los vehículo/s o excipiente/s.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración oral se pueden presentar como unidades discretas como por ejemplo cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; disoluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas o cremas batidas comestibles o emulsiones líquidas de aceite en agua o de agua en aceite.

Por ejemplo, para administración oral en forma de comprimido o cápsula, el componente activo del fármaco se puede combinar con un vehículo oral, inerte e inocuo, farmacéuticamente aceptable, como por ejemplo etanol, glicerol, agua y similares. Los polvos se preparan triturando el compuesto hasta un tamaño suficientemente fino y se mezcla con un vehículo farmacéutico triturado de la misma manera, como por ejemplo un carbohidrato comestible, como por ejemplo almidón o manitol. Puede estar presente un agente aromatizante, conservante, dispersante y colorante.

Las cápsulas se fabrican preparando una mezcla en polvo, tal y como se ha descrito anteriormente, y llenando con ella cápsulas de gelatina. Se pueden añadir emolientes y lubricantes como por ejemplo sílice coloidal, talco, estearato magnésico, estearato cálcico o polietilenglicol sólido, a la mezcla en polvo antes de la operación de llenado. Se puede añadir también un agente desintegrante o solubilizantes, como por ejemplo agar-agar, carbonato cálcico o carbonato sódico, para mejorar la disponibilidad del medicamento cuando se ingiere la cápsula.

Además, cuando se desee o sea necesario, se pueden incorporar a la mezcla agentes aglutinantes, lubricantes, disgregantes y colorantes. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales como por ejemplo glucosa o beta lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas como por ejemplo goma arábiga, tragacanto o alginato sódico, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato sódico, estearato sódico, estearato magnésico, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantano y similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla en polvo, granulando o formando discos, añadiendo un lubricante y disgregante y presionando para formar comprimidos. Se preparó una mezcla en polvo mezclando el compuesto, triturado adecuadamente, con un diluyente o base según se ha descrito anteriormente y, opcionalmente, con un aglutinante como por ejemplo carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, una disolución retardante como por ejemplo parafina, una acelerador de aceleración como por ejemplo una sal cuaternaria y/o un agente de absorción como por ejemplo bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo se puede granular humedeciendo con un aglutinante como por ejemplo jarabe, pasta de almidón, mucílago acacia o disoluciones de materiales celulósicos o poliméricos y haciéndola pasar por una criba. Como alternativa a la granulación, la mezcla en polvo se puede introducir en la máquina de fabricar comprimidos y el resultado son discos rotos en gránulos. Los gránulos se pueden lubricar para evitar que se peguen a los moldes de formación de comprimidos añadiendo ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral. La mezcla lubricada se comprime después en forma de comprimidos. Los compuestos de la presente invención se pueden combinar también con un vehículo inerte de libre fluencia y comprimir en forma de comprimidos directamente sin pasar por las etapas de granulación de discos. Se puede proporcionar un revestimiento protector transparente u opaco que consiste en un revestimiento de sellado de goma laca, un revestimiento de azúcar o un material polimérico y un revestimiento de pulido de cera. Se pueden añadir colorantes a estos revestimientos para distinguir unidades de dosificación distintas.

Se pueden preparar fluidos orales como por ejemplo disoluciones, jarabes y elixires en forma de dosificación unitaria de manera que una cantidad dada contenga una cantidad predeterminada del compuesto. Los jarabes se pueden preparar disolviendo el compuesto en una disolución acuosa aromatizada adecuada, mientras que los elixires se preparan usando un vehículo alcohólico inocuo. Las suspensiones se pueden formular dispersando el compuesto en

ES 2 315 566 T3

un vehículo inocuo. Se pueden añadir también solubilizantes y emulgentes como por ejemplo alcoholes isotearlicos etoxilados y éter de polioxietilensorbitol, conservantes, aditivos de aroma como por ejemplo aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales y similares.

5 Cuando sea apropiado, las formulaciones de las unidades de dosificación para administración oral se pueden microencapsular. La formulación se puede preparar también para prolongar o sostener la liberación, por ejemplo revistiendo o embebiendo polímeros con un material particulado, cera o similar.

10 Los compuestos de fórmula I o II y las sales o solvatos de los mismos se pueden administrar también en forma de sistemas de administración de liposomas, como por ejemplo pequeñas vesículas unilamelares, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas se pueden formar a partir de diversos fosfolípidos, como por ejemplo colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

15 Los compuestos de fórmula I o II, y las sales o solvatos de los mismos se pueden administrar también usando anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los que se acoplan las moléculas del compuesto. Los compuestos se pueden acoplar también con polímeros solubles como vehículos de fármaco diana. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilaspirtamidafenol o polietilenoóxido-polilisina sustituida con residuos palmitoilo. Además, los compuestos se pueden acoplar a una clase de polímeros biodegradables útiles para lograr una liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, caprolactona polepsilon, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

20 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración transdérmica se pueden presentar como parches discretos que se pretende que permanezcan en contacto íntimo con la epidermis del receptor durante un periodo de tiempo prolongado. Por ejemplo, el ingrediente activo se puede administrar desde el parche por iontoforesis según se describe de manera general en *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318 (1986).

25 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración tópica se pueden formular como ungüentos, cremas, suspensiones, lociones, polvos, disoluciones, pastas, geles, pulverizadores, aerosoles o aceites.

30 Para tratamiento del ojo u otros tejidos externos, por ejemplo, la boca y la piel, las formulaciones se aplican, preferiblemente, como ungüento o crema tópica. Cuando se formulan como ungüento, el ingrediente activo se puede utilizar como una base de ungüento parafínica o miscible en agua. Alternativamente, el ingrediente activo se puede formular en una crema con una base de crema de aceite en agua o de agua en aceite.

35 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administraciones tópicas en el ojo incluyen, gotas para los ojos en las que el ingrediente activo se disuelve o suspende en un vehículo adecuado, especialmente un disolvente acuoso.

40 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración tópica en la boca incluyen píldoras, pastillas y enjuagues bucales.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración rectal se pueden presentar como supositorios o como enemas.

45 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración nasal en las que el vehículo es un sólido incluyen un polvo grueso que tiene un tamaño de partícula en el intervalo de, por ejemplo, 20 a 500 micras que se administra de la manera en que se toma el rapé, es decir, por inhalación rápida a través de las fosas nasales desde un envase en el que está el polvo que se mantiene cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas en las que el vehículo es un líquido, para administración como pulverizador nasal o como gotas nasales, incluyen disoluciones acuosas u oleosas del ingrediente activo.

50 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración por inhalación incluyen polvos o nieblas de partículas finas, que se pueden generar mediante diversos tipos de aerosoles, nebulizadores o insufladores presurizados de dosis medida.

55 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración vaginal se pueden presentar como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en pulverizador.

60 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral incluyen disoluciones para inyección estéril acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen isotónica la formulación con la sangre del paciente pretendido; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones se pueden presentar en envase de una sola dosis o multidosis, por ejemplo, ampollas y viales sellados y se puede almacenar en condiciones de liofilización (secado por congelación) que sólo requieren añadir el vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Las disoluciones y suspensiones para inyección extemporánea se pueden preparar a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos.

65

Debe entenderse que, además de los ingredientes mencionados particularmente anteriormente, las formulaciones pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica, teniendo en cuenta el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, las adecuadas para administración oral pueden incluir agentes aromatizantes.

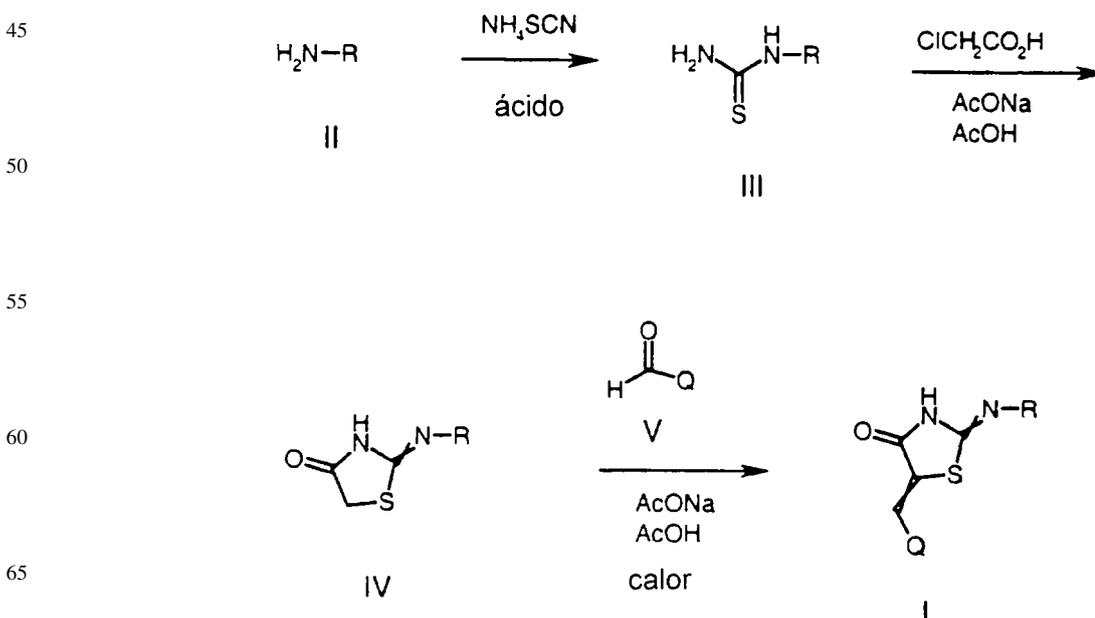
Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención dependerá de diversos factores que incluyen, por ejemplo, la edad y el peso del animal, la afección precisa que requiere tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación y la vía de administración, y, en última instancia, lo decide el médico o veterinario responsable. Sin embargo, una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I o II para el tratamiento o prevención de enfermedades de los sistemas eritroide y hematopoyético, provocadas por el desequilibrio o la actividad inapropiada de hYAK3 seleccionadas de neutropenia, citopenia, anemias, incluyendo anemias debidas a insuficiencia renal o a enfermedad crónica, como por ejemplo autoinmunidad o cáncer y anemias inducidas por fármacos; policitemia y mielosupresión, están generalmente en el intervalo de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) por día y más habitualmente, en el intervalo de 1 a 10 mg/kg de peso corporal por día. Por lo tanto, para un mamífero adulto de 70 kg, la cantidad actual por día está, normalmente, entre 70 y 700 mg y esta cantidad puede darse en una sola por día o, más habitualmente, en diversas subdosis (como por ejemplo dos, tres, cuatro, cinco o seis) por día, de manera que la dosis diaria total es la misma. Se puede determinar una cantidad eficaz de una sal o solvato del mismo, como proporción de la cantidad eficaz del compuesto de fórmula I o II *per sé*. Se prevé que dosificación similares serían apropiadas para el tratamiento de otras afecciones a las que se ha hecho referencia anteriormente.

20 Procedimiento de preparación

Los compuestos de fórmula general I se pueden preparar por procedimientos conocidos en la técnica de la síntesis orgánica como se expone en parte de los siguientes esquemas de síntesis. En todos los esquemas descritos a continuación, se entiende que los grupos protectores para grupos sensibles o reactivos se utilizan cuando sea necesario según los principios generales de la química. Los grupos protectores se manipulan según procedimientos estándar de síntesis orgánica (T.W. Green y P.G.M. Wuts (1991) *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons). Estos grupos se eliminan en una etapa conveniente de la síntesis del compuesto usando procedimientos que son fácilmente manifiestos para los expertos en la técnica. La selección de los procedimientos así como las condiciones de reacción y su orden de ejecución debe ser consistente con la preparación de compuestos de fórmula I. Los expertos en la técnica reconocerán si existe un estereocentro en los compuestos de fórmula I. Según esto. La presente invención incluye ambos estereoisómeros posibles e incluye no solo compuestos racémicos sino también los enantiómeros individuales. Cuando se desea un compuesto como un solo enantiómero, se puede obtener por síntesis estereoespecífica o por resolución del producto final o de cualquier intermedio conveniente. La resolución del producto final, un intermedio o un material de partida se puede llevar a cabo por cualquier procedimiento conocido en la técnica. Véase, por ejemplo, *Stereochemistry of Organic Compounds* de E.L. Eliel, S.H. Wilen y L.N. Mander (Wiley-Interscience, 1994).

Más particularmente, los compuestos de fórmula I se pueden preparar mediante los procedimientos del Esquema A o del Esquema B o mediante una variante de los mismos. Cualquier experto en la técnica puede adaptar el proceso, fácilmente, a A o B, de manera que la estequiometría de los reactivos, la temperatura, los disolventes, etc. optimicen el rendimiento de los productos deseados.

Esquema A



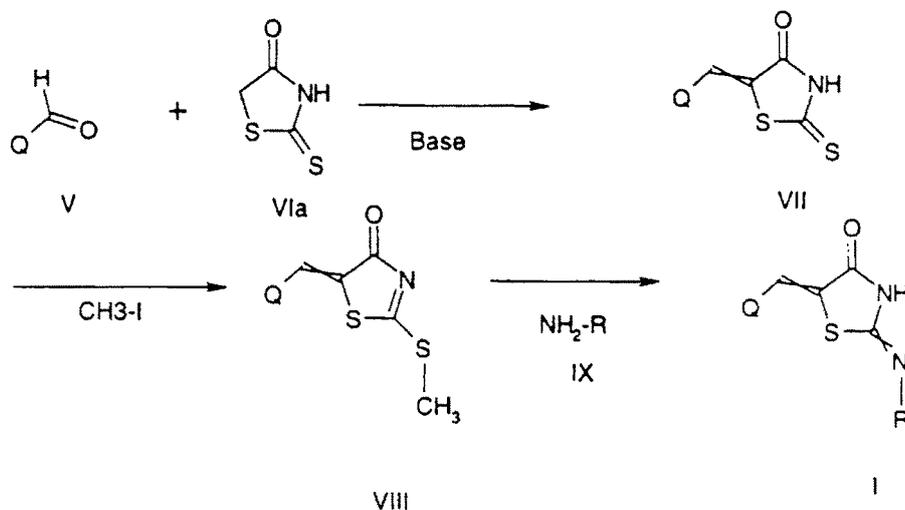
ES 2 315 566 T3

Brevemente, en el Esquema A, se calentó a reflujo una mezcla del derivado de anilina de fórmula II (1 equivalente) y NH_4SCN (aproximadamente 1,3 equivalentes) en un ácido (típicamente, HCl 4N), a aproximadamente 110°C durante 6 horas. Después de enfriar, la mezcla se trató con H_2O ; mediante dicho procedimiento se suele formar un sólido, después se desecó *a vacío* dando un compuesto de fórmula III.

Se calentó a reflujo una mezcla del compuesto de fórmula III, $\text{ClCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ (1 equivalente) y AcONa (1 equivalente) a aproximadamente 110°C durante aproximadamente 4 horas. La mezcla se vertió en agua, formándose, típicamente un sólido, que se aísla por filtración. El sólido se lavó con un disolvente como por ejemplo MeOH dando un compuesto de fórmula IV.

Se calentó a reflujo un compuesto de fórmula IV, un aldehído de fórmula V (1 equivalente), AcONa (3 equivalentes) a aproximadamente 110°C durante 10 a 48 horas. Después de enfriar, se añadió una pequeña parte de agua hasta que se formó el sólido. El sólido se filtró y se lavó con un disolvente como por ejemplo MeOH , seguido de desecación *a vacío* dando un producto diana de fórmula I.

Esquema B



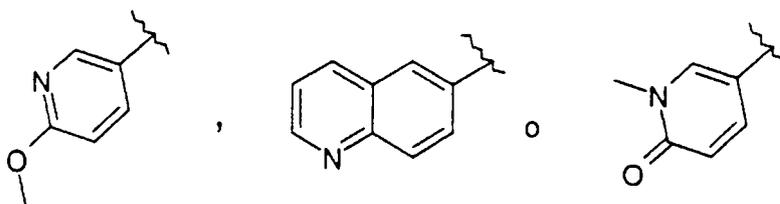
Brevemente, en el Esquema B, se calentó una mezcla de un aldehído de fórmula V (1 equivalente), Rodanina (1 equivalente), acetato sódico (aproximadamente 3 equivalentes) y ácido acético, a aproximadamente 110°C durante aproximadamente 48 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente dando un producto de fórmula VII.

Después, a una suspensión de VII (1 equivalente), a temperatura ambiente, en un disolvente adecuado, como por ejemplo etanol, se añadió base de Hunig (aproximadamente 2 equivalentes) seguido de yodometano (aproximadamente 5 equivalentes). La agitación de la suspensión resultante a temperatura ambiente durante 3,5 horas dio un compuesto de fórmula VIII.

A una mezcla de VIII (1 equivalente) y MS4A en polvo se añadió una amina de fórmula IX (1-2 equivalentes) y etanol (deshidratado). La mezcla se calentó por microondas (Smith Synthesizer-Personal Chemistry) a aproximadamente 110°C durante aproximadamente 1200 segundos. Habitualmente, el producto deseado de fórmula I se puede obtener un rendimiento de aproximadamente el 20-90% después de la purificación.

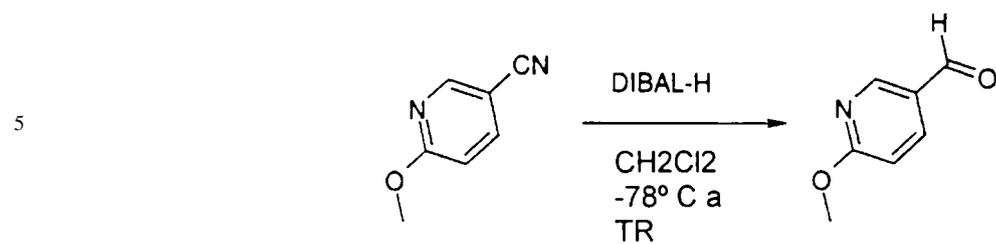
En los Esquemas A y B, los significados de R y Q son tal y como se han definido en la fórmula I.

Todos los materiales de partida son conocidos, están disponibles en el mercado o se pueden preparar fácilmente por procedimientos rutinarios. Por ejemplo, un aldehído de fórmula V en el que el radical Q es de fórmula

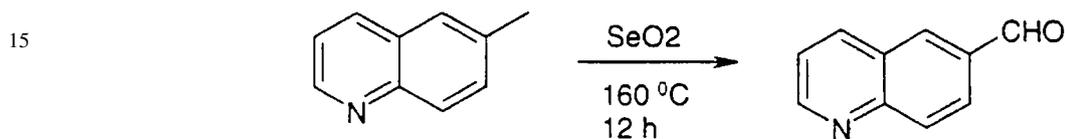


se puede preparar fácilmente mediante las siguientes etapas convencionales de reacción.

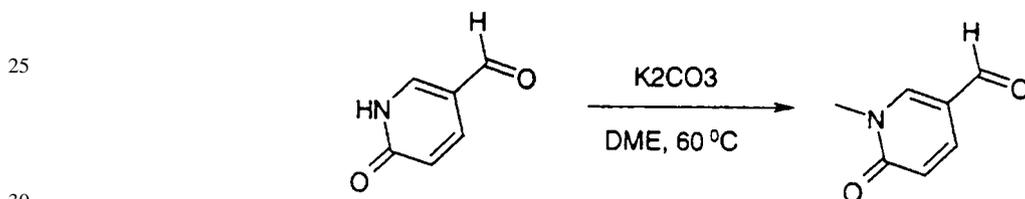
ES 2 315 566 T3



Véase Eur. J. Org. Chem., 1999, 2609-2621.



Véase J. Med. Chem., 2000, 43, 3878-3894.



Véase, J. Am. Chem. Soc., 1999, 121-6722-4723.

35 En otras realizaciones, se pueden sintetizar también compuestos adicionales de la invención, preparándose un compuesto de fórmula I, en primer lugar, mediante un procedimiento del Esquema A o B (o una variante de los mismos) y los radicales Q y R en los compuestos de fórmula I preparados de esta manera se transforman aún más, mediante técnicas rutinarias de reacción orgánica, en grupos Q y R diferentes. Para dichas alternativas, véanse los Esquemas C, D y E.

40

Realizaciones específicas - Ejemplos

45 Según se usa en la presente memoria descriptiva, los símbolos y convenios usados en estos procedimientos, esquemas y ejemplos son consistentes con los utilizados en la bibliografía científica contemporánea, por ejemplo, Journal of the American Chemical Society o Journal of Biological Chemistry. Se usan, en general, abreviaturas comunes de dos o tres letras para designar residuos de aminoácidos, que se asume que están en la configuración L a menos que se indique otra cosa. A menos que se indique otra cosa, todos los materiales de partida se obtuvieron de suministradores comerciales y se usaron sin mayor purificación. Específicamente, se pueden usar las siguientes abreviaturas en los ejemplos y en toda la memoria descriptiva:

50

g (gramos);

L (litros);

55 μ L (microlitros);

M (molar);

60 i.v. (intravenoso);

MHz (megahertzio);

mmol (milimoles);

65 min (minutos);

pf (punto de fusión);

ES 2 315 566 T3

- Rt (tiempo de retención);
MeOH (metanol);
5 TEA (trietilamina);
TFAA (anhídrido trifluoroacético);
DMSO (dimetilsulfóxido);
10 DME (1,2-dimetoxietano);
DCE (dicloroetano);
15 DMPU (N',N'-dimetilpropilenurea);
IBCF (cloroformiato de isobutilo);
HOSu (N-hidroxisuccinimida);
20 mCPBA (ácido meta-cloroperbenzoico);
BOC (*tert*-butiloxicarbonilo);
25 DCC (diciclohexilcarbodiimida);
Ac (acetilo);
TMSE (2-(trimetilsilil)etilo);
30 TIPS (triisopropilsililo);
mg (miligramos);
35 mL (mililitros);
psi (libras por pulgada cuadrada; $1 \text{ psi} = 6,895 \cdot 10^3 \text{ N/m}^2$)
mM (milimolar);
40 Hz (Hertzios);
mol (moles);
45 ta (temperatura ambiente);
h (horas);
TLC (cromatografía en capa fina);
50 FI (fase inversa);
i-PrOH (isopropanol);
55 TFA (ácido trifluoroacético);
THF (tetrahidrofurano);
AcOEt (acetato de etilo);
60 DCM (diclorometano);
DMF (N,N-dimetilformamida);
65 CDI (1,1-carbonildiimidazol);
HOAc (ácido acético);

ES 2 315 566 T3

HOBt (1-hidroxibenzotriazol);

EDC (clorhidrato de etilcarbodiimida);

5 FMOC (9-fluorenilmetoxicarbonilo);

CBZ (benciloxicarbonilo);

atm (atmósfera);

10 TMS (trimetilsililo);

TBS (*t*-butildimetilsililo);

15 DMAP (4-dimetilaminopiridina);

BSA (albúmina de suero bovino);

ATP (adenosina trifosfato);

20 HRP (peroxidasa de rábano rústicano);

DMEM (medio de Eagle modificado por Dulbecco);

25 HPLC (cromatografía líquida de alta resolución);

BOP (cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfónico);

TBAF (fluoruro de tetra-*n*-butilamonio);

30 HBTU (hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N'-tetrametiluronio)

HEPES (ácido 4-(2-hidroxiethyl)-1-piperazinaetanosulfónico);

35 DPPA (azida de difenilfosforilo);

fHNO₃ (HNO₃ pirógeno); y

EDTA (ácido etilendiaminotetraacético).

40 Todas las referencias a éter son a dietiléter; salmuera se refiere a una disolución acuosa saturada de NaCl. A menos que se indique otra cosa, todas las temperaturas se expresan en °C (grados centígrados). Todas las reacciones se llevan a cabo en una atmósfera inerte a temperatura ambiente a menos que se indique otra cosa.

45 Los espectros RMN ¹H se registraron en un Varian VXR-300, una unidad Varian 300, una unidad Varian 400, un Bruker AVANCE-400 o un General Electric QE-300. Los cambios químicos se expresan en partes por millón (ppm, unidades δ). Las constantes de acoplamiento están en unidades de hertzios (Hz). Los patrones de desintegración describen multiplicidades aparentes y se denominan como s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuatriplete), quint (quintuplete), m (multiplete), br (ancho).

50 Los espectros de masas de baja resolución (EM) se registraron en un espectrómetro JOEL JMS-AX505HA, JOEL SX-102 o SCIEX-APIiii; CL-EM se registró en un aparato de micromasa 2MD y Waters 2690; la EM de alta resolución se obtuvo usando un espectrómetro JOEL SX-102A. Todos los espectros de masa se tomaron mediante procedimientos de ionización por electropulverización (ESI), ionización química (IQ), impacto de electrones (IE) o por bombardeo con átomos rápidos (FAB). Los espectros infrarrojos (IR) se obtuvieron en un espectrómetro Nicolet 510 FT-IR usando una celda de NaCl de 1 mm. La mayoría de las reacciones se controlaron por cromatografía en capa fina en placas de gel de sílice E. Merck de 0,25 mm (60F-254), se visualizaron con luz UV, ácido fosfomolibdico etanólico al 5% o disolución de p-anisaldehído. La cromatografía ultrarrápida en columna se llevó a cabo en gel de sílice (malla 230-400, Merck).

60 Para facilitar la ilustración, se ha dibujado la regioquímica alrededor de los dobles enlaces en las fórmulas químicas en los Ejemplos, como si fueran fijos, para facilitar la representación; sin embargo, un experto en la técnica entenderá fácilmente que los compuestos adoptan, de manera natural, una estructura más estable termodinámicamente alrededor del doble enlace C=N (imina) si existe una forma exo. Otros compuestos pueden existir también en forma endo. Como se ha indicado anteriormente, la invención contempla ambas formas endo y exo, así como ambos regioisómeros alrededor del enlace de la imina exo. Además, se pretende que ambos isómeros E y Z se engloben alrededor del doble enlace C=C.

ES 2 315 566 T3

Ejemplo 1

2-(2-cloro-5-fluorofenilimino)-5-(2,3-dihidro-benzofuran-5-ilmetileno)-tiazolidin-4-ona

5

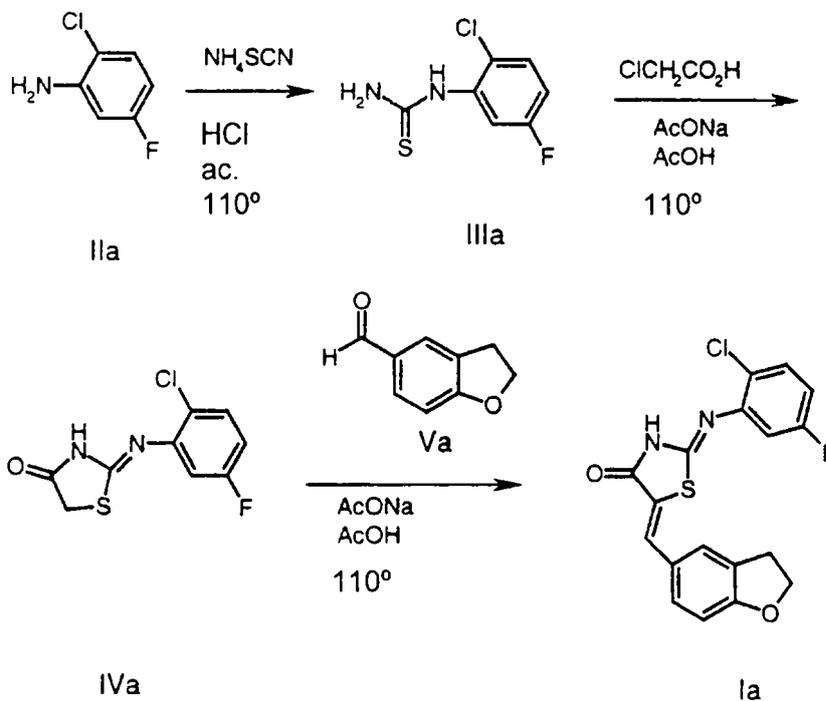
10

15

20

25

30



35

40

Se calentó a reflujo una mezcla de 2-cloro-5-fluoroanilina IIa (2,0 g, 13,7 mmol) y 1,7 g de NH_4SCN en HCl 4N (20 ml) a 110°C durante 6 horas. Después de enfriar, se trató con H_2O para formar un sólido, seguido de desecación *a vacío* dando tiourea IIIa (870 mg, 4,3 mmol). Se calentó a reflujo una mezcla de IIIa (870 mg, 4,3 mmol), $\text{ClCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ (400 mg) y AcONa (350 mg) en AcOH (5 ml) a 110°C durante 4 horas. La mezcla se vertió en agua y el sólido formado se aisló por filtración. Se lavó con MeOH dando iminotiazolidinona IVa (456 mg, 1,9 mmol). Se calentó a reflujo una mezcla de IVa (98 mg, 0,4 mmol), aldehído Va (60 mg, 0,4 mmol), AcONa (100 mg) en AcOH (2 ml), a 110°C durante 48 horas. Después de enfriar, se añadió una pequeña parte de agua hasta que se formó el sólido. Se filtró y se lavó con MeOH , seguido de desecación *a vacío* dando un producto diana Ia (61 mg, 0,16 mmol).

45

RMN ^1H : ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3,21 (t, 2H), 4,58 (t, 2H), 6,87 (d, 1H), 7,06 (sa, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,58 (sa, 2H), 12,60 (sa, 1H); CL/EM: m/z 375 (M+1), 377 (M+3).

50

Los compuestos de los Ejemplos 2-61, 73-94 y 96 se prepararon mediante el procedimiento descrito en el Esquema A, análogo al procedimiento descrito en el Ejemplo 1.

Ejemplo 2

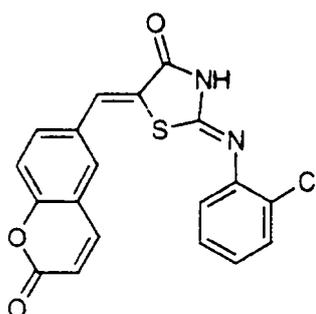
50

2-(2-cloro-fenilimino)-5-(2-oxo-2h-cromen-6-ilmetileno)-tiazolidin-4-ona

55

60

65



RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 6,52 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,71-7,74 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 12,73 (s, 1H); CL/EM: m/z 383 (M+1), 385 (M+3).

ES 2 315 566 T3

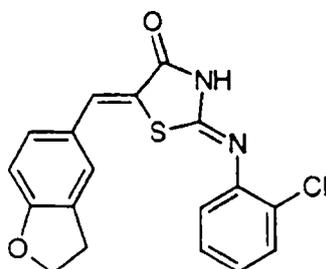
Ejemplo 3

2-(2-cloro-fenilimino)-5-(2-oxo-2H-cromen-6-ilmtilen)-tiazolidin-4-ona

5

10

15



20

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 3,19 (t, 2H), 4,58 (t, 2H), 6,87 (d, 1H), 7,1-6 (d, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 12,54 (as, 1H); CL/EM: m/z 357 (M+1), 359 (M+3).

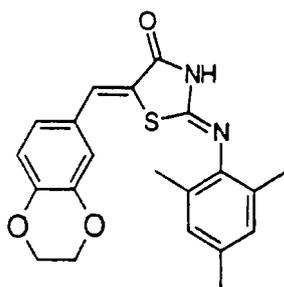
Ejemplo 4

2-(2-cloro-fenilimino)-5-(2-oxo-2H-cromen-6-ilmtilen)-tiazolidin-4-ona

30

35

40



45

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 2,06 (s, 6H), 2,25 (s, 3H), 4,24 (dd, 4H), 6,94 (m, 4H), 6,96 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 12,5 (as, 1H); CL/EM: m/z (381 (M+1))

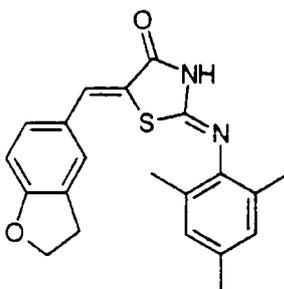
50

Ejemplo 5

5-(2,3-dihidro-benzofuran-5-ilmtilen)-2-(2,4,6-trimetil-fenilimino)-tiazolidin-4-ona

55

60



65

RMN ¹R (DMSO-d₆) δ 2,05 (s, 6H), 2,24 (s, 3H), 3,19 (t, 2H), 4,56 (t, 2H), 6,84 (d, 1H), 6,91 (m, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 12,5 (as, 1H); CL/EM: m/z 365 (M+1).

ES 2 315 566 T3

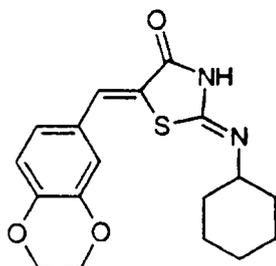
Ejemplo 6

2-ciclohexilimino-5-(2,3-dihidro-benzo[1,6]-dioxin-6-ilmetilen)-tiazolidin-4-ona

5

10

15



20

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,18 (sa, 1H), 1,31 (ma, 2H), 1,59 (da, 1H), 1,72 (sa, 2H), 1,93 (sa, 2H), 3,89 (as, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,05 (m, 2H), 7,48 (s, 1H), 9,50 (da, 1H): CL/EM: m/z 345 (M+1).

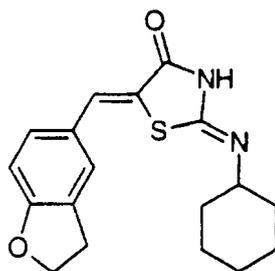
Ejemplo 7

2-ciclohexilimino-5-(2,3-dihidro-benzofuran-5-ilmetilen)-tiazolidin-4-ona

25

30

35



40

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,19 (ma, 1H), 1,29 (ma, 2H), 1,57 (da, 1H), 1,72 (sa, 2H), 1,91 (ma, 2H), 3,24 (t, 2H), 3,89 (sa, 1H), 4,60 (t, 2H), 6,91 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 9,45 (d, 1H): CL/EM: m/z 329 (M+1)

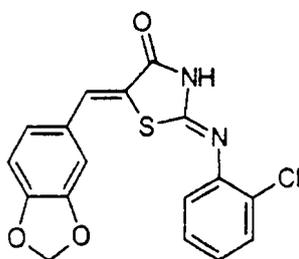
Ejemplo 8

45

5-benzol[1,3]dioxol-5-ilmetilen-2-(2-cloro-fenilimino)-tiazolidin-4-ona

50

55



60

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 6,08 (d, 2H), 7,03 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,19 (t, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 12,54 (sa, 1H): CL/EM: m/z 359 (M+1), 361 (M+3).

65

ES 2 315 566 T3

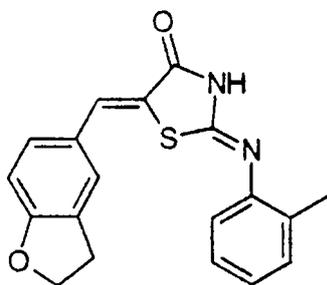
Ejemplo 9

5-(2,3-dihidro-benzofuran-5-ilmetilen)-2-o-tolilimino-tiazolidin-4-ona

5

10

15



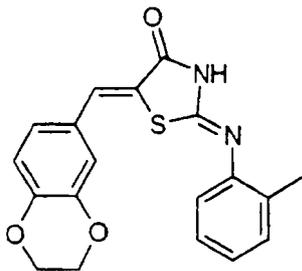
20 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 2,14 (s, 3H), 3,19 (t, 2H), 4,57 (t, 2H), 6,86 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,10 (t, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 12,24 (sa, 1H): CL/EM: m/z 337 (M+1).

Ejemplo 10

25 5-(2,3-dihidro-benzo[1,6]dioxin-6-ilmetilen)-2-o-tolilimino-tiazolidin-4-ona

30

35



40

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 2,14 (s, 3H), 4,23 (d, 2H), 4,26 (d, 2H), 6,96 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 7,11 (t, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,53 (s, 1H), 12,29 (sa, 1H): CL/EM: m/z 353 (M+1)

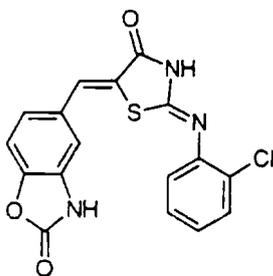
45 Ejemplo 11

5-[2-(2-cloro-fenilimino)-4-oxo-tiazolidin-5-ilidenmetil]-3H-benzooxazol-2-ona

50

55

60



65 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,14 (d, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 12,10 (sa, 1H): CL/EM: m/z 372 (M+1), 374 (M+3).

ES 2 315 566 T3

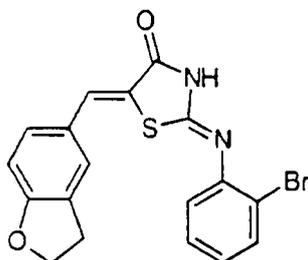
Ejemplo 12

2-(2-bromo-fenilimino)-5-(2,3-dihidro-benzofuran-5-ilmetilen)-tiazolidin-4-ona

5

10

15



RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 3,19 (t, 2H), 4,57 (t, 2H), 6,87 (d, 1H), 7,11 (m, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 12,51 (sa, 1H): CL/EM: m/z 401 (M), 403 (M+2).

20

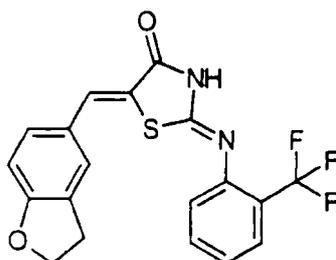
Ejemplo 13

2-(2-trifluorometil-fenilimino)-5-(2,3-dihidro-benzofuran-5-ilmetilen)-tiazolidin-4-ona

25

30

35



RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 3,19 (t, 2H), 4,58 (t, 2H), 6,87 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,69 (t, 1H), 7,75 (d, 1H), 12,58 (sa, 1H): CL/MS: m/z 391 (M+1).

40

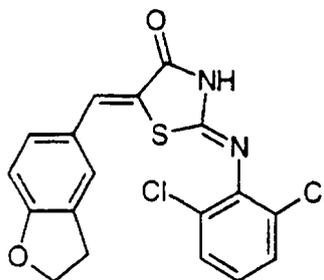
Ejemplo 14

2-(2,6-dicloro-fenilimino)-5-(2,3-dihidro-benzofuran-5-ilmetilen)-tiazolidin-4-ona

45

50

55



60

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 3,20 (t, 2H), 4,58 (t, 2H), 6,87 (d, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 12,77 (sa, 1H): CL/EM: m/s 391 (M+1), 393 (M+3).

65

ES 2 315 566 T3

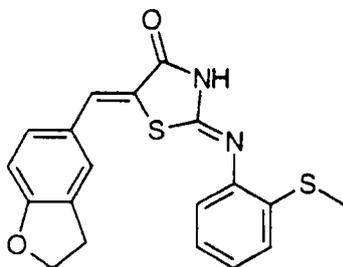
Ejemplo 15

5-(2,3-dihidro-benzofuran-5-ilmetilen)-2-(2-metilsulfanil-fenilimino)-tiazolidin-4-ona

5

10

15



20

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 2,38 (s, 3H), 3,19 (t, 2H), 4,57 (t, 2H), 6,85 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,17 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 12,32 (sa, 1H): CL/EM: m/z 369 (M+1).

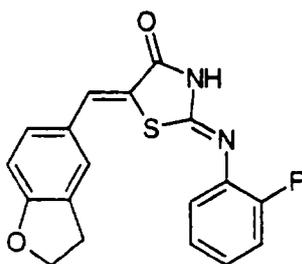
Ejemplo 16

5-(2,3-dihidro-benzofuran-5-ilmetilen)-2-(2-fluoro-fenilimino)-tiazolidin-4-ona

25

30

35



40

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 3,20 (t, 2H), 4,58 (t, 2H), 6,88 (d, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,61 (s, 1H): CL/EM: m/z 341 (M+1).

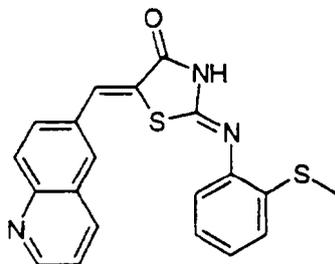
Ejemplo 17

2-(2-metilsulfanil-fenilimino)-5-(quinolin-6-ilmetilen)-tiazolidin-4-ona

45

50

55



60

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 2,40 (s, 3H), 6,99 (d, 1H), 7,17-7,30 (m, 3H), 7,56 (dd, 1H), 7,83 (m, 2H), 8,08 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,92 (m, 1H), 12,65 (sa, 1H): CL/EM: m/z 378 (M+1).

65

ES 2 315 566 T3

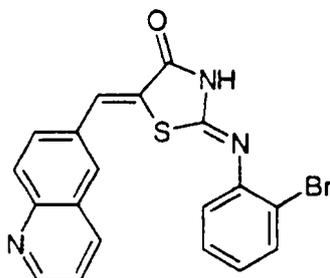
Ejemplo 18

2-(2-bromo-fenilimino)-5-(quinolin-6-ilmetilen)-tiazolidin-4-ona

5

10

15



20 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,15 (t, 2H), 7,43 (t, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 81-6 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,93 (m, 1H), 12,77 (as, 1H): CL/EM: m/z 410 (M), 412 (M+2).

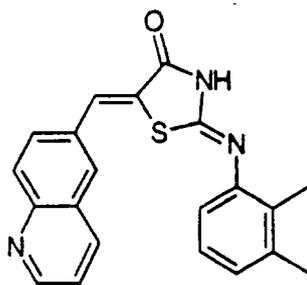
Ejemplo 19

2-(2,3-dimetil-fenilimino)-5-(quinolin-6-ilmetilen)-tiazolidin-4-ona

30

35

40



45 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 2,07 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 6,81 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,12 (t, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,83 (dd, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,92 (m, 1H): CL/EM: m/z 360 (M+1).

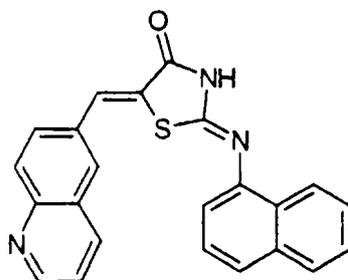
Ejemplo 20

2-(naftalen-1-ilimino)-5-(quinolin-6-ilmetilen)-tiazolidin-4-ona

50

55

60



65 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,17 (d, 1H), 7,54 (m, 4H), 7,80 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,97 (t, 2H), 8,03 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,90 (m, 1H): CL/EM: m/z 382 (M+1).

ES 2 315 566 T3

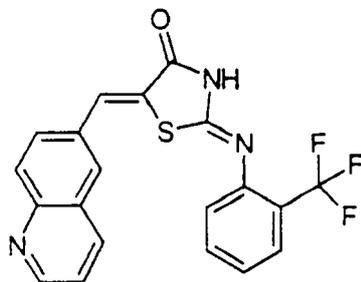
Ejemplo 21

5-(quinolin-6-ilmetilen)-2-(2-trifluorometil-fenilimino)-tiazolidin-4-ona

5

10

15



20 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,23 (d, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,69 (t, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,92 (d, 1H), 12,80 (sa, 1H): CL/EM: m/z 400 (M+1).

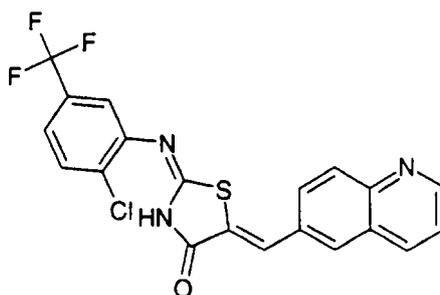
Ejemplo 22

25 2-(2-cloro-5-(trifluorometil)-fenilimino)-5-quinolin-6-ilmetilen-tiazolidin-4-ona

30

35

40



45

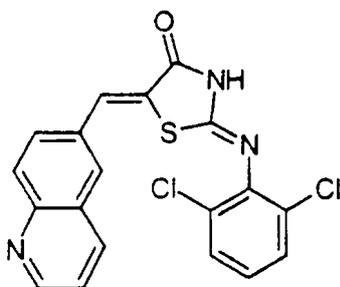
Ejemplo 23

2-(2,6-dicloro-fenilimino)-5-quinolin-6-ilmetilen-tiazolidin-4-ona

50

55

60



65 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,23 (t, 1H), 7,55 (m, 3H), 7,84 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,1-6 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,93 (m, 1H), 13,01 (sa, 1H): CL/EM: m/z 400 (M+1), 402 (M+3).

ES 2 315 566 T3

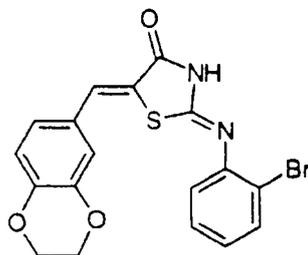
Ejemplo 24

2-(2-bromo-fenilimino)-5-(2,3-dihidro-benzo[1,6]dioxin-6-ilmetilen)tiazolidina-4-ona

5

10

15



20

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 4,25 (m, 4H), 6,97 (m, 3H), 7,13 (t, 2H), 7,42 (t, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 12,60 (sa, 1H). CL/EM: m/z 417 (M), 419 (M+2).

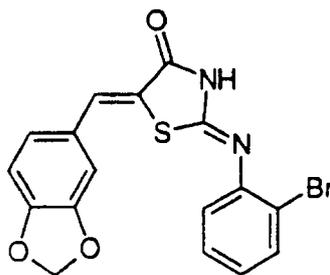
Ejemplo 25

5-(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilen)-2-(2-bromo-fenilimino)-tiazolidin-4-ona

25

30

35



40

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 6,09 (s, 2H), 7,03 (m, 3H), 7,13 (m, 2H), 7,41 (t, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 12,60 (sa, 1H) 403

Ejemplo 26

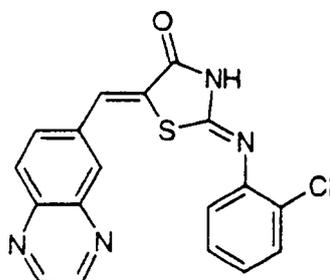
2-(2-cloro-fenilimino)-5-(quinoxalina-6-ilmetilen)-tiazolidin-4-ona

45

50

55

60



RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,19 (d, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,98 (dd, 1H), 8,17 (m, 2H), 8,97 (s, 2H), 12,84 (sa, 1H): CL/EM: m/z 367 (M+1), 369 (M+3).

65

ES 2 315 566 T3

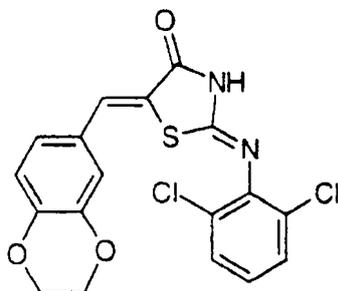
Ejemplo 27

2-(2,6-dicloro-fenilimino)-5-(2,3-dihidro-benzo[1-6]dioxin-6-ilmetilen)-tiazolin-4-ona

5

10

15



20

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 4,25 (m, 4H), 6,97 (s, 2H), 7,02 (s, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,60 (s, 1H), 12,84 (sa, 1H): CL/EM: m/z 407 (M+1), 409 (M+3).

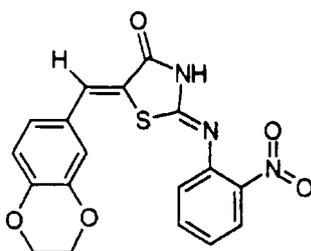
Ejemplo 28

25

5-(2,3-dihidro-benzo[1-6]dioxin-6-ilmetilen)-2-(2-nitro-fenilimino)tiazolidina-4-ona

30

35



40

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 4,26 (m, 4H), 6,96 (d, 1H), 7,03 (m, 2H), 7,31 (d, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,72 (t, 1H), 8,01 (d, 1H), 12,66 (sa, 1H): CL/EM: m/z 384 (M+1).

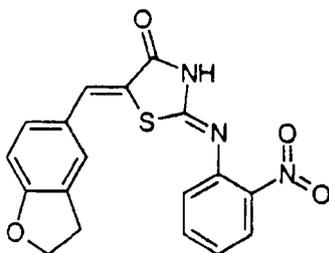
45

Ejemplo 29

5-(2,3-dihidro-benzofuran-5-ilmetilen)-2-(2-nitro-fenilimino)-tiazolidin-4-ona

50

55



60

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 3,20 (t, 2H), 4,58 (t, 2H), 6,88 (d, 1H), 7,30 (d, 2H), 7,39 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,73 (t, 1H), 8,03 (d, 1H), 12,63 (sa, 1H): CL/EM: m/z 368 (M+1).

65

ES 2 315 566 T3

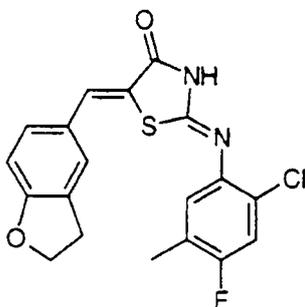
Ejemplo 30

2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenilimino)-5-(2,3-dihidro-benzofuran-5-ilmetilen)-tiazolidin-4-ona

5

10

15



20

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 2,22 (s, 3H), 3,20 (t, 2H), 4,58 (t, 2H), 6,87 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 12,43 (sa, H): CL/EM: m/z 389 (M+1), 391 (M+3).

Ejemplo 31

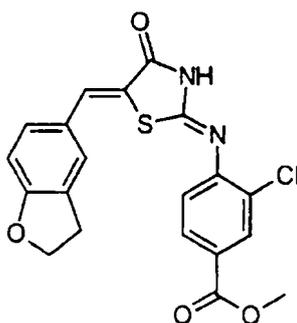
25

Éster metílico del ácido 3-cloro-4-[5-(2,3-dihidro-benzofuran-5-ilmetilen)-4-oxo-tiazolidin-2-ilidenamino]benzoico

30

35

40



45

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 3,20 (t, 2H), 3,87 (s, 3H), 4,57 (t, 2H), 6,85 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,38 (ma, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 12,4 (sa, 1H): CL/EM: m/z 415 (M+1), 417 (M+3).

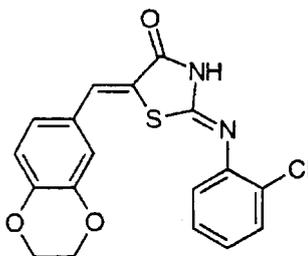
Ejemplo 32

50

2-(2-cloro-fenilimino)-5-(2,3-dihidro-benzo[1,6]dioxin-6-ilmetilen)-tiazolidin-4-ona

55

60



65

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 4,25 (dd, 4H), 6,94-7,01 (m, 3H), 7,1-6 (d, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 12,6 (s a, 1H): CL/EM: m/z 373 (M+1), 375 (M+3).

ES 2 315 566 T3

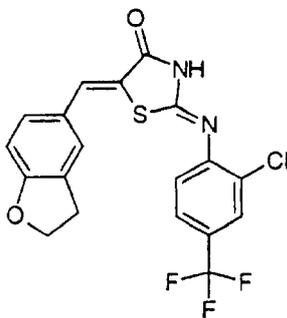
Ejemplo 33

2-(2-cloro-4-trifluorometil-fenilimino)-5-(2,3-dihidro-benzofuran-5-ilmetilen)-tiazolidin-4-ona

5

10

15



20

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 3,20 (t, 2H), 4,58 (t, 2H), 6,87 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,37 (m, a), 7,40 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 12,68 (sa, 1H): CL/EM: m/z 425 (M+1), 427 (M+3).

25

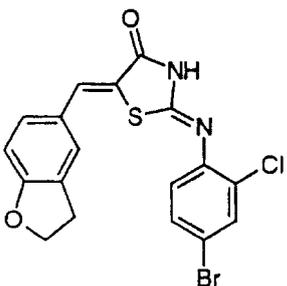
Ejemplo 34

2-(4-bromo-2-cloro-fenilimino)-5-(2,3-dihidro-benzofuran-5-ilmetilen)-tiazolidin-4-ona

30

35

40



45

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 3,20 (t, 2H), 4,57 (t, 2H), 6,85 (d, 1H), 7,07 (sa, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,51 (ma, 2H), 7,76 (ma, 1H), 12,07 (sa, 1H): CL/EM: m/z 436 (M+1).

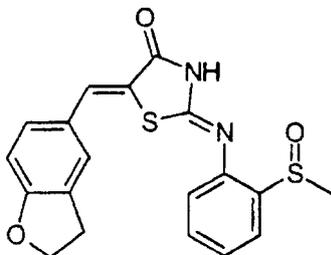
Ejemplo 35

5-(2,3-dihidro-benzofuran-5-ilmetilen)-2-(2-metanosulfinil-fenilimino)-tiazolidin-4-ona

50

55

60



65

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 2,68 (s, 3H), 3,20 (t, 2H), 4,58 (t, 2H), 6,87 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,57 (t, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,80 (d, 1H): CL/EM: m/z 385 (M+1).

ES 2 315 566 T3

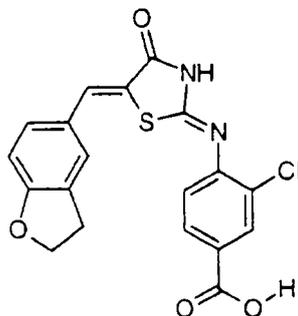
Ejemplo 36

Ácido 3-cloro-4-[5-(2,3-dihidro-benzofuran-5-ilmetilen)-4-oxo-tiazolidin-2-ilidenamino]-benzoico

5

10

15



20 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 3,20 (t, 2H), 4,55 (t, 2H), 6,82 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,28 (ma, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,86 (s, 1H): CL/EM: m/z 401 (M+1), 403 (M+3).

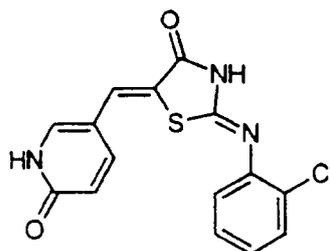
Ejemplo 37

25

5-[2-(2-cloro-fenilimino)-4-oxo-tiazolidin-5-ilidenmetil]-1H-piridin-2-ona

30

35



40

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 6,40 (m, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,13 (t, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,50 (t, 2H), 7,77 (s, 1H), 12,07 (sa, 1H): CL/EM: m/z 332 (M+a), 334 (M+3).

45

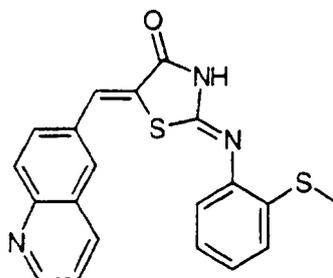
Ejemplo 38

2-(2-metilsulfanil-fenilimino)-5-(quinolin-6-ilmetilen)-tiazolidin-4-ona

50

55

60



65 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 2,40 (s, 3H), 7,17-7,28 (m, 3H), 7,55 (dd, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,92 (m, 1H), 12,56 (sa, 1H): CL/EM: m/z 378 (M+1).

ES 2 315 566 T3

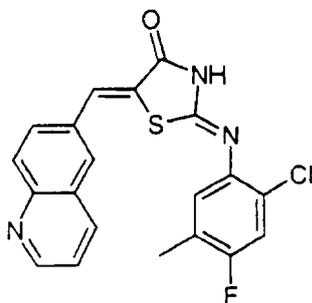
Ejemplo 39

2-(2-cloro-4-fluoro-5-metil-fenilimino)-5-(quinolin-6-ilmetilen)-tiazolidin-4-ona

5

10

15



20

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 2,23 (s, 3H), 7,10 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,86 (dd, 1H), 8,08 (d, 1H), 81-6 (d, 1H), 8,93 (m, 1H), 12,69 (sa, 1H): CL/EM: m/z 398 (M+1), 400 (M+3).

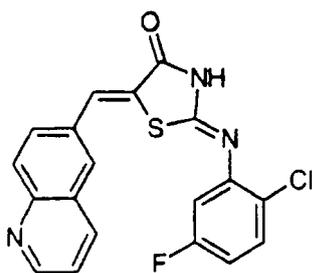
Ejemplo 40

25

2-(2-cloro-5-fluoro-fenilimino)-5-(quinolin-6-ilmetilen)-tiazolidin-4-ona

30

35



40

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 7,10 (sa, 2H), 7,56 (dd, 1H), 7,58 (ma, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,88 (m, 1H), 8,07 (d, 1H), 81-6 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,93 (d, 1H), 12,81 (sa, 1H): CL/EM: m/z 384 (M+1), 386 (M+3).

45

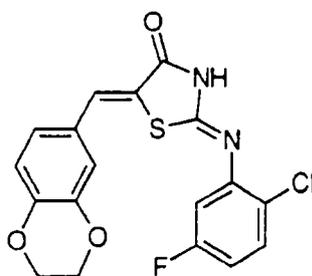
Ejemplo 41

2-(2-cloro-5-fluoro-fenilimino)-5-(2,3-dihidro-benzo[1,6]dioxin-6-ilmetilen)-tiazolidin-4-ona

50

55

60



65

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 4,26 (m, 4H), 6,95 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,05 (ma, 3H), 7,55 (ma, 2H), 12,65 (sa, 1H): CL/EM: m/z 391 (M+1), 393 (M+3).

ES 2 315 566 T3

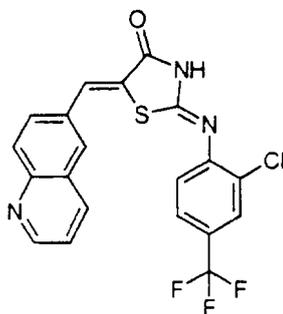
Ejemplo 42

2-(2-cloro-4-trifluorometil-fenilimino)-5-quinolin-6-ilmetilen-tiazolidin-4-ona

5

10

15



20

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,41 (d, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,87 (m, 2H), 7,99 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,94 (dd, 1H), 12,90 (sa, 1H): CL/EM: m/z 435 (M+1), 437 (M+3).

Ejemplo 43

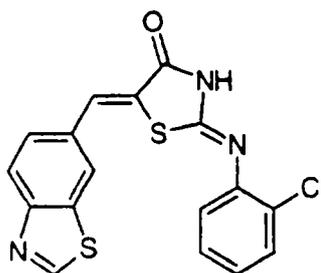
25

5-(benzotriazol-6-ilmetilen)-2-(2-cloro-fenilimino)-tiazolidin-4-ona

30

35

40



RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,14 (d, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,77 (s, 1H), 8,1-6 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 12,61 (sa, 1H): CL/EM: m/z 372 (M+1), 374 (M+3).

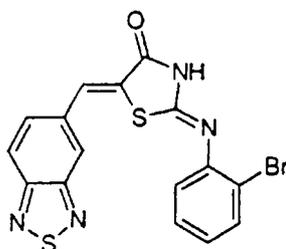
Ejemplo 44

5-(benzo[1,2,5]tiadiazolo-5-ilmetilen)-2-(2-bromo-fenilimino)-tiazolidin-4-ona

50

55

60



RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,15 (m, 2H), 7,43 (t, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,89 (s, 1H), 3,22 (s, 1H), 12,83 (sa, 1H): CL/EM: m/z 417 (M), 419 (M+2).

65

ES 2 315 566 T3

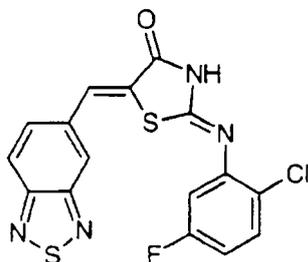
Ejemplo 45

5-(benzo[1,2,5]tiadiazolo-5-ilmetilen)-2-(2-cloro-5-fluoro-fenilimino)-tiazolidin-4-ona

5

10

15



20

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 7,11 (m 2H), 7,60 (t, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 12,89 (sa, 1H): CL/EM: m/z 391 (M+1), 393 (M+3).

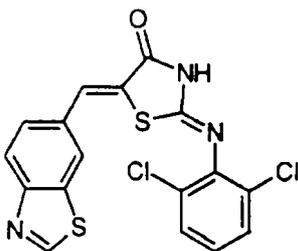
Ejemplo 46

5-(benzotiazol-6-ilmetilen)-2-(2,6-dicloro-fenilimino)-tiazolidin-4-ona

25

30

35



40

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 7,23 (t, 1H), 7,57 (d, 2H), 7,66 (d, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 12,98 (sa, 1H). CL/EM: m/z 406 (M+1), 408 (M+3).

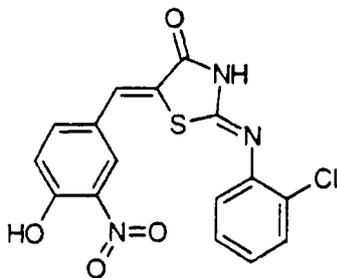
Ejemplo 47

2-(2-cloro-fenilimino)-5-(4-hidroxi-3-nitro-benciliden)-tiazolin-4-ona

45

50

55



60

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 7,14 (d, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,38 (t, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 11,75 (sa, 1H), 12,69 (sa, 1H): CL/EM: m/z 376 (M+1), 378 (M+3).

65

ES 2 315 566 T3

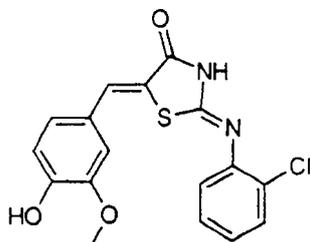
Ejemplo 48

2-(2-cloro-fenilimino)-5-(4-hidroxi-3-metoxi-benciliden)-tiazolidin-4-ona

5

10

15



20

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 3,75 (s, 3H), 6,88 (m, 2H), 7,15 (t, 1H), 7,19 (t, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 9,80 (sa, 1H), 12,30 (sa, 1H): CL/EM: m/z 361 (M+1), 363 (M+3).

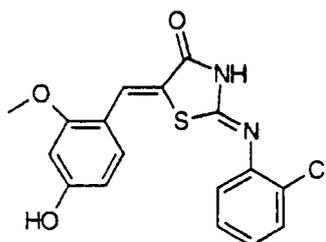
Ejemplo 49

2-(2-cloro-fenilimino)-5-(4-hidroxi-2-metoxi-benciliden)-tiazolidin-4-ona

25

30

35



40

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 3,81 (s, 3H), 6,47 (m, 2H), 7,10 (m, 2H), 7,19 (t, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 10,30 (sa, 1H), 12,21 (sa, 1H), 360

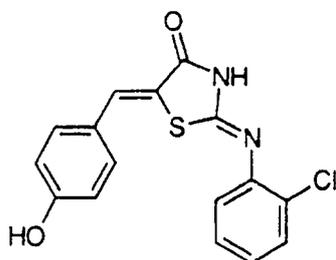
Ejemplo 50

2-(2-cloro-fenilimino)-5-(4-hidroxi-benciliden)-tiazolidin-4-ona

45

50

55



60

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 6,86 (d, 2H), 7,13 (d, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 10,20 (sa, 1H), 12,48 (sa, 1H): CL/EM: m/z 331 (M+1), 333 (M+3).

65

ES 2 315 566 T3

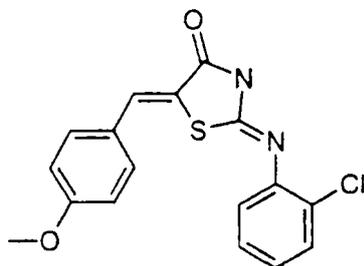
Ejemplo 51

2-(2-cloro-fenilimino)-5-(4-metoxi-benciliden)-tiazolidin-4-ona

5

10

15



20

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 3,78 (s, 3H), 7,05 (d, 2H), 7,1-6 (m, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 12,54 (sa, 1H): CL/EM: m/z 345 (M+1), 347 (M+3).

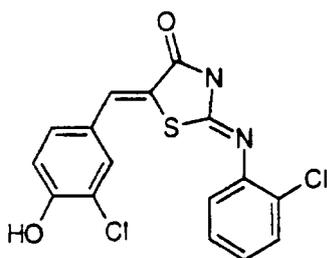
Ejemplo 52

25

5-(3-cloro-4-hidroxi-benciliden)-2-(2-cloro-fenilimino)-tiazolidin-4-ona

30

35



40

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 7,06 (d, 1H), 7,1-6 (d, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,55 (m, 3H), 11,02 (sa, 1H), 12,0 (sa, 1H): CL/EM: m/z 365 (M+1), 367 (M+3).

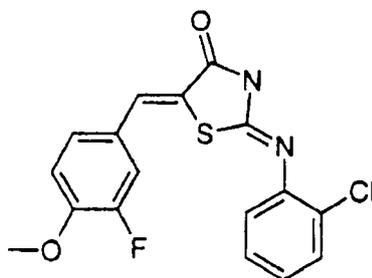
Ejemplo 53

45

2-(2-cloro-fenilimino)-5-(3-fluoro-4-metoxi-benciliden)-tiazolidin-4-ona

50

55



60

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 7,13 (d, 1H), 7,19 (t, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,36 (t, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 12,59 (sa, 1H).

65

ES 2 315 566 T3

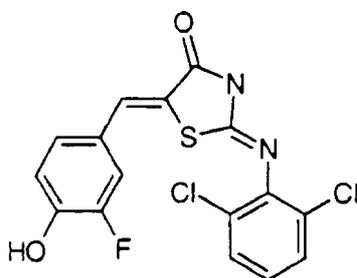
Ejemplo 54

2-(2,6-dicloro-fenilimino)-5-(3-fluoro-4-hidroxi-benciliden)-tiazolidin-4-ona

5

10

15



20

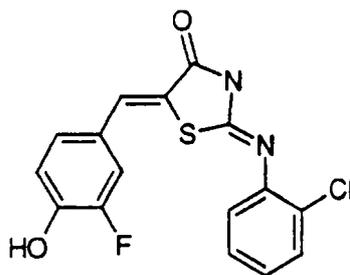
RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 7,03 (t, 1H), 7,12 (ma, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,50 (ma, 3H), 12,08 (sa, 1H): CL/EM: m/z 383 (M+1), 385 (M+3).

Ejemplo 55

2-(2-cloro-fenilimino)-5-(3-fluoro-4-hidroxi-benciliden)-tiazolidin-4-ona

30

35



40

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 7,05 (t, 1H), 7,1-6 (d, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 10,67 (sa, 1H), 12,11 (sa, 1H): CL/EM: m/z 349 (M+1), 351 (M+3).

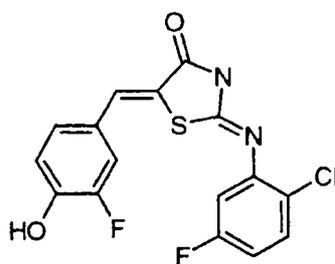
Ejemplo 56

45

2-(2-cloro-5-fluoro-fenilimino)-5-(3-fluoro-4-hidroxi-benciliden)-tiazolidin-4-ona

50

55



60

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 7,04-7,13 (m, 3H), 7,17 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,60 (m, 2H), 10,69 (sa, 1H), 12,00 (sa, 1H): CL/EM: m/z 367 (M+1), 369 (M+3).

65

ES 2 315 566 T3

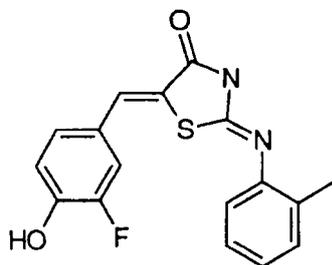
Ejemplo 57

5-(3-fluoro-4-hidroxi-benciliden)-2-o-tolilimino-tiazolidin-4-ona

5

10

15



20

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 21,6 (s, 3H), 6,94 (d, 1H), 7,04 (t, 1H), 7,12 (m, 2H), 7,23 (t, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,54 (s, 1H), 10,66 (sa, 1H), 12,12 (sa, 1H); CL/EM: m/z 329 (M+1).

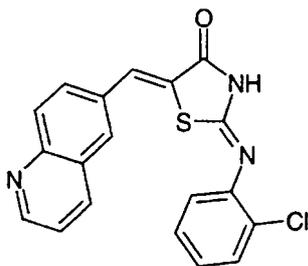
Ejemplo 58

2-(2-cloro-fenilimino)-5-quinolin-6-ilmetilen-tiazolidin-4-ona

25

30

35



40

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,17-7,25 (m, 2H), 7,39 (m, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,84 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,08 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 81-6 (s, 1H), 8,45 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 8,93 (m, 1H). CL/EM: m/z 366 (M+1)+, 364 (M-1)-.

Ejemplo 59

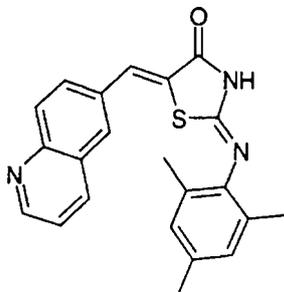
5-quinolin-6-ilmetilen-2-(2,4,6-trimetil-fenilimino)-tiazolidin-4-ona

45

50

55

60



65

RMN ^1H (440 MHz, DMSO- d_6) ppm 2,15 (s, 6H), 2,27 (s, 3H), 6,95 (s, 2H), 7,56 (m, 1H), 7,81 (m, 2H), 8,07 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 8,11 (s, 1H), 8,42 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 8,92 (m, 1H). CL/EM: m/z 374 (M+1)+, 372 (M-1)-.

ES 2 315 566 T3

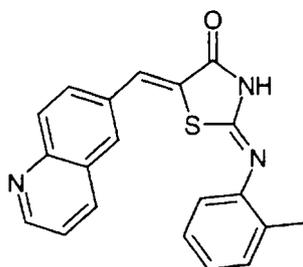
Ejemplo 60

5-quinolin-6-ilmetilen-2-o-tolilimino-tiazolidin-4-ona

5

10

15



20

RMN ¹H (440 MHz, DMSO-d₆) ppm 2,17 (s, 3H), 6,98 (m, 1H), 7,1-6 (m-1H), 7,22-7,31 (m, 2H), 7,56 (m, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,83 (m, 1H), 8,07 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 8,12 (s, 1H), 8,42 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 8,92 (m, 1H), 12,47 (m, 1H). CL/EM: m/z 346 (M+1)⁺, 344 (M-1)⁻.

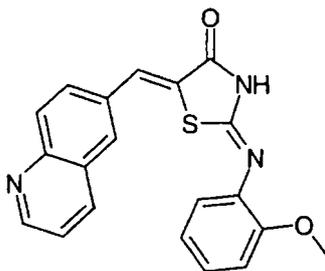
Ejemplo 61

25

2-(2-metoxi-fenilimino)-5-quinolin-6-ilmetilen-tiazolidin-4-ona

30

35



40

Una mezcla de isómeros E, Z (razón = 3,0/1,0).

45

RMN ¹H (440 MHz, DMSO-d₆) ppm 3,78 (s, 2,25 H), 3,90 (s, 0,75 H), 6,97-7,28 (m, 3H), 7,56 (m, 0,75 H), 7,62 (m, 0,25 H), 7,81-7,86 (m, 2H), 7,94-8,24 (m, 3H), 8,42-8,51 (m, 1H), 8,92 (m, 0,75 H), 8,96 (m, 0,25 H), 12,44 (m, 1H). CL/EM: m/z 362 (M+1)⁺, 360 (M-1)⁻.

50

55

60

65

Ejemplo 62

5-(2,3-dihidro-benzofuran-5-ilmetilen)-2-(2-dimetilamino-etilamino)-tiazol-4-ona

5

10

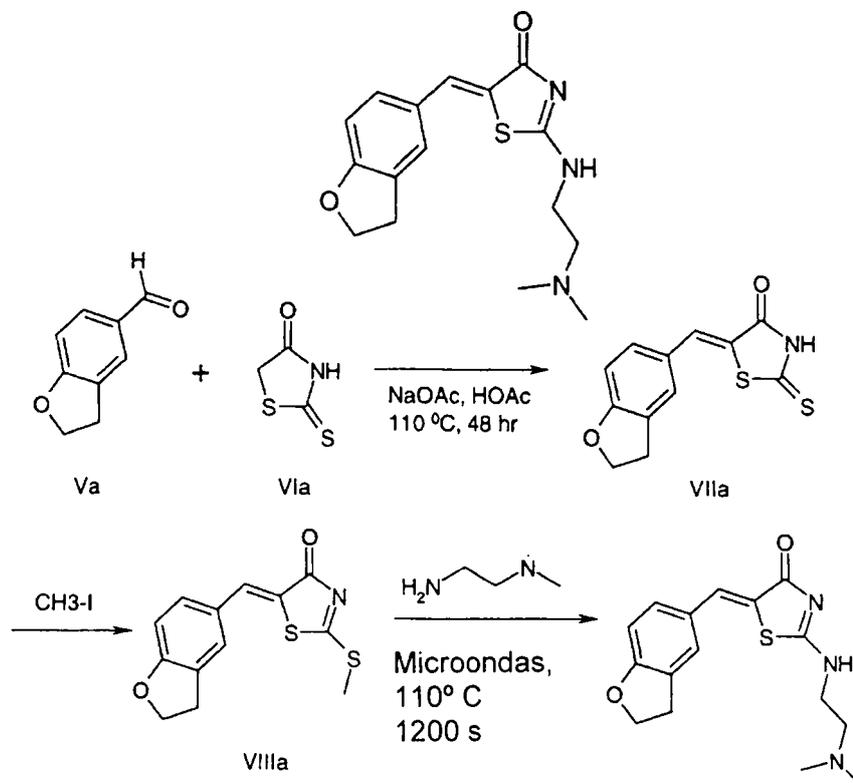
15

20

25

30

35



40

Una mezcla del aldehído de fórmula Va (10 mmol), Rodanina VIa (10 mmol), acetato sódico (30 mmol) y 10 ml de ácido acético se calentó a 110° C durante 48 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró para recoger el precipitado formado. El precipitado se lavó con ácido acético (1 ml), metanol (1 ml) y se secó *a vacío* dando el compuesto VIIa 3,9 g (14,81 mmol).

45

A una suspensión de VIIa (14,81 mmol) a temperatura ambiente en 100 ml de etanol se añadió base de Hunig (5,2 ml, 29,85 mmol) seguido de yodometano (4,6 ml, 73,9 mmol). Después de agitar la suspensión resultante a temperatura ambiente durante 3,5 horas, el precipitado se filtró y se lavó con agua dando el compuesto VIIIa 3,12 g (11,25 mmol) como un primer cultivo. Después de evaporar el filtrado, al residuo se añadió metanol (10 ml) y agua (10 ml) y la mezcla resultante se sometió a sonicación durante 1 minuto. El procedimiento dio el segundo cultivo que se filtró. 0,8 g (2,89 mmol).

50

A una mezcla de VIIIa (0,3 mmol) y MS4A (tamiz molecular de polvo de 4 Angstrom) (250 mg) se añadió dimetilaminoetilamina (0,45 mmol) y etanol (1 ml, deshidratado). La mezcla se calentó por microondas (SmithSynthesizer-Personal Chemistry) a 110°C durante 1200 s. Se obtuvo el producto correspondiente con un rendimiento del 65% después de la purificación en una columna SCX.

55

RMN ¹H (440 MHz, DMSO-d₆) ppm 2,18 (s, 6H), 2,44 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 3,24 (t, 2H, J = 8,6 Hz), 3,58 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 4,60 (t, 2H, J = 8,6 Hz), 6,90 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,30-7,48 (m, 3H). CL/EM: *m/z* 318 (M+1)⁺, 316 (M-1)⁻.

60

Los compuestos de los ejemplos 63-72 se prepararon según el procedimiento B, análogo al procedimiento descrito en el Ejemplo 62.

65

ES 2 315 566 T3

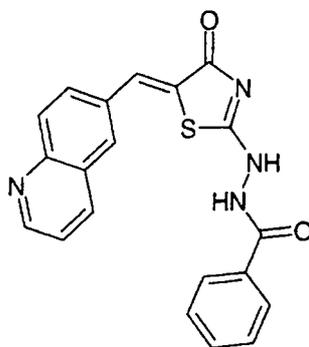
Ejemplo 63

N'-(4-oxo-5-quinolin-6-ilmетен-4,5-dihidro-tiazol-2-il)-hidrazida del ácido benzoico

5

10

15



20

RMN ¹H (440 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,49-7,63 (m, 4H), 7,84 (s, 1H), 7,91-7,97 (m, 3H), 8,12 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 8,23 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,48 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 8,95 (m, 1H), 11,17 (s, 1H), 12,63 (a, 1H). CL/EM: *m/z* (M+1)⁺, 373 (M-1)⁻.

Ejemplo 64

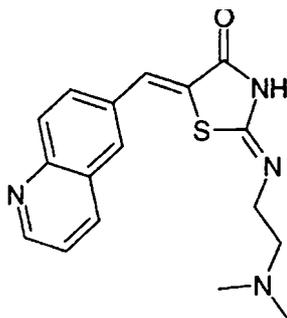
25

N'-(2-(2-dimetilamino-etilimino)-5-quinolin-6-ilmетен-tiazolidin-4-ona

30

35

40



45

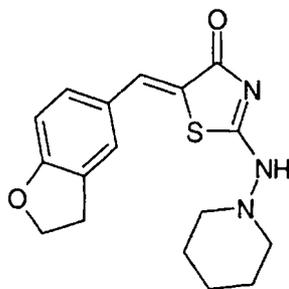
Ejemplo 65

N'-(2,3-dihidro-benzofuran-5-ilmетен)-2-(piperidin-1-ilamino)-tiazol-4-ona

50

55

60



65

RMN ¹H (440 MHz, DMSO-d₆) ppm 1,60 (a, 2H), 1,63 (m, 4H), 2,27 (m, 4H), 3,26 (t, 2H, J = 8,6 Hz), 4,61 (t, 2H, J = 8,6 Hz), 6,93 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,37 (dd, 1H, J = 1,8, 8,4 Hz), 7,47 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 11,68 (a, 1H). CL/EM: *m/z* 330 (M+1)⁺, 328 (M-1)⁻.

ES 2 315 566 T3

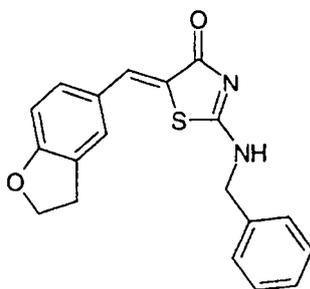
Ejemplo 66

2-bencilamino-5-(2,3-dihidro-benzofuran-5-ilmetilen)-tiazol-4-ona

5

10

15



20

RMN ¹H (440 MHz, DMSO-d₆) ppm 3,25 (t, 2H, J = 8,6 Hz), 4,60 (t, 2H, J = 8,6 Hz), 4,73 (s, 2H), 6,92 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,29-7,57 (m, 8H), 9,97 (a, 1H). CL/EM: m/z 337 (M+1)⁺, 335 (M-1)⁻.

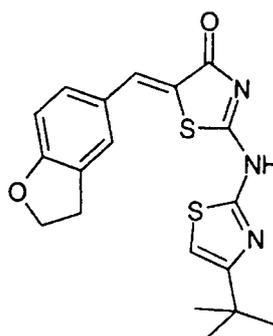
Ejemplo 67

2-(4-*terc*-butil-tiazol-2-ilamino)-5-(2,3-dihidro-benzofuran-5-ilmetilen)-tiazol-4-ona

30

35

40



45

RMN ¹H (440 MHz, DMSO-d₆) ppm 1,35 (s, 9H), 3,24 (t, 2H, J = 8,6 Hz), 4,64 (t, 2H, J = 8,6 Hz), 6,93 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,02 (s, 1H), 7,46 (dd, 1H, J = 1,8, 8,3 Hz), 7,57 (a, 1H), 7,65 (s, 1H), 12,53 (s, 1H). CL/EM: m/z 386 (M+1)⁺, 384 (M-1)⁻.

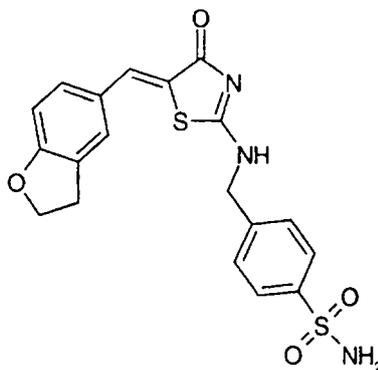
Ejemplo 68

4-[[5-(2,3-dihidro-benzofuran-5-ilmetilen)-4-oxo-4,5-dihidro-tiazol-2-ilamino]-metil]-bencenosulfonamida

55

60

65



ES 2 315 566 T3

Ejemplo 69

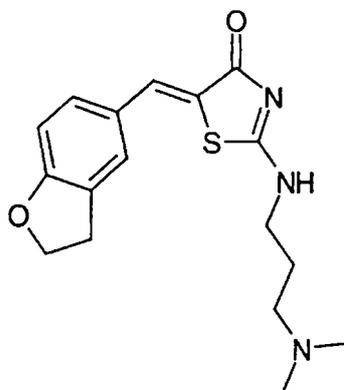
5-*(2,3-dihidro-benzofuran-5-ilmetilen)*-2-*(3-dimetilamino-propilamino)*-tiazol-4-ona

5

10

15

20



25

RMN ¹H (440 MHz, DMSO-d₆) ppm 1,74 (m, 2H), 2,13 (s, 6H), 2,25 (t, 2H, J = 6,8 Hz), 3,24 (t, 2H, J = 8,6 Hz), 3,51 (t, 2H, J = 6,8 Hz), 4,61 (t, 2H, J = 8,6 Hz), 6,91 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,57-7,52 (m, 3H). CL/EM: *m/z* 332 (M+1)⁺, 330 (M-1).

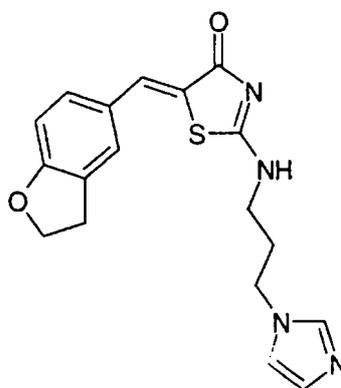
Ejemplo 70

30 5-*(2,3-dihidro-benzofuran-5-ilmetilen)*-2-*(3-imidazol-1-il-propilamino)*-tiazol-4-ona

35

40

45



50

RMN ¹H (440 MHz, DMSO-d₆) ppm 2,04 (m, 2H), 3,25 (t, 2H, J = 8,8 Hz), 3,45 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 4,04 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 4,61 (t, 2H, J = 8,8 Hz), 6,91 (s, 1H), 6,92 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,22 (t, 1H, J = 1,3 Hz), 7,34 (dd, 1H, J = 1,5, 8,3 Hz), 7,43 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,66 (m, 1H), 9,57 (a, 1H). CL/EM: *m/z* 355 (M+1)⁺, 353 (M-1)⁻.

55

60

65

ES 2 315 566 T3

Ejemplo 71

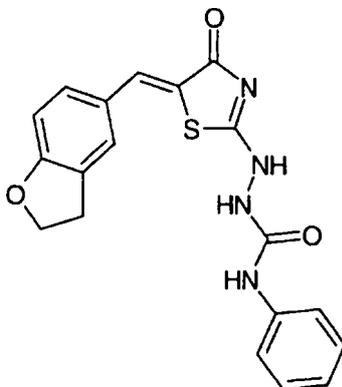
N'-[5-(2,3-dihidro-benzofuran-5-ilmetilen)-4-oxo-4,5-dihidro-tiazol-2-il]-hidrazida del ácido fenilcarbámico

5

10

15

20



RMN ¹H (440 MHz, DMSO-d₆) ppm 3,26 (t, 2H, J = 8,8 Hz), 4,62 (t, 2H, J = 8,8 Hz), 6,93-7,01 (m, 2H), 7,24-7,62 (m, 6H), 9,17 (s, 1H). CL/EM: *m/z* 381 (M+1)⁺, 379 (M-1)⁻.

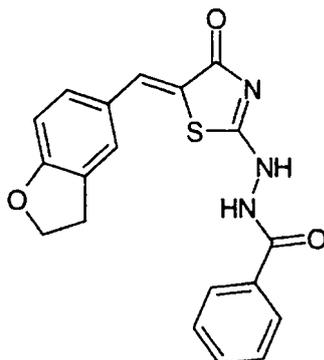
Ejemplo 72

N'-[5-(2,3-dihidro-benzofuran-5-ilmetilen)-4-oxo-4,5-dihidro-tiazol-2-il]-hidrazida del ácido benzoico

30

35

40



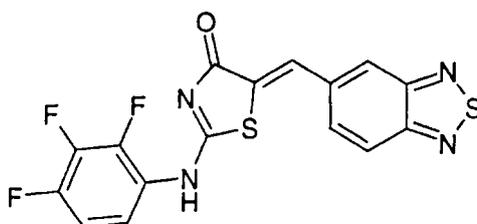
45 RMN ¹H (440 MHz, DMSO-d₆) ppm 3,23 (t, 2H, J = 8,6 Hz), 4,60 (t, 2H, J = 8,6 Hz), 6,91 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,37 (dd, 1H, J = 1,5, 8,3 Hz), 7,47-7,61 (m, 5H), 7,90 (d, 2H, J = 7,3 Hz), 11,08 (s, 1H), 12,49 (a, 1H). CL/EM: *m/z* 355 (M+1)⁺, 353 (M-1)⁻.

Ejemplo 73

5-benzo[1,2,5]tiadiazol-5-ilmetilen-2-(2,3,4-trifluoro-fenilamino)-tiazol-4-ona

55

60



65

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,07 (m, 1H), 7,37 (q, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 12,84 (s, 2H): CL/EM: *m/z* 393 (M+1).

ES 2 315 566 T3

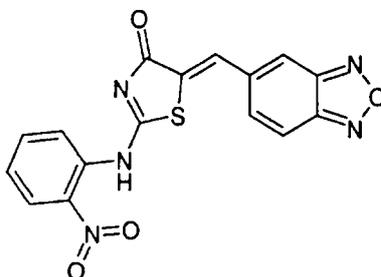
Ejemplo 74

5-benzo[1,2,5]oxadiazol-5-ilmetilen-2-(2-nitro-fenilamino)-tiazol-4-ona

5

10

15



RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,33 (d, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 12,97 (sa, 1H): CL/EM: m/z 368 (M+1).

20

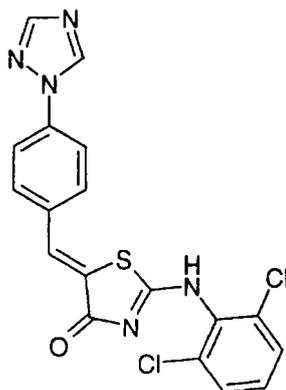
Ejemplo 75

2-(2,6-dicloro-fenilamino)-5-(4-[1,2,4]triazol-1-il-bencilina)-tiazol-4-ona

25

30

35



40

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,23 (t, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,27 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 12,99 (sa, 1H): CL/EM: m/z 416 (M+1).

45

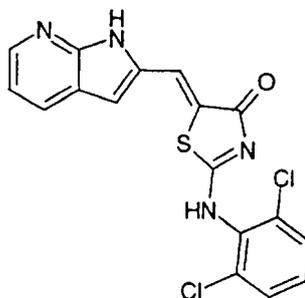
Ejemplo 76

2-(2,6-dicloro-fenilamino)-5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-ilmetilen)-tiazol-4-ona

50

55

60



RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,20-7,24 (m, 2H), 7,56 (d, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,34 (m, 2H), 12,53 (s, 1H), 12,65 (sa, 1H): CL/EM: m/z 389 (M+1), 391 (M+3).

65

ES 2 315 566 T3

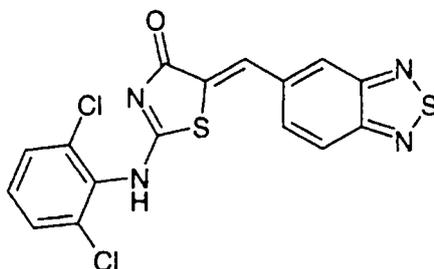
Ejemplo 77

5-benzo[1,2,5]tiadiazolo-5-ilmetilen-2-(2,6-dicloro-fenilamino)-tiazol-4-ona

5

10

15



20

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,24 (t, 1H), 7,57 (d, 2H), 7,81 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 13,10 (sa, 1H): CL/EM: m/z 407 (M+1), 409 (M+3).

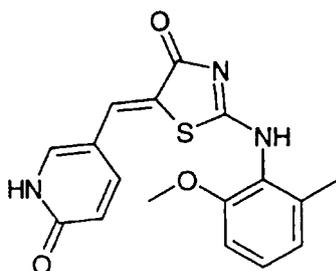
Ejemplo 78

5-[2-(2-metoxi-6-metil-fenilamino)-4-oxo-4H-tiazol-5-ilidenmetil]-1H-piridin-2-ona

25

30

35



40

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 2,09 (s, 1H), 3,72 (s, 3H), 6,40 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,08 (t, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,78 (s, 1H), 12,04 (sa, 1H): CL/EM: m/z 342 (M+1).

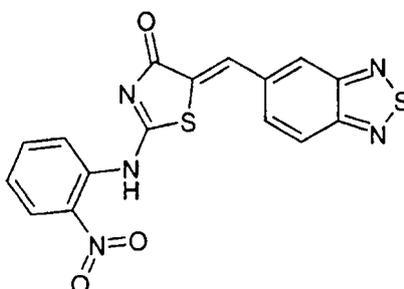
Ejemplo 79

5-benzo[1,2,5]tiadiazolo-5-ilmetilen-2-(2-nitro-fenilamino)-tiazol-4-ona

50

55

60



65

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,34 (d, 1H), 7,40 (ma, 1H), 7,73 (t, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,90 (sa, 1H), 8,03 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 11,98 (sa, 1H): CL/EM: m/z 384 (M+1).

ES 2 315 566 T3

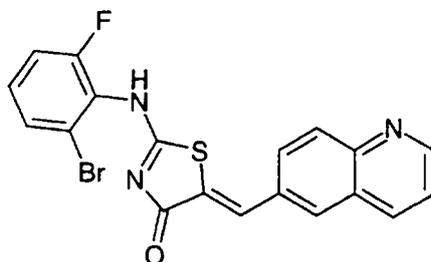
Ejemplo 80

2-(2-bromo-6-fluoro-fenilamino)-5-quinolin-6-ilmetilen-tiazol-4-ona

5

10

15



20

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 7,18 (q, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,1-6 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,93 (d, 1H), 12,98 (sa, 1H): CL/EM: m/z 428 (M), 430 (M+2).

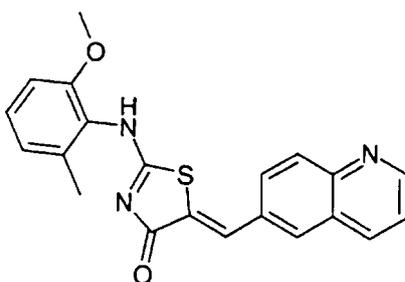
Ejemplo 81

2-(2-metoxi-6-metil-fenilamino)-5-quinolin-6-ilmetilen-tiazol-4-ona

25

30

35



40

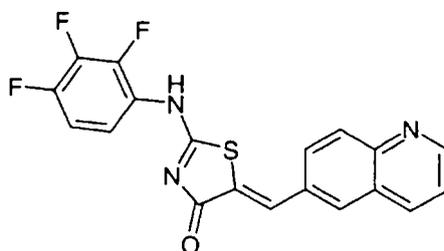
RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 2,10 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 6,87 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,07 (t, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,90 (d, 1H), 12,02 (sa, 1H): CL/EM: m/z 376 (M+1).

Ejemplo 82

5-quinolin-6-ilmetilen-2-(2,3,4-trifluoro-fenilamino)-tiazol-4-ona

50

55



60

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 7,06 (m, 1H), 7,37 (q, 1H), 7,58 (q, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,93 (m, 1H), 11,99 (sa, 1H): CL/EM: m/z 386 (M+1).

65

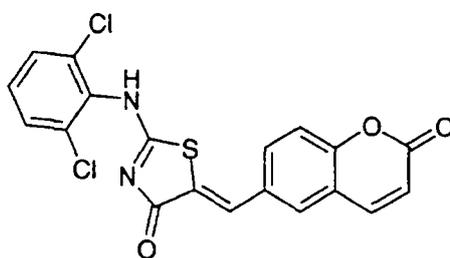
ES 2 315 566 T3

Ejemplo 83

2-(2,6-dicloro-fenilamino)-5-(2-oxo-2H-cromen-6-ilmetilen)-tiazol-4-ona

5

10



15

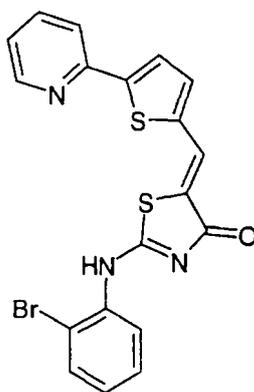
RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 6,52 (d, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,73 (d, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 12,99 (sa, 1H); CL/EM: m/z 417 (M+1), 419 (M+3).

20 Ejemplo 84

2-(2-bromo-fenilamino)-5-(5-piridin-2-il-tiofen-2-ilmetilen)-tiazol-4-ona

25

30



35

40

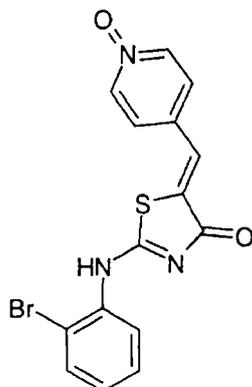
RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,17 (t, 2H), 7,32 (dd, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,86 (t, 1H), 7,91 (m, 2H), 7,99 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 12,65 (sa, 1H); CL/EM: m/z 442 (M), 444 (M+2).

45 Ejemplo 85

2-(2-bromo-fenilamino)-5-(1-oxi-piridin-4-ilmetilen)-tiazol-4-ona

50

55



60

65

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,14 (t, 2H), 7,42 (t, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,86 (t, 1H), 7,91 (m, 2H), 7,99 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 12,65 (sa, 1H); CL/EM: m/z 442 (M), 444 (M+2).

ES 2 315 566 T3

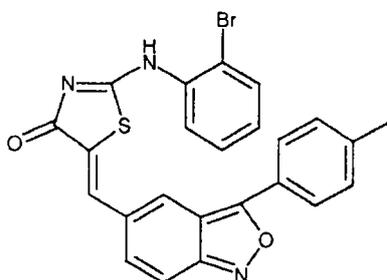
Ejemplo 86

2-(2-bromo-fenilamino)-5-(3-p-tolilk-benzo[c]isoxazol-5-ilmetilen)-tiazol-4-ona

5

10

15



20 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 2,44 (t, 3H), 7,15 (m, 2H), 7,42 (m, 3H), 7,51 (d, 1H), 7,72 (t, 2H), 7,81 (s, 1H), 8,02 (d, 2H), 8,45 (s, 1H), 12,73 (sa, 1H): CL/EM: m/z 490 (M), 492 (M+2).

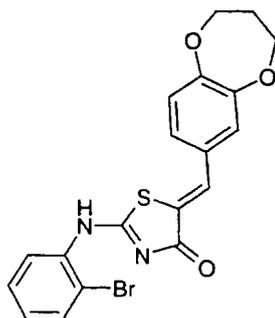
Ejemplo 87

25 2-(2-bromo-fenilamino)-5-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1-6]dioxepin-7-ilmetilen)tiazol-4-ona

30

35

40



45 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 2,10 (m, 2H), 4,16 (quint, 4H), 7,03 (m, 1H), 7,08-7,15 (m, 4H), 7,42 (t, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 12,59 (sa, 1H): CL/EM: m/z 431 (M), 433 (M+2).

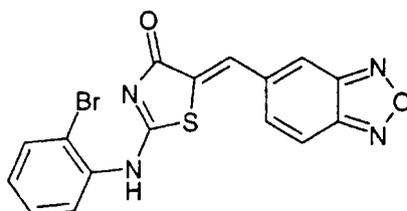
Ejemplo 88

50 5-benzo[1,2,5]oxadiazol-5-ilmetilen-2-(2-bromo-fenilamino)-tiazol-4-ona

50

55

60



65 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,13 (m, 2H), 7,41 (t, 1H), 7,71 (t, 2H), 7,76 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 12,92 (sa, 1H): CL/EM: m/z 401 (M), 403 (M+2).

ES 2 315 566 T3

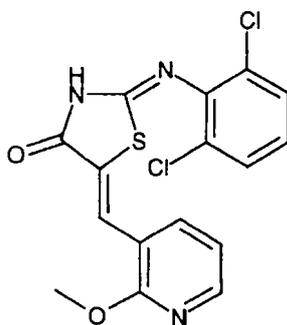
Ejemplo 89

2-(2,6-dicloro-fenilamino)-5-(2-metoxi-piridin-3-ilmetilen)-tiazol-4-ona

5

10

15



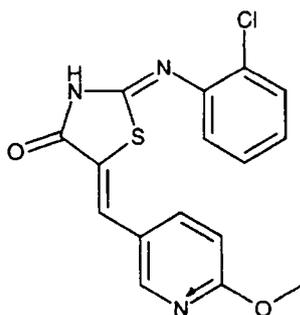
20 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 3,88 (s, 3H), 6,91 (d, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 12,89 (sa, 1H): CL/EM: m/z 380 (M+1), 382 (M+3).

Ejemplo 90

25 2-(2-cloro-fenilamino)-5-(6-metoxi-piridin-3-ilmetilen)-tiazol-4-ona

30

35



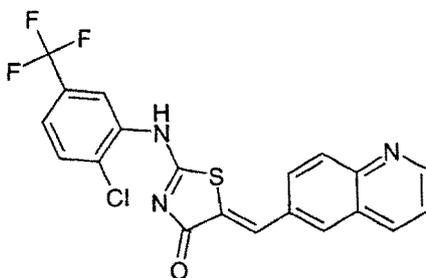
40 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 3,88 (s, 3H), 6,92 (d, 1H), 7,1-6 (d, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,75 (dd, 1H), 8,43 (dd, 1H), 12,66 (sa, 1H): CL/EM: m/z 346 (M+1), 348 (M+3).

Ejemplo 91

45 2-(2-cloro-5-trifluorometil-fenilamino)-5-quinolin-6-ilmetilen-tiazol-4-ona

50

55



60 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 7,56 (m, 3H), 7,87 (ma, 3H), 8,06 (d, 1H), 8,1-6 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,92 (m, 1H), 12,89 (sa, 1H): CL/EM: m/z 434 (M+1), 436 (M+3).

65

ES 2 315 566 T3

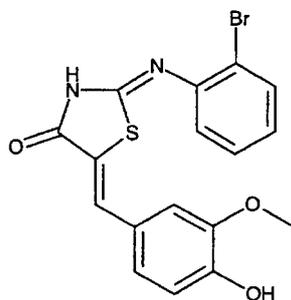
Ejemplo 92

2-(2-bromo-fenilamino)-5-(4-hidroxi-3-metoxi-benziliden)-tiazol-4-ona

5

10

15



20

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 3,75 (s, 3H), 6,87 (m, 2H), 7,10 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 9,77 (sa, 1H): CL/EM: m/z 405 (M), 407 (M+2).

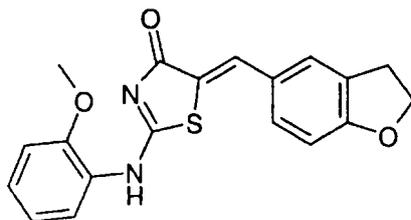
Ejemplo 93

25

5-(2,3-dihidro-benzofuran-5-ilmetilen)-2-(2-metoxi-fenilamino)-tiazol-4-ona

30

35



40

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 3,19 (t, 2H), 3,76 (s, 3H), 4,57 (t, 2H), 6,87 (t, 1H), 6,98 (ma, 2H), 7,09 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 11,0 (sa, 1H): CL/EM: m/z 353 (M+1).

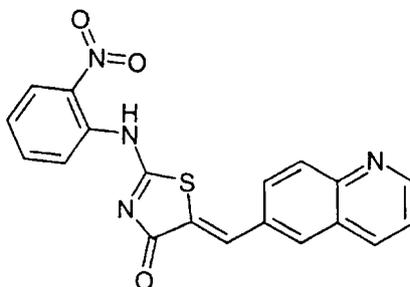
Ejemplo 94

45

2-(2-nitro-fenilamino)-5-quinolin-6-ilmetilen-tiazol-4-ona

50

55



60

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 7,24 (sa, 1H), 7,40 (sa, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,63 (ma, 2H), 7,89 (m, 2H), 8,06 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,91 (dd, 1H): CL/EM: m/z 377 (M+1).

65

ES 2 315 566 T3

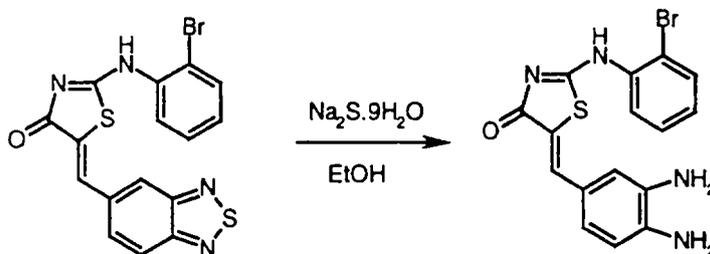
Ejemplo 95

2-(2-bromo-fenilamino)-5-(3,4-diamino-benciliden)-tiazol-4-ona

5

Esquema C

10



15

20

Ejemplo 44

Ejemplo 45

25

Una mezcla del producto del compuesto del Ejemplo 44 (380 mg) y $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ (600 mg) en etanol se irradió mediante un reactor de microondas a 120°C durante 5 horas. La mezcla se vertió en NH_4Cl ac. y el precipitado naranja formado se filtró. El lavado con H_2O y la posterior desecación dio el compuesto del título.

30

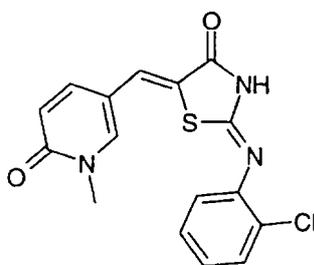
RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 4,68 (sa, 2H), 5,30 (s, 2H), 6,44-6,55 (m, 3H) 7,04 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,61 (d, 1H): CL/EM: m/z 389 (M), 391 (M+2).

Ejemplo 96

35

5-[2-(2-cloro-fenilimino)-4-oxo-tiazolidin-5-ilidenmetil]-1-metil-1H-piridin-2-ona

40



45

50

RMN ^1H (440 MHz, DMSO- d_6) ppm 3,45 (s, 3H), 6,48 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz), 7,13 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,19 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,47 (dd, 1H, $J = 2,6, 9,6$ Hz), 7,53 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 8,23 (d, 1H, $J = 2,8$ Hz), 12,15 (a, 1H). CL/EM: m/z 346 (M+1) $^+$, 344 (M-1) $^-$.

55

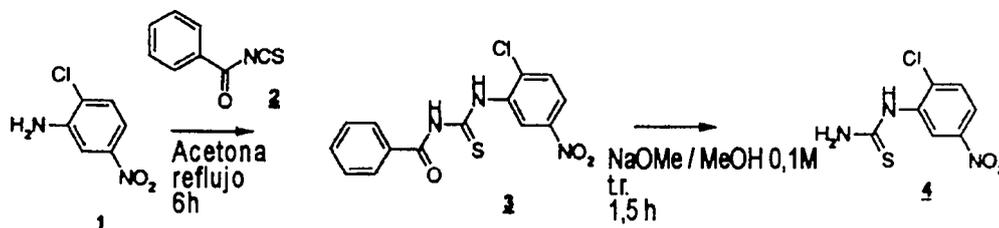
60

65

Esquema D

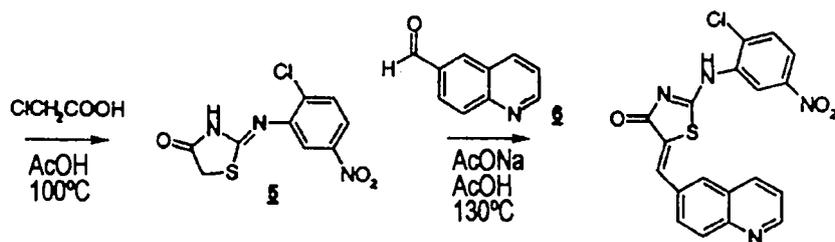
5

10



15

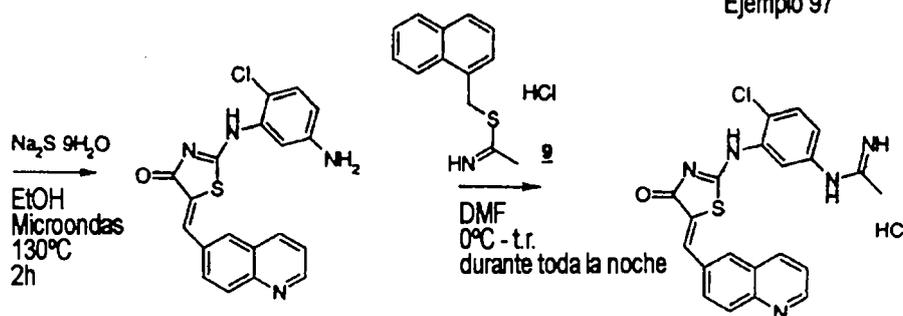
20



Ejemplo 97

25

30



Ejemplo 98

Ejemplo 99

40

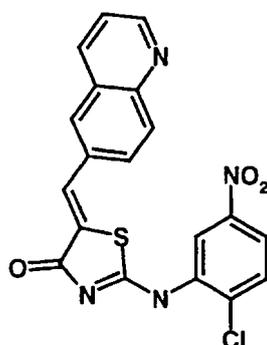
Ejemplo 97

2-(2-cloro-5-nitro-fenilamino)-5-quinolin-6-ilmetilen-tiazol-4-ona

50

55

60



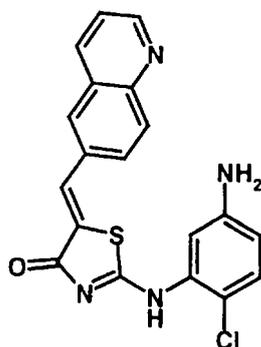
Una mezcla de 2-cloro-5-nitroanilina 1 (5,2 g, 30 mmol) e isotiocianato de benzoílo 2 (5,4 g, 33 mmol) en 40 ml de acetona se sometió a reflujo durante 6 horas y después se enfrió y se dejó permanecer a temperatura ambiente. El sólido cristalino separado se recogió por filtración y se lavó con acetona y se secó a vacío dando tiourea de benzoílo 3 (9,4 g, 28 mmol). Se trataron 9,0 g (26,8 mmol) de tiourea de benzoílo 3 con 600 ml de disolución de metóxido sódico 0,1 M. La disolución amarillo-naranja formada se dejó permanecer a temperatura ambiente durante toda la noche,

ES 2 315 566 T3

después se neutralizó con cloruro de hidrógeno metanólico hasta pH 7. La disolución resultante se trató con 100 ml de agua y la mezcla se concentró a 200 ml mediante destilación a vacío. El sólido cristalino amarillo separado se recogió por filtración. Después de la recristalización en agua-acetona (2:1) se obtuvieron 2,77 g (11,9 mmol) de tiourea 4. Una mezcla de 4 (2,3 g, 10 mmol) y $\text{ClCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ (1,1 g) en AcOH (20 ml) se calentó a 100° C durante toda la noche. La mezcla se vertió en agua y el sólido formado se aisló por filtración. Se lavó con agua dando tiazolidinona 5 (1,65 g, 6,1 mmol). Una mezcla de 5 (272 mg, 1,0 mmol), aldehído 6 (157 mg, 1,0 mmol) y AcONa (246 mg, 3,0 mmol) en AcOH (10 ml) se calentó a reflujo a 130°C durante 10 días. El sólido generado se recogió por filtración y se lavó con AcOH y agua, seguido de desecación *a vacío* dando el producto del título (328 mg, 0,80 mmol). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 12,95 (s, 1H), 8,94 (m, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,09-8,04 (m, 3H), 7,90-7,85 (m, 2H), 7,57 (dd, 1H); CL/EM: m/z 411 (M+1).

Ejemplo 98

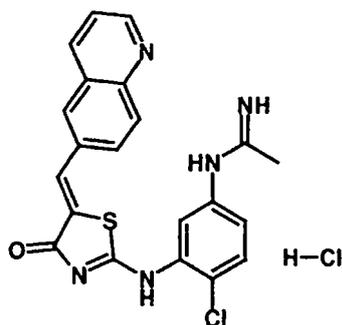
2-(5-amino-2-cloro-fenilamino)-5-quinolin-6-ilmetilen-tiazol-4-ona



Una mezcla de 2-(2-cloro-5-nitro-fenilamino)-5-quinolin-6-ilmetilen-tiazol-4-ona (100 mg, 0,42 mmol) y sulfuro de sodio nonahidrato (350 mg, 1,66 mmol) en 4 ml de EtOH, se calentó mediante microondas (SmithSynthesizer-Personal Chemistry) a 130°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró mediante destilación a vacío, después se añadió agua y se neutralizó con cloruro de amonio acuoso. El sólido generado se recogió por filtración y se lavó con agua, seguido de desecación *a vacío* dando el producto del título (33 mg, 0,086 mmol). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 12,63 (s, 1H), 8,94 (m, 1H), 8,94 (m, 1H), 8,47 (d, 1H), 4,16 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,40 (d, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,37 (s, 2H). CL/EM: m/z 381 (M+1).

Ejemplo 99

Clorhidrato de N-[4-cloro-3-(4-oxo-5-quinolin-6-ilmetilen-4,5-dihidro-tiazol-2-ilamino)-fenil]-acetamidina

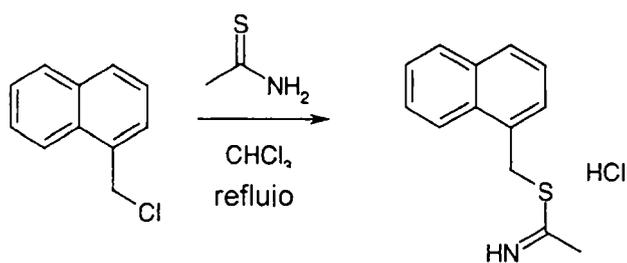


A una disolución agitada, enfriada (0°C) de 2-(5-amino-2-cloro-fenilamino)-5-quinolin-6-ilmetilen-tiazol-4-ona (39,7 mg, 0,1 mmol) en DMF (1 ml) se añadió clorhidrato de tioacetimidato 9 (28 mg, 0,11 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. Se eliminó la DMF burbujando gas nitrógeno y el aceite resultante se disolvió con metanol. el sólido insoluble se recogió por filtración y se lavó con metanol, seguido de desecación *a vacío* dando el compuesto del título (14 mg, 0,031 mmol). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 12,87 (s, 1H), 11,29 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,95 (m, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,22-7,15 (m, 2H), 2,31 (s, 3H). CL/EM: m/z 422 (M+1).

Nota: el clorhidrato de tioacetimidato 9 se preparó según un procedimiento de Tetrahedron Letters, Vol. 38, n° 2, pág. 179-182, 1997.

ES 2 315 566 T3

5



10

Los compuestos de los Ejemplos 100 a 109 se prepararon de manera análoga al procedimiento descrito en el Esquema B y el Ejemplo 62.

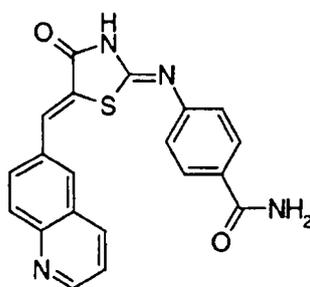
15

Ejemplo 100

20

4-[[4-oxo-5-(6-quinolinilmetiliden)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-3-il]amino]benzamida

25



30

35

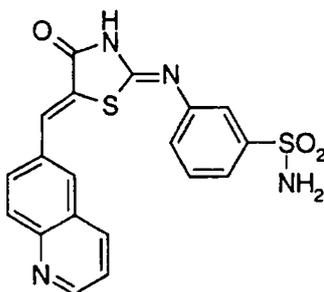
RMN ^1H (440 MHz, DMSO-d_6) ppm 7,11 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,82-8,04 (m, 4H), 8,10 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,83 (d, 1H), 11,86 (s, 1H). CL/EM: m/z 375 (M+1)+.

40

Ejemplo 101

3-[[4-oxo-5-(6-quinolinilmetiliden)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il]amino]bencenosulfonamida

45



50

55

RMN ^1H (440 MHz, DMSO-d_6) ppm 7,40-8,70 (m, 5H), 7,82 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,95 (d, 1H). CL/EM: m/z 411 (M+1)+.

60

65

ES 2 315 566 T3

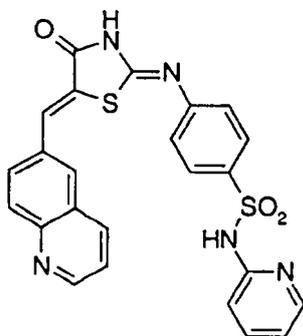
Ejemplo 102

4-[[4-oxo-5-(6-quinolinilmetiliden)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il]amino]-N-2-piridinilbencenosulfonamida

5

10

15



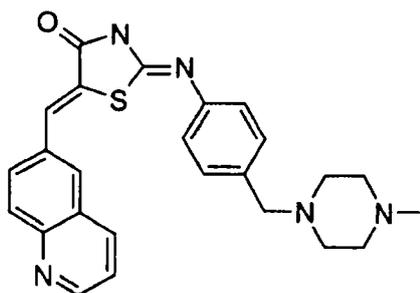
20 RMN ¹H (440 MHz, DMSO-d₆) ppm 5,95 (s, 1H), 6,54 (d, 2H), 6,89 (m, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,63 (m, 1H), 7,7-8,2 (m, 4H), 8,45 (m, 1H), 8,95 (m, 1H). CL/EM: *m/z* 488 (M+1)+.

Ejemplo 103

25 2-({4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]fenil}amino)-5-(6-quinolinilmetiliden)-1,3-tiazol-4(5H)-ona

30

35



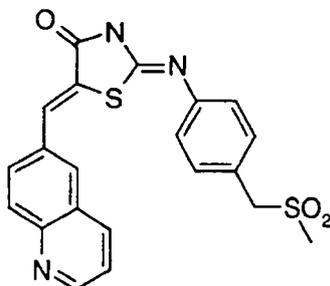
40 RMN ¹H (440 MHz, DMSO-d₆) ppm 2,38 (s, 3H), 2,65 (m, 4H), 2,86 (m, 4H), 3,68 (s, 2H), 7,06 (d, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,60 (m, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,00 (d, 2H), 8,25 (m, 1H), 8,45 (m, 1H), 8,95 (m, 1H). CL/EM: *m/z* 444 (M+1)+.

Ejemplo 104

45 2-({4-[metilsulfonyl]metil]fenil}amino)-5-(6-quinolinilmetiliden)-1,3-tiazol-4(5H)-ona

50

55



60

65 RMN ¹H (440 MHz, DMSO-d₆) ppm 2,92 (s, 3H), 4,52 (s, 2H), 6,53 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,62 (m, 1H), 7,83 (d, 2H), 7,95 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,95 (m, 1H), 11,89 (s, 1H). CL/EM: *m/z* 424 (M+1)+.

ES 2 315 566 T3

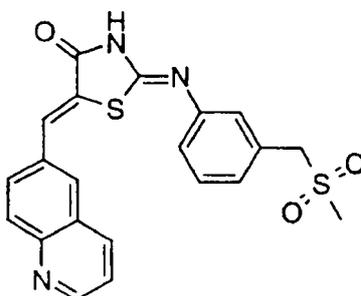
Ejemplo 105

2-({3-[(metilsulfonil)metil]fenil}amino)-5-(6-quinolinilmetiliden)-1,3-tiazol-4(5H)-ona

5

10

15



20

RMN ¹H (440 MHz, DMSO-d₆) ppm 2,96 (s, 3H), 4,58 (s, 2H), 6,53 (d, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,95 (m, 1H), 11,80 (s, 1H). CL/EM: *m/z* 424 (M+1)+.

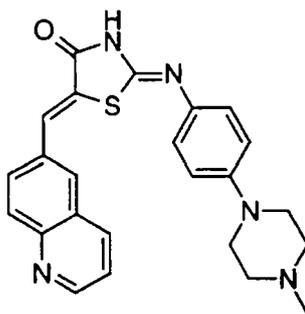
Ejemplo 106

2-{{4-(4-metil-1-piperazinil)fenil}amino}-5-(6-quinolinilmetiliden)-1,3-tiazol-4(5H)-ona

25

30

35



40

RMN ¹H (440 MHz, DMSO-d₆) ppm 2,25 (d, 4H), 3,28 (d, 4H), 3,35 (s, 3H), 6,98 (d, 2H), 7,00 (d, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,95 (m, 1H), 11,80 (s, 1H). CL/EM: *m/z* 430 (M+1)+.

Los tiempos de retención de HPLC en los siguientes Ejemplos se tomaron mediante el procedimiento de Agilent Eclipse ODS 4,6x250 mm, 1,5 ml/minutos, 5-95% agua/ACN en 10 minutos.

45

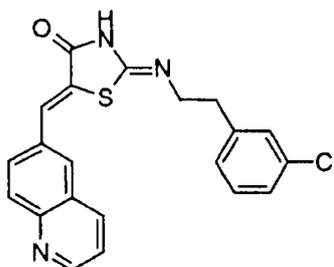
Ejemplo 107

2-{{2-(3-clorofenil)etil}amino}-5-(6-quinolinilmetiliden)-1,3-tiazol-4(5H)-ona

50

55

60



HPLC Tr = 4,74 minutos. CL/EM: *m/z* 394 (M-1)+, 396 (M+1)+.

65

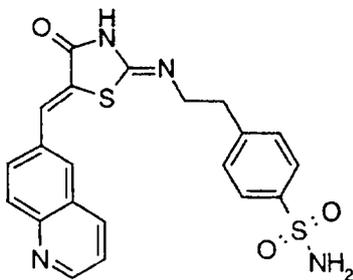
Ejemplo 108

4-(2-[[4-oxo-5-(6-quinolinilmetiliden)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il]amino]etil)bencenosulfonamida

5

10

15



20

HPLC Tr = 3,49 minutos. CL/EM: m/z 439 (M+1)+.

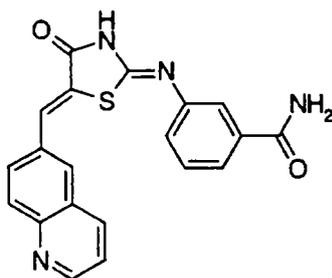
Ejemplo 109

25

3-[[4-oxo-5-(6-quinolinilmetiliden)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il]amino]benzamida

30

35



40

HPLC Tr = 3,57 minutos. CL/EM: m/z 375 (M+1)+.

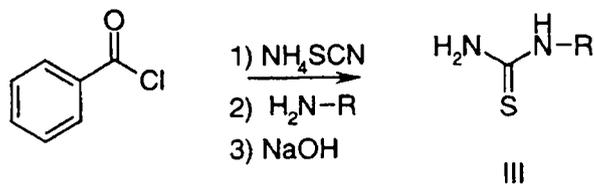
45

Los compuestos de los Ejemplos 110-115 se prepararon según el Esquema A con la diferencia de que se preparó una tiourea de fórmula III según un procedimiento descrito por Walczynski K. *et al.* en *Il Fàrmaco* 55 (2000) 569-574 (Esquema E) o por Rasmussen, F.J. en *Synthesis* 1988, 456-459.

Esquema E

50

55



60

65

ES 2 315 566 T3

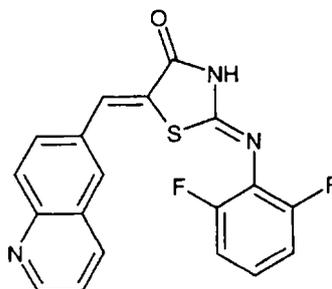
Ejemplo 110

2-[2(2,6-difluoro-fenilamino)-metilen]-5-quinolin-6-ilmetilen-tiazolidin-4-ona

5

10

15



20

25

30

Se añadió gota a gota cloruro de benzoílo (5,44 g, 38 mmol) a una disolución de tiocianato de amonio (2,55 g, 42,6 mmol) en acetona. La disolución se sometió a reflujo durante 10 minutos, tras los cuales se añadió, gota a gota, una disolución de 2,6-difluoro-anilina (5,0 g, 38,8 mmol) en acetona y la disolución se sometió a reflujo durante aproximadamente 5 minutos. La disolución se vertió entonces en 500 ml de agua y el sólido resultante precipitó. El sólido cristalino separado se recogió por filtración y después se calentó en disolución de NaOH (3 g en 50 ml de H₂O). La disolución se acidificó con HCl conc., luego se hizo ligeramente básica usando NH₄OH conc. Se observó y recogió un sólido cristalino, obteniendo (2,6-difluoro-fenil)-tiourea. Se calentó a reflujo una mezcla de la tiourea (5,7 g, 30,3 mmol), AcONa (2,43 g) y ClCH₂CO₂H (2,86 g) en AcOH (20 ml), a 130°C durante 4 horas. La mezcla se vertió en agua y el sólido formado se aisló por filtración. Se lavó con agua dando la tiazolidinona deseada (un compuesto de fórmula IV en el que R es 2,6-difluorofenil) (6,75 g, 29,6 mmol). Se calentó a reflujo una mezcla de la tiazolidinona (200 mg, 0,8 mmol), 6-formilquinolina (137 mg, 0,8 mmol) y AcONa (211 mg, 2,4 mmol), a 130°C durante 2 días. Se añadió agua a la disolución y se generó un sólido que se recogió por filtración y se lavó con agua, seguido de desecación *a vacio* dando el compuesto del título como un sólido amarillo. ES (+/-) EM e/m = 368,0 (M+H). HPLC (tr) = 4,53 min.

35

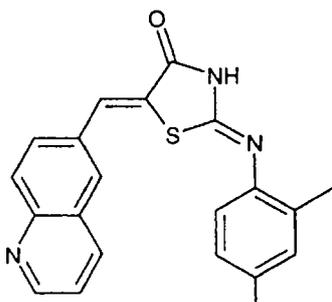
Ejemplo 111

2-[2(2,6-difluoro-fenilamino)-metilen]-5-quinolin-6-ilmetilen-tiazolidin-4-ona

40

45

50



55

Preparado según el procedimiento del Ejemplo 110 anterior, excepto que se usó 4-cloro-2-metil-fenil-tiourea (2,00 g, 9,98 mmol; disponible en el mercado) como la tiourea apropiada. El compuesto del título fue un sólido amarillo. ES (+/-) EM e/m = 379,8 (M+H). HPLC (tr) = 5,19 minutos.

60

65

ES 2 315 566 T3

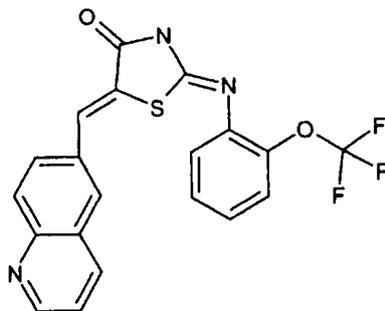
Ejemplo 112

Ácido [2,4-dicloro-5-(4-oxo-5-quinolin-6-ilmetilen-tiazolidin-2-ilidenamino)-fenoxi]-acético

5

10

15



20

Preparado según el Ejemplo 110, excepto que se usa un isotiocianato de benzoílo disponible en el mercado en lugar de generarlo *in situ*. Se formó un precipitado sólido y se recogió dando el compuesto del título como un sólido amarillo amarillado. ES (+/-) EM e/m = 416,0 (M+H). HPLC (tr) = 5,24 min.

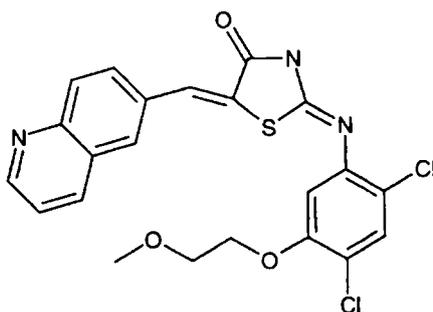
Ejemplo 113

25

2-[2,4-dicloro-5-(2-metoxi-etoxi)-fenilimino]-5-quinolin-6-ilmetilen-tiazolidin-4-ona

30

35



40

Se preparó según el Ejemplo 110 anterior, excepto que se usó un isotiocianato de benzoílo disponible en el mercado en lugar de generarlo *in situ*. Se formó un precipitado sólido y se recogió dando el compuesto del título como un sólido amarillo. ES (+/-) EM e/m = 474,2 (M+H). HPLC (tr) = 5,54 minutos.

45

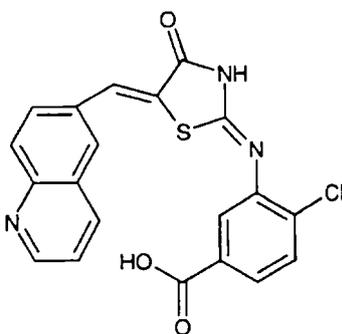
Ejemplo 114

Ácido 4-cloro-3-(4-oxo-5-quinolin-6-ilmetilen-tiazolidin-2-ilidenamino)-benzoico

50

55

60



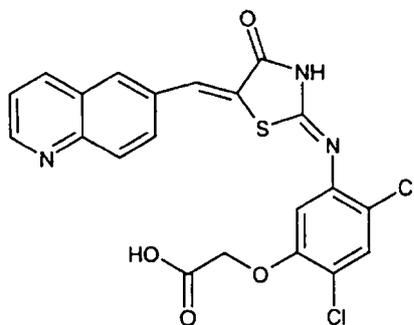
65

Se preparó según el Ejemplo 110, excepto que se usó un isotiocianato de benzoílo disponible en el mercado en lugar de generarlo *in situ*. La tiourea no cristalizó por lo que la disolución se eliminó a vacío y se usó en la etapa de tiazolidinona. Las sales de sodio se filtraron durante esta etapa mientras la disolución de HOAC estaba aún caliente. La etapa final dio un sólido precipitado que se recogió dando el compuesto del título como un sólido blanco. ES (+/-) EM e/m = 410,2 (M+H). HPLC (tr) = 4,12 minutos.

ES 2 315 566 T3

Ejemplo 115

Ácido [2,4-dicloro-5-(4-oxo-5-quinolin-6-ilmetilen-tiazolidin-2-ilidenamino)-fenoxi]-acético



Se preparó según el Ejemplo 110, excepto que se usó un isotiocianato de benzofilo disponible en el mercado en lugar de generarlo *in situ*. La anilina inicial éster etílico del ácido (5-amino-2,4-dicloro-fenoxi)-acético, se hidrolizó a un ácido agitando con NaOH. La tiourea no cristalizó de manera que la disolución se eliminó a vacío y se usó en la etapa de tiazolidinona. Las sales de sodio se filtraron durante esta etapa, mientras la disolución de HOAC aún estaba caliente. La etapa final dio un precipitado sólido que se recogió dando el compuesto del título como un sólido blanco. ES (+/-) EM e/m = 474,0 (M+H). HPLC (tr) = 4,73 minutos.

Procedimientos y Datos Biológicos

Según se ha demostrado mediante los compuestos representativos de la presente invención en la Tabla 1, los compuestos de la presente invención tienen propiedades farmacológicas valorables debido a su gran capacidad de inhibir la enzima quinasa hYAK3.

Los ensayos de fosforilación de sustratos se llevaron a cabo de la siguiente manera:

Ensayos de centelleo por proximidad de YAK3 usando Ser164 de la proteína básica de mielina como fosfoaceptor.

La fuente del sustrato peptídico Ser164: El péptido Ser164 biotinilado, S164A (Biotinil-LGGRDSRAGS*PMARR-OH), secuencia proveniente del extremo C-terminal de la proteína básica de mielina (MBP) bovina con Ser 162 sustituido como Ala162, se compró en California Peptide Research Inc. (Napa, CA) y se determinó su pureza por HPLC. La fosforilación tiene lugar en la posición 164 (marcada como S* anteriormente). La masa molecular calculada del péptido fue de 2166 dalton. La muestra sólida se disolvió en DMSO 10 mM, se formaron alícuotas y se almacenó a -20°C hasta su uso.

La fuente de la enzima: hYAK3: Glutathion-S-Transferasa (GST)-hYak3-His6 que contiene 124-526 residuos de aminoácidos de YAK3 humana (aa 124-526 de ID SEC n° 2 en la patente de los Estados Unidos n° 6.323.318) se purificó del sistema de expresión de baculovirus en células Sf9 usando una columna cromatográfica 4B de Glutathion Sefarosa seguida de una columna cromatográfica de Ni-NTA-Agarosa. Se logra una pureza que es, típicamente, mayor del 65%. Las muestras se almacenaron en Tris 50 mM, NaCl 150 mM, 10% glicerol, 0,1% triton, imidazol 250 mM, β-mercaptoetanol 10 mM, pH 8,0, a -80°C hasta su uso.

Ensayo de quinasa de hYAK3 purificada: los ensayos se llevaron a cabo en placas de 96 pocillos (Costar, Catálogo n° 3789) o de 384 pocillos (Costar, Catálogo n° 3705). La mezcla de reacción (en un volumen de 20, 25 o 40 μl) contenía, en concentraciones finales, tampón Hepes 25 mM, pH 7,4; MgCl₂ 10 mM; β-mercaptoetanol 10 mM; 0,0025% de Tween-20; ATP 0,001 mM, 0,1 μCi de [^γ-³³P]ATP; hYAK3 purificada (7-14 ng/ensayo; 4 nM final); y péptido Ser 164 4 μM. Los compuestos, tritiados en DMSO, se evaluaron a concentraciones que variaban entre 50 μM y 0,5 nM. Las concentraciones finales de ensayo de DMSO no sobrepasaron el 5%, dando como resultado una pérdida de actividad de YAK3 de menos del 15% con respecto a los controles sin DMSO. Las reacciones se incubaron durante 2 horas a temperatura ambiente y se detuvieron añadiendo 75 μl de 0,19 μg de perlas de centelleo por proximidad de Estreptavidina (Amersham Pharmacia Biotech, Catalog n° RPNQ 0007) en PBS, pH 7,4, EDTA 10 mM, 0,1% Triton X-100, ATP 1 mM. En las condiciones de ensayo definidas anteriormente, la K_m (aparente) para ATP se determinó que era 7,2 +/- 2,4 μM.

TABLA 1

Nº compuestos Ejemplo	Valores pCl ₅₀
18	++++
98	++++
58	+++
13	++
64	+

Leyenda

Valores pCl ₅₀	Símbolo
10-9	++++
8,99-8	+++
7,99-7	++
6,99-6	+

$$pCl_{50} = -\log_{10}(Cl_{50})$$

Utilidad de la presente invención

Los datos biológicos anteriores muestran claramente que los compuestos de fórmula I o II son útiles para tratar o prevenir patologías en las que las proteínas hYAK3 están implicadas, especialmente enfermedades de los sistemas eritroides y hematopoyéticos, seleccionadas de, anemias debidas a insuficiencia renal o a enfermedad crónica, como por ejemplo autoinmunidad, VIH o cáncer y anemias inducidas por fármacos, síndrome mielodisplásico, anemia aplásica, mielosupresión y citopenia.

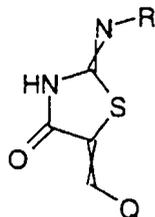
Los compuestos de fórmula I o II son especialmente útiles en el tratamiento de enfermedades del sistema hematopoyético, particularmente anemias. Dichas anemias incluyen una anemia seleccionada del grupo constituido por anemia aplásica y síndrome mielodisplásico. Dichas anemias incluyen también aquellas en las que la anemia es una consecuencia de una enfermedad primaria seleccionada del grupo constituido por: cáncer, leucemia y linfoma.

Dichas anemias incluyen también aquellas en las que la anemia es una consecuencia de una enfermedad primaria seleccionada del grupo constituido por: enfermedad, insuficiencia o daño renal. Dichas anemias incluyen aquellas en las que la anemia es una consecuencia de la quimioterapia o de la radioterapia, en particular en las que la quimioterapia es quimioterapia para cáncer o tratamiento AZT para infección VIH. Dichas anemias incluyen aquellas en las que la anemia es una consecuencia de un trasplante de médula ósea o trasplante de una célula madre. Dichas anemias incluyen también la anemia de los recién nacidos. Dichas anemias incluyen también aquellas que son consecuencia de una infección vírica, fúngica, microbiana o parasitaria.

Los compuestos de fórmula I o II son útiles también para potenciar el número normal de hematíes. Dicha potenciación es deseable para diversos propósitos, especialmente propósitos médicos como por ejemplo preparación de un paciente para transfusión y preparación de un paciente para cirugía.

REIVINDICACIONES

1. Uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, o una sal o solvato del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de anemia, anemia aplásica, síndrome mielodisplásica, mielosupresión o citopenia en un mamífero.

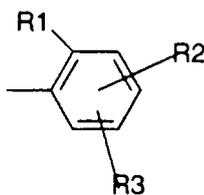


I

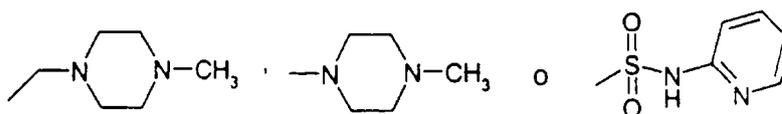
en la que

R es cicloalquilo C₃₋₆ o naftilo; o

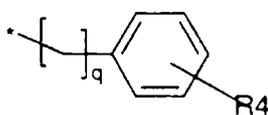
R es



en la que R¹ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -NO₂; -S(=O)-alquilo C₁₋₆, -OH, -CF₃, -CN, -CO₂H, -OCF₃ o -CO₂-alquilo C₁₋₆, y R² y R³ son, independientemente, hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -C-alquilo C₁₋₆, -NO₂, -OCH₂(C=O)OH, -OCH₂CH₂OCH₃, -SO₂NH₂, -CH₂SO₂CH₃, -NH(C=NH)CH₃; o R² y R³ pueden ser, independientemente, un radical de fórmula

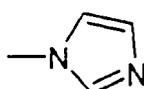


R es



en la que q es uno o dos; R⁴ es hidrógeno, halógeno o -SO₂NH₂; o

R es -(CH₂)_n-NR^kR^l en la que n es 2 o 3, y R^k y R^l son, independientemente, alquilo C₁₋₆; o NR^kR^l juntos forman

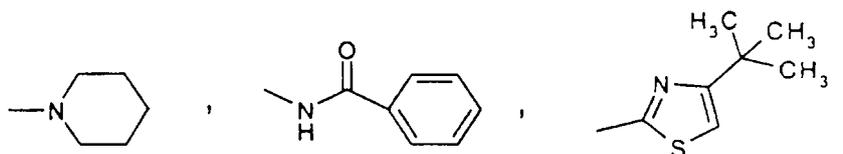


; o

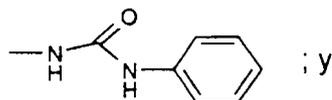
ES 2 315 566 T3

R es

5



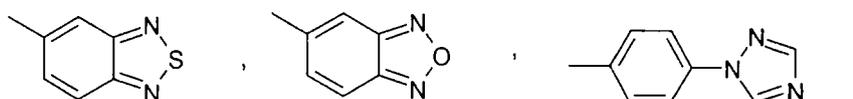
10



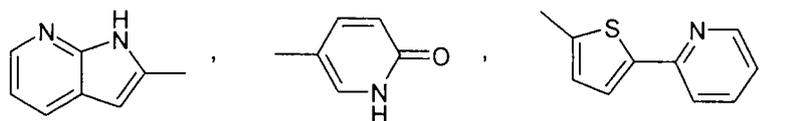
15

Q es

20

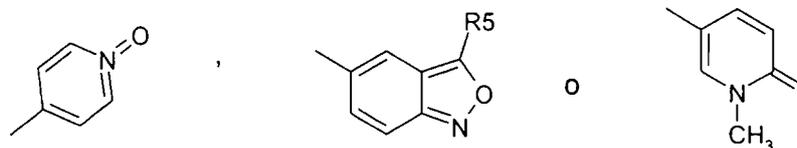


25



30

35

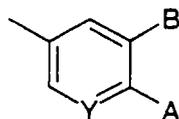


40

en la que R⁵ es hidrógeno, fenilo sustituido opcionalmente con hasta tres alquilo C₁₋₆ o halógeno, o alquilo C₁₋₆; o

Q es

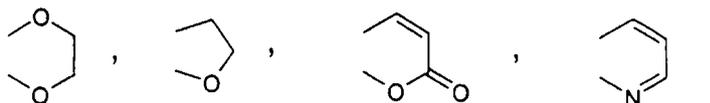
45



50

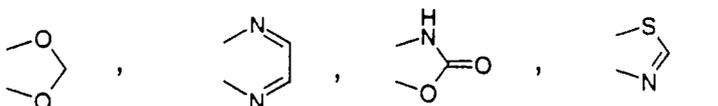
en la que Y es CH y A y B juntos son parte de

55

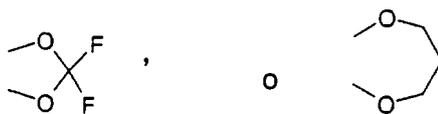


60

65

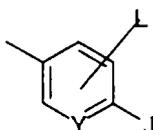


ES 2 315 566 T3



10 con tal que en la posición orto de Y sea N u O; o

Q es



en la que Y es N o CH; J es hidrógeno, NH₂, OH o -O-alquilo C₁₋₆; y L es hidrógeno, NH₂, halógeno, -NO₂ o -O-alquilo C₁₋₆.

25 2. Uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1 y uno o más vehículos, diluyentes y excipientes farmacéuticamente aceptables en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir anemia, anemia aplásica, síndrome mielodisplásico, melosupresión o citopenia en un mamífero, causados por el desequilibrio o la actividad inapropiada de hYAK3.

30 3. Uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1 y uno o más vehículos, diluyentes y excipientes farmacéuticamente aceptables en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir enfermedades seleccionadas del grupo que consiste en: anemia, anemia aplásica, síndrome mielodisplásico, melosupresión y citopenia.

35 4. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, o 3, en el que un compuesto de fórmula I es seleccionado del grupo que consiste en:

2-(2-Cloro-5-fluoro-fenilimino)-5-(2,3-dihidro-benzo[1-6]dioxin-6-ilmetilen)-tiazolidin-4-ona;

40 2-(2-Cloro-fenilimino)-5-(2-oxo-2H-cromen-6-ilmetilen)-tiazolidin-4-ona;

2-(2-Cloro-fenilimino)-5-(2-oxo-2H-cromen-6-ilmetilen)-tiazolidin-4-ona;

45 2-(2-Cloro-fenilimino)-5-(2-oxo-2H-cromen-6-ilmetilen)-tiazolidin-4-ona;

5-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-ilmetilen)-2-(2,4,6-trimetil-fenilimino)-tiazolidin-4-ona;

2-Ciclohexilimino-5-(2,3-dihidro-benzo[1-6]dioxin-6-ilmetilen)-tiazolidin-4-ona;

50 2-Ciclohexilimino-5-(2,3-dihidro-benzofuran-5-ilmetilen)-tiazolidin-4-ona;

5-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilen-2-(cloro-fenilimino)-tiazolidin-4-ona;

5-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-ilmetilen)-2-o-tolilimino-tiazolidin-4-ona;

55 5-(2,3-Dihidro-benzo[1-6]dioxin-6-ilmetilen)-2-o-tolilimino-tiazolidin-4-ona;

5-[2-(2-Cloro-fenilimino)-4-oxo-tiazolidin-5-ilidenmetil]-3H-benzooxazol-2-ona;

60 2-(2-Trifluorometil-fenilimino)-5-(2,3-dihidro-benzofuran-5-ilmetilen)-tiazolidin-4-ona;

2-(2-Bromo-fenilimino)-5-(2,3-dihidro-benzofuran-5-ilmetilen)-tiazolidin-4-ona;

2-(2,6-Dicloro-fenilimino)-5-(2,3-dihidro-benzofuran-5-ilmetilen)-tiazolidin-4-ona;

65 5-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-ilmetilen)-2-(2-metilsulfanil-fenilimino)-tiazolidin-4-ona;

ES 2 315 566 T3

- 5-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-ilmetilen)-2-(2-fluoro-fenilimino)-tiazolidin-4-ona;
2-(2-Metilsulfanil-fenilimino)-5-(quinolin-6-ilmetilen)-tiazolidin-4-ona;
5 2-(2-Bromo-fenilimino)-5-(quinolin-6-ilmetilen)-tiazolidin-4-ona;
2-(2,3-Dimetil-fenilimino)-5-(quinolin-6-ilmetilen)-tiazolidin-4-ona;
2-(Naftalen-1-ilimino)-5-(quinolin-6-ilmetilen)-tiazolidin-4-ona;
10 5-(Quinolin-6-ilmetilen)-2-(2-trifluorometil-fenilimino)-tiazolidin-4-ona;
2-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenilimino)-5-(quinolin-6-ilmetilen)-tiazolidin-4-ona;
15 2-(2,6-Dicloro-fenilimino)-5-(quinolin-6-ilmetilen)-tiazolidin-4-ona;
2-(2-Bromo-fenilimino)-5-(2,3-dihidro-benzo[1-6]dioxin-6-ilmetilen)-tiazolidin-4-ona;
5-(Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilen)-2-(2-bromo-fenilimino)-tiazolidin-4-ona;
20 2-(2-Cloro-fenilimino)-5-(quinoxalin-6-ilmetilen)-tiazolidin-4-ona;
2-(2,6-Dicloro-fenilimino)-5-(2,3-dihidro-benzo[1-6]dioxin-6-ilmetilen)-tiazolidin-4-ona;
25 5-(2,3-Dihidro-benzo[1-6]dioxin-6-ilmetilen)-2-(2-nitro-fenilimino)-tiazolidin-4-ona;
5-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-ilmetilen)-2-(2-nitro-fenilimino)-tiazolidin-4-ona;
2-(2-Cloro-4-fluoro-5-metil-fenilimino)-5-(2,3-dihidro-benzofuran-5-ilmetilen)-tiazolidin-4-ona;
30 Éster metílico del ácido 3-cloro-4-[5-(2,3-dihidro-benzofuran-5-ilmetilen)-4-oxo-tiazolidin-2-ilidenamino]-benzoico;
2-(2-Cloro-5-fluoro-fenilimino)-5-(2,3-dihidro-benzofuran-5-ilmetilen)-tiazolidin-4-ona;
35 2-(2-Cloro-4-trifluorometil-fenilimino)-5-(2,3-dihidro-benzofuran-5-ilmetilen)-tiazolidin-4-ona;
2-(4-Bromo-2-cloro-fenilimino)-5-(2,3-dihidro-benzofuran-5-ilmetilen)-tiazolidin-4-ona;
40 5-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-ilmetilen)-2-(2-metanosulfinil-fenilimino)-tiazolidin-4-ona;
Ácido 3-cloro-4-[5-(2,3-dihidro-benzofuran-5-ilmetilen)-4-oxo-tiazolidin-2-ilidenamino]-benzoico;
45 5-[2-(2-Cloro-fenilimino)-4-oxo-tiazolidin-5-ilidenmetil]-1H-piridin-2-ona;
2-(2-Metilsulfanil-fenilimino)-5-(quinolin-6-ilmetilen)-tiazolidin-4-ona;
2-(2-Cloro-4-fluoro-5-metil-fenilimino)-5-(quinolin-6-ilmetilen)-tiazolidin-4-ona;
50 2-(2-Cloro-5-fluoro-fenilimino)-5-(quinolin-6-ilmetilen)-tiazolidin-4-ona;
2-(2-Cloro-5-fluoro-fenilimino)-5-(2,3-dihidro-benzo[1-6]dioxin-6-ilmetilen)-tiazolidin-4-ona;
55 2-(2-Cloro-4-trifluorometil-fenilimino)-5-quinolin-6-ilmetilen-tiazolidin-4-ona;
5-(Benzotiazol-6-ilmetilen)-2-(2-cloro-fenilimino)-tiazolidin-4-ona;
5-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-5-ilmetilen)-2-(2-bromo-fenilimino)-tiazolidin-4-ona;
60 5-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-5-ilmetilen)-2-(2-cloro-5-fluoro-fenilimino)-tiazolidin-4-ona;
5-(Benzotiazol-6-ilmetilen)-2-(2,6-dicloro-fenilimino)-tiazolidin-4-ona;
65 2-(2-Cloro-fenilimino)-5-(4-hidroxi-3-nitro-benciliden)-tiazolidin-4-ona;
2-(2-Cloro-fenilimino)-5-(4-hidroxi-3-metoxi-benciliden)-tiazolidin-4-ona;

ES 2 315 566 T3

- 2-(2-Cloro-fenilimino)-5-(4,-hidroxi-2-metoxi-benciliden)-tiazolidin-4-ona;
2-(2-Cloro-fenilimino)-5-(4-hidroxi-benciliden)-tiazolidin-4-ona;
5 2-(2-Cloro-fenilimino)-5-(4-metoxi-benciliden)-tiazolidin-4-ona;
5-(3-Cloro-4-hidroxi-benciliden)-2-(2-cloro-fenilimino)-tiazolidin-4-ona;
2-(2-Cloro-fenilimino)-5-(3-fluoro-4-metoxi-benciliden)-tiazolidin-4-ona;
10 2-(2,6-Dicloro-fenilimino)-5-(3-fluoro-4-hidroxi-benciliden)-tiazolidin-4-ona;
2-(2-Cloro-fenilimino)-5-(3-fluoro-4-hidroxi-benciliden)-tiazolidin-4-ona;
15 2-(2-Cloro-5-fluoro-fenilimino)-5-(3-fluoro-4-hidroxi-benciliden)-tiazolidin-4-ona;
5-(3-Fluoro-4-hidroxi-benciliden)-2-o-tolilimino-tiazolidin-4-ona;
2-(2-Cloro-fenilimino)-5-quinolin-6-ilmetilen-tiazolidin-4-ona;
20 5-Quinolin-6-ilmetilen-2-(2,4,6-trimetil-fenilimino)-tiazolidin-4-ona;
5-Quinolin-6-ilmetilen-2-o-tolilimino-tiazolidin-4-ona;
25 2-(2-Metoxi-fenilimino)-5-quinolin-6-ilmetilen-tiazolidin-4-ona;
5-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-ilmetilen)-2-(2-dimetilamino-etilamino)-tiazol-4-ona;
N'-(4-oxo-5-quinolin-6-ilmetilen-4,5-dihidro-tiazol-2-il)-hidrazida de ácido benzoico;
30 2-(2-Dimetilamino-etilimino)-5-quinolin-6-ilmetilen-tiazolidin-4-ona;
5-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-ilmetilen)-2-(piperidin-1-ilamino)-tiazol-4-ona;
35 2-Bencilamino-5-(2,3-dihidro-benzofuran-5-ilmetilen)-tiazol-4-ona;
2-(4-*terc*-butil-tiazol-2-ilamino)-5-(2,3-dihidro-benzofuran-5-ilmetilen)-tiazol-4-ona;
40 4- {[5-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-ilmetilen)-4-oxo-4,5-dihidro-tiazol-2-ilamino]-metil}-bencenosulfonamida;
5-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-ilmetilen)-2-(3-dimetilamino-propilamino)-tiazol-4-ona;
5-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-ilmetilen)-2-(3-imidazol-1-il-propilamino)-tiazol-4-ona;
45 N'-[5-(2,3-dihidro-benzofuran-5-ilmetilen)-4-oxo-4,5-dihidro-tiazol-2-il]-hidrazida del ácido fenilcarbámico;
N'-[5-(2,3-dihidro-benzofuran-5-ilmetilen)-4-oxo-4,5-dihidro-tiazol-2-il]-hidrazida del ácido benzoico;
50 5-Benzo[1,2,5]tiadiazol-5-ilmetilen-2-(2,3,4-trifluoro-fenilamino)-tiazol-4-ona;
5-Benzo[1,2,5]oxadiazol-5-ilmetilen-2-(2-nitro-fenilamino)-tiazol-4-ona;
2-(2,6-Dicloro-fenilamino)-5-(4-[1,2,4]triazol-1-il-benciliden)-tiazol-4-ona;
55 2-(2,6-Dicloro-fenilamino)-5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-ilmetilen)-tiazol-4-ona;
5-Benzo[1,2,5]tiadiazol-5-ilmetilen-2-(2,6-dicloro-fenilamino)-tiazol-4-ona;
5-[2-(2-Metoxi-6-metil-fenilamino)-4-oxo-4H-tiazol-5-ilidenmetil]-1H-piridin-2-ona;
60 5-Benzo[1,2,5]tiadiazol-5-ilmetilen-2-(2-nitro-fenilamino)-tiazol-4-ona;
2-(2-Bromo-6-fluoro-fenilamino)-5-quinolin-6-ilmetilen-tiazol-4-ona;
65 2-(2-Metoxi-6-metil-fenilamino)-5-quinolin-6-ilmetilen-tiazol-4-ona;
5-Quinolin-6-ilmetilen-2-(2,3,4-trifluoro-fenilamino)-tiazol-4-ona;

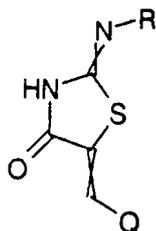
ES 2 315 566 T3

2-(2,6-Dicloro-fenilamino)-6-(2-oxo-2H-cromen-6-ilmetilen)-tiazol-4-ona;
2-(2-Bromo-fenilamino)-5-(5-piridin-2-il-tiofen-2-ilmetilen)-tiazol-4-ona;
5 2-(2-Bromo-fenilamino)-5-(1-oxi-piridin-4-ilmetilen)-tiazol-4-ona;
2-(2-Bromo-fenilamino)-5-(3-p-tolil-benzo[c]isoxazol-5-ilmetilen)-tiazol-4-ona;
2-(2-Bromo-fenilamino)-5-(3,4-dihidro-2H-benzo[b] [1-6]dioxepin-7-ilmetilen)-tiazol-4-ona;
10 5-Benzo[1,2,5]oxadiazol-5-ilmetilen-2-(2-bromo-fenilamino)-tiazol-4-ona;
2-(2,6-Dicloro-fenilamino)-5-(2-metoxi-piridin-3-ilmetilen)-tiazol-4-ona;
15 2-(2-Cloro-fenilamino)-5-(6-metoxi-piridin-3-ilmetilen)-tiazol-4-ona;
2-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenilamino)-5-quinolin-6-ilmetilen-tiazol-4-ona;
2-(2-Bromo-fenilamino)-5-(4-hidroxi-3-metoxi-benciliden)-tiazol-4-ona;
20 5-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-ilmetilen)-2-(2-metoxi-fenilamino)-tiazol-4-ona;
2-(2-Nitro-fenilamino)-5-quinolin-6-ilmetilen-tiazol-4-ona;
25 2-(2-Bromo-fenilamino)-5-(3,4-diamino-benciliden)-tiazol-4-ona;
5-[2-(2-Cloro-fenilimino)-4-oxo-tiazolidin-5-ilidenmetil]-1-metil-1H-piridin-2-ona;
2-(2-Cloro-5-nitro-fenilamino)-5-quinolin-6-ilmetilen-tiazol-4-ona;
30 2-(5-Amino-2-cloro-fenilamino)-5-quinolin-6-ilmetilen-tiazol-4-ona;
Clorhidrato de N-[4-Cloro-3-(4-oxo-5-quinolin-6-ilmetilen-4,5-dihidro-tiazol-2-ilamino)-fenil]-acetamidina;
35 4-{[4-oxo-5-(6-quinolinilmetiliden)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il]amino}benzamida;
3-{[4-oxo-5-(6-quinolinilmetiliden)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il]amino}bencenosulfonamida;
4-{[4-oxo-5-(6-quinolinilmetiliden)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il]amino}-N-2-piridinilbencenosulfonamida;
40 2-({4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]fenil}amino)-5-(6-quinolinilmetiliden)-1,3-tiazol-4(5H)-ona;
2-({4-[(metilsulfonil)metil]fenil}amino)-5-(6-quinolinilmetiliden)-1,3-tiazol-4(5H)-ona;
45 2-({3-[(metilsulfonil)metil]fenil}amino)-5-(6-quinolinilmetiliden)-1,3-tiazol-4(5H)-ona;
2-{{4-(4-metil-1-piperazinil)fenil}amino)-5-(6-quinolinilmetiliden)-4(5H)-ona;
2-{{2-(3-clorofenil)etil}amino)-5-(6-quinolinilmetiliden)-1,3-tiazol-4(5H)-ona;
50 4-(2-{{4-oxo-5-(6-quinolinilmetiliden)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il]amino}etil)bencenosulfonamida;
3-{{4-oxo-5-(6-quinolinilmetiliden)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il]amino}benzamida;
55 2-[(2,6-Difluoro-fenilamino)-metilen]-5-quinolin-6-ilmetilen-tiazolidin-4-ona;
2-[(2,6-Difluoro-fenilamino)-metilen]-5-quinolin-6-ilmetilen-tiazolidin-4-ona;
Ácido [2,4-dicloro-5-(4-oxo-5-quinolin-6-ilmetilen-tiazolidin-2-ilidenamino)-fenoxi]-acético;
60 2-[2,4-Dicloro-S-(2-metoxi-etoxi)-fenilimino]-5-quinolin-6-ilmetilen-tiazolidin-4-ona;
Ácido 4-cloro-3-(4-oxo-5-quinolin-6-ilmetilen-tiazolidin-2-ilidenamino)-benzoico; y
65 Ácido [2,4-dicloro-5-(4-oxo-5-quinolin-6-ilmetilen-tiazolidin-2-ilidenamino)-fenoxi]-acético

ES 2 315 566 T3

5. Un compuesto de fórmula II, o una sal o solvato del mismo,

5



10

II

15

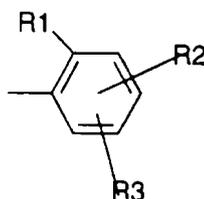
en la que

R es cicloalquilo C₃₋₆ o naftilo; o

20

R es

25

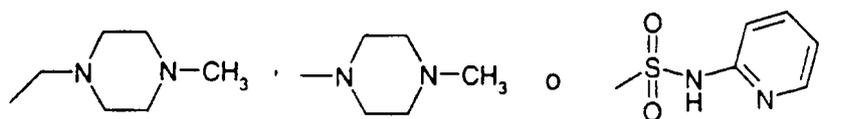


30

en la que R¹ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -NO₂, -S(=O)-alquilo C₁₋₆, -OH, -CF₃, -CN, -CO₂H, -OCF₃ o -CO₂-alquilo C₁₋₆, y R² y R³ son, independientemente, hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -NO₂, -S(=O)-alquilo C₁₋₆, -OH, -CF₃, -CN, -CO₂H, -CO₂-alquilo C₁₋₆, -CONH₂, -NH₂, -OCH₂(C=O)OH, -OCH₂CH₂OCH₃, -SO₂NH₂, -CH₂SO₂CH₃, -NH(C=NH)CH₃; o R² y R³ pueden ser, independientemente, un radical de fórmula

35

40

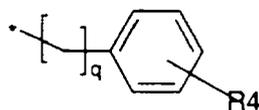


45

o

R es

50



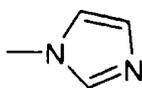
55

en la que q es uno o dos; R⁴ es hidrógeno, halógeno o -SO₂NH₂; o

60

o R es -(CH₂)_n-NR^kR^l en la que n es 2 o 3 y R^k y R^l son, independientemente, alquilo C₁₋₆; o -NR^kR^l juntos forman;

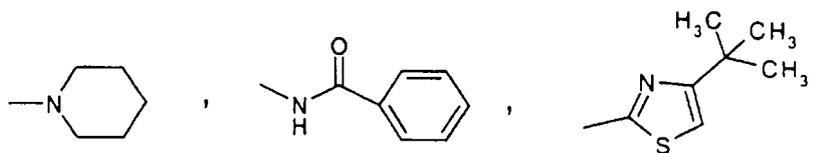
65



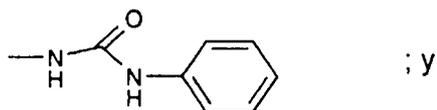
ES 2 315 566 T3

R es

5



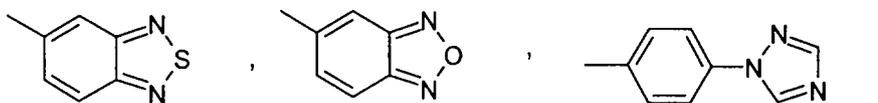
10



15

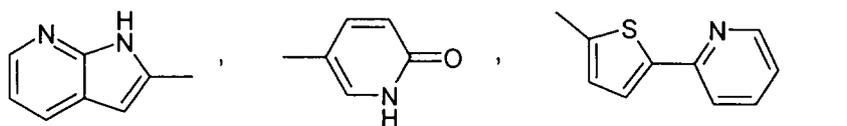
Q es

20



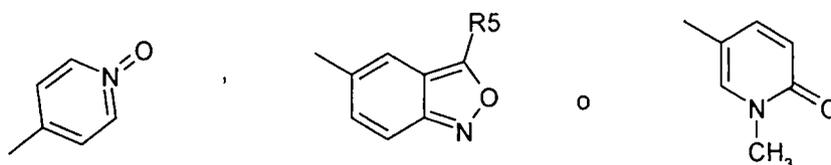
25

30



35

40



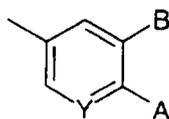
45

o

en las que R⁵ es hidrógeno, fenilo sustituido opcionalmente con hasta tres alquilo C₁₋₆ o halógeno, o alquilo C₁₋₆;

Q es

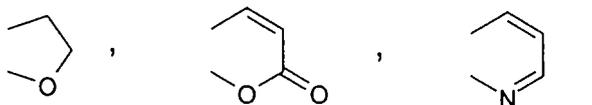
50



55

en la que Y es CH; y A y B juntos son parte de

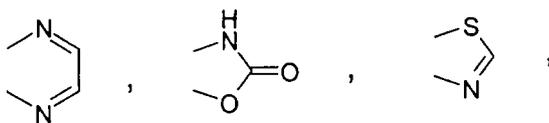
60



65

ES 2 315 566 T3

5



10



15

con tal que en la posición orto de Y sea N u O.

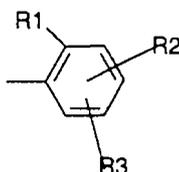
6. Un compuesto de fórmula II de la reivindicación 5 en el que

20

R es cicloalquilo C₃₋₆ o naftilo; o

R es

25

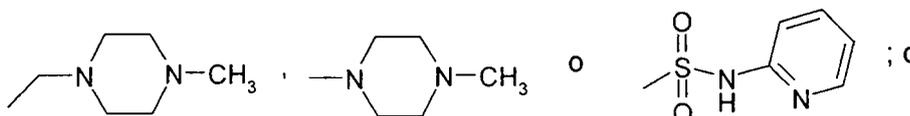


30

en la que R¹ es halógeno, alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -NO₂, -S(=O)-alquilo C₁₋₆, -OH, -CF₃, -CN, -CO₂H, -OCF₃ o -CO₂-alquilo C₁₋₆, y R² y R³ son, independientemente, hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -NO₂, -S(=O)-alquilo C₁₋₆, -OH, -CF₃, -CN, -CO₂H, -CO₂-alquilo C₁₋₆, -CONH₂, -NH₂, -OCH₂(C=O)OH, -OCH₂CH₂OCH₃, -SO₂NH₂, -CH₂SO₂CH₃, -NH(C=NH)CH₃; o R² y R³ pueden ser, independientemente, un radical de fórmula

35

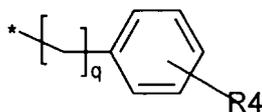
40



45

R es

50

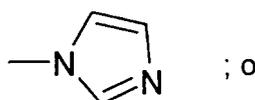


en la que q es uno o dos; R⁴ es hidrógeno, halógeno, o -SO₂NH₂; o

55

R es -(CH₂)_n-NR^kR^l en la que n es 2 o 3, y R^k y R^l son, independientemente, -alquilo C₁₋₆; o -NR^kR^l juntos forman

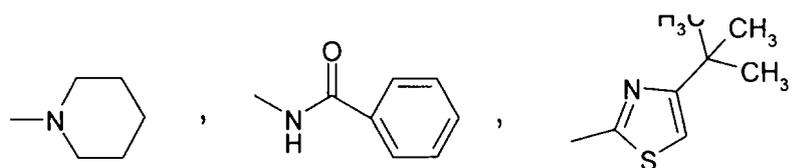
60



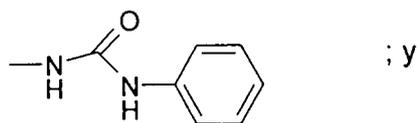
65

ES 2 315 566 T3

5



10

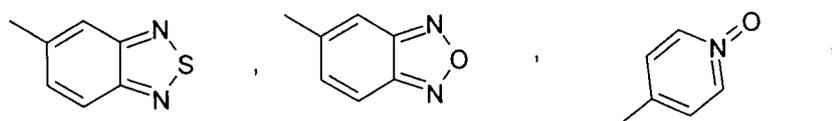


15

R es

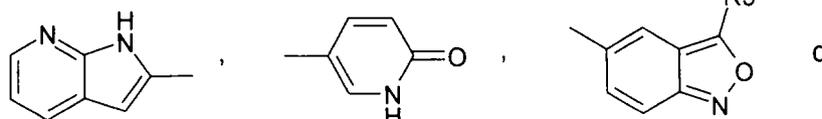
Q es

20

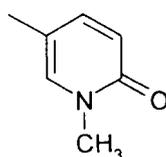


25

30



35

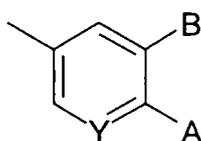


40

en la que R⁵ es hidrógeno, fenilo sustituido opcionalmente con hasta tres alquilo C₁₋₆ o halógeno o alquilo C₁₋₆; o

Q es

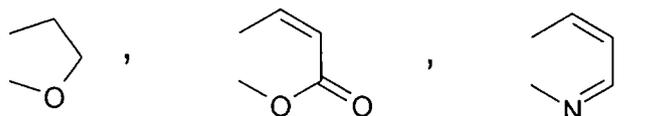
45



50

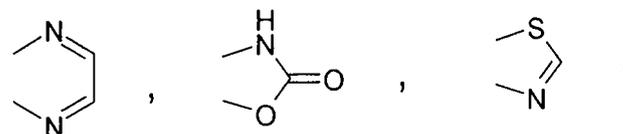
en la que Y es CH; y A y B juntos son parte de

55



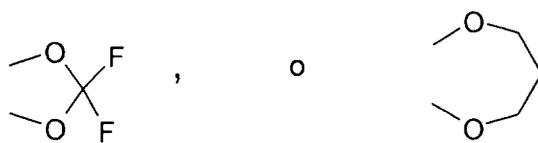
60

65



ES 2 315 566 T3

5

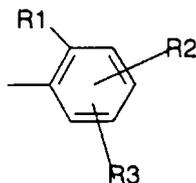


con tal que la posición orto con respecto a Y es N u O.

10

7. Un compuesto de fórmula II de la reivindicación 6 en el que R es

15

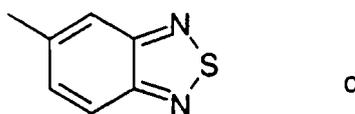


20

25 en la que R¹ es halógeno, alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -NO₂, -S(=O)-alquilo C₁₋₆, -OH, -CF₃, -CN, -CO₂H o -CO₂-alquilo C₁₋₆; y R² y R³ son, independientemente, hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -NO₂, -S(=O)-alquilo C₁₋₆, -OH, -CF₃, -CN, -CO₂H, -CO₂-alquilo C₁₋₆; -NH₂ o -NH(C=NH)CH₃; y

Q es

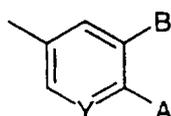
30



35

Q es

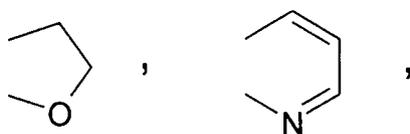
40



45

en la que Y es CH; y A y B juntos son parte de

50



55

60



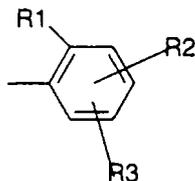
con tal que en la posición orto con respecto a Y sea N u O.

65

ES 2 315 566 T3

8. Un compuesto de fórmula II de la reivindicación 7 en el que R es

5

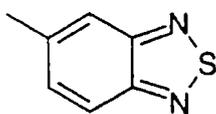


10

15 en la que R¹ es halógeno, alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -NO₂, -S(=O)-alquilo C₁₋₆, -OH, -CF₃, -CN, -CO₂H o -CO₂-alquilo C₁₋₆; y R² y R³ son, independientemente, hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -NO₂, -S(=O)-alquilo C₁₋₆, -OH, -CF₃, -CN, -CO₂H, -CO₂-alquilo C₁₋₆; -NH₂ o -NH(C=NH)CH₃; y

Q es

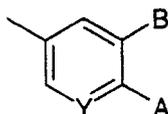
20



25

Q es

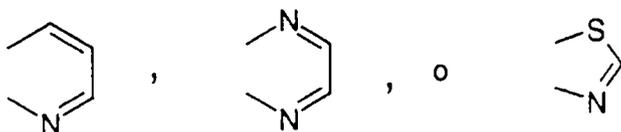
30



35

en la que Y es CH; y A y B juntos son parte de

40



con tal que en la posición orto con respecto a Y sea N u O.

45

9. Una composición farmacéutica que incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 5, 6, 7 u 8, o uno o más vehículos, diluyentes y excipientes farmacéuticamente aceptables.

10. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

50

2-(2-Cloro-5-fluoro-fenilimino)-5-(2,3-dihidro-benzo[1-6]dioxin-6-ilmetilen)-tiazolidin-4-ona;

2-(2-Cloro-fenilimino)-5-(2-oxo-2H-cromen-6-ilmetilen)-tiazolidin-4-ona;

55

2-(2-Cloro-fenilimino)-5-(2-oxo-2H-cromen-6-ilmetilen)-tiazolidin-4-ona;

2-(2-Cloro-fenilimino)-5-(2-oxo-2H-cromen-6-ilmetilen)-tiazolidin-4-ona;

5-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-ilmetilen)-2-(2,4,6-trimetil-fenilimino)-tiazolidin-4-ona;

60

2-Ciclohexilimino-5-(2,3-dihidro-benzo[1-6]dioxin-6-ilmetilen)-tiazolidin-4-ona;

2-Ciclohexilimino-5-(2,3-dihidro-benzofuran-5-ilmetilen)-tiazolidin-4-ona;

5-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-ilmetilen)-2-o-tolilimino-tiazolidin-4-ona;

65

5-(2,3-Dihidro-benzo[1-6]dioxin-6-ilmetilen)-2-o-tolilimino-tiazolidin-4-ona;

5-[2-(2-Cloro-fenilimino)-4-oxo-tiazolidin-5-ilidenmetil]-3H-benzooxazol-2-ona;

ES 2 315 566 T3

- 2-(2-Trifluorometil-fenilimino)-5-(2,3-dihidro-benzofuran-5-ilmetilen)-tiazolidin-4-ona;
2-(2-Bromo-fenilimino)-5-(2,3-dihidro-benzofuran-5-ilmetilen)-tiazolidin-4-ona;
5 2-(2,6-Dicloro-fenilimino)-5-(2,3-dihidro-benzofuran-5-ilmetilen)-tiazolidin-4-ona;
5-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-ilmetilen)-2-(2-metilsulfanil-fenilimino)-tiazolidin-4-ona;
5-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-ilmetilen)-2-(2-fluoro-fenilimino)-tiazolidin-4-ona;
10 2-(2-Metilsulfanil-fenilimino)-5-(quinolin-6-ilmetilen)-tiazolidin-4-ona;
2-(2-Bromo-fenilimino)-5-(quinolin-6-ilmetilen)-tiazolidin-4-ona;
15 2-(2,3-Dimetil-fenilimino)-5-(quinolin-6-ilmetilen)-tiazolidin-4-ona;
2-(Naftalen-1-ilimino)-5-(quinolin-6-ilmetilen)-tiazolidin-4-ona;
5-(Quinolin-6-ilmetilen)-2-(2-trifluorometil-fenilimino)-tiazolidin-4-ona;
20 2-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenilimino)-5-(quinolin-6-ilmetilen)-tiazolidin-4-ona;
2-(2,6-Dicloro-fenilimino)-5-(quinolin-6-ilmetilen)-tiazolidin-4-ona;
25 2-(2-Bromo-fenilimino)-5-(2,3-dihidro-benzo[1-6]dioxin-6-ilmetilen)-tiazolidin-4-ona;
2-(2-Cloro-fenilimino)-5-(quinoxalin-6-ilmetilen)-tiazolidin-4-ona;
2-(2,6-Dicloro-fenilimino)-5-(2,3-dihidro-benzo[1-6]dioxin-6-ilmetilen)-tiazolidin-4-ona;
30 5-(2,3-Dihidro-benzo[1-6]dioxin-6-ilmetilen)-2-(2-nitro-fenilimino)-tiazolidin-4-ona;
5-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-ilmetilen)-2-(2-nitro-fenilimino)-tiazolidin-4-ona;
35 2-(2-Cloro-4-fluoro-5-metil-fenilimino)-5-(2,3-dihidro-benzofuran-5-ilmetilen)-tiazolidin-4-ona;
Éster metílico del ácido 3-cloro-4-[5-(2,3-dihidro-benzofuran-5-ilmetilen)-4-oxo-tiazolidin-2-ilidenamino]-benzoico;
40 2-(2-Cloro-5-fluoro-fenilimino)-5-(2,3-dihidro-benzofuran-5-ilmetilen)-tiazolidin-4-ona;
2-(2-Cloro-4-trifluorometil-fenilimino)-5-(2,3-dihidro-benzofuran-5-ilmetilen)-tiazolidin-4-ona;
45 2-(4-Bromo-2-cloro-fenilimino)-5-(2,3-dihidro-benzofuran-5-ilmetilen)-tiazolidin-4-ona;
5-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-ilmetilen)-2-(2-metanosulfinil-fenilimino)-tiazolidin-4-ona;
Ácido 3-cloro-4-[5-(2,3-dihidro-benzofuran-5-ilmetilen)-4-oxo-tiazolidin-2-ilidenamino]-benzoico;
50 5-[2-(2-Cloro-fenilimino)-4-oxo-tiazolidin-5-ilidenmetil]-1H-piridin-2-ona;
2-(2-Metilsulfanil-fenilimino)-5-(quinolin-6-ilmetilen)-tiazolidin-4-ona;
55 2-(2-Cloro-4-fluoro-5-metil-fenilimino)-5-(quinolin-6-ilmetilen)-tiazolidin-4-ona;
2-(2-Cloro-5-fluoro-fenilimino)-5-(quinolin-6-ilmetilen)-tiazolidin-4-ona;
2-(2-Cloro-5-fluoro-fenilimino)-5-(2,3-dihidro-benzo[1-6]dioxin-6-ilmetilen)-tiazolidin-4-ona;
60 2-(2-Cloro-4-trifluorometil-fenilimino)-5-quinolin-6-ilmetilen-tiazolidin-4-ona;
5-(Benzotiazol-6-ilmetilen)-2-(2-cloro-fenilimino)-tiazolidin-4-ona;
65 5-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-5-ilmetilen)-2-(2-bromo-fenilimino)-tiazolidin-4-ona;
5-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-5-ilmetilen)-2-(2-cloro-5-fluoro-fenilimino)-tiazolidin-4-ona;

ES 2 315 566 T3

- 5-(Benzotiazol-6-ilmetilen)-2-(2,6-dicloro-fenilimino)-tiazolidin-4-ona;
2-(2-Cloro-fenilimino)-5-(4-hidroxi-3-nitro-benciliden)-tiazolidin-4-ona;
5 2-(2-Cloro-fenilimino)-5-(4-hidroxi-3-metoxi-benciliden)-tiazolidin-4-ona;
2-(2-Cloro-fenilimino)-5-(4-hidroxi-benciliden)-tiazolidin-4-ona;
2-(2-Cloro-fenilimino)-5-(4-metoxi-benciliden)-tiazolidin-4-ona;
10 5-(3-Cloro-4-hidroxi-benciliden)-2-(2-cloro-fenilimino)-tiazolidin-4-ona;
2-(2-Cloro-fenilimino)-5-(3-fluoro-4-metoxi-benciliden)-tiazolidin-4-ona;
15 2-(2,6-Dicloro-fenilimino)-5-(3-fluoro-4-hidroxi-benciliden)-tiazolidin-4-ona;
2-(2-Cloro-fenilimino)-5-(3-fluoro-4-hidroxi-benciliden)-tiazolidin-4-ona;
2-(2-Cloro-5-fluoro-fenilimino)-5-(3-fluoro-4-hidroxi-benciliden)-tiazolidin-4-ona;
20 5-(3-Fluoro-4-hidroxi-benciliden)-2-o-tolilimino-tiazolidin-4-ona;
2-(2-Cloro-fenilimino)-5-quinolin-6-ilmetilen-tiazolidin-4-ona;
25 5-Quinolin-6-ilmetilen-2-(2,4,6-trimetil-fenilimino)-tiazolidin-4-ona;
5-Quinolin-6-ilmetilen-2-o-tolilimino-tiazolidin-4-ona;
2-(2-Metoxi-fenilimino)-5-quinolin-6-ilmetilen-tiazolidin-4-ona;
30 5-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-ilmetilen)-2-(2-dimetilamino-etilamino)-tiazol-4-ona;
N'-(4-oxo-5-quinolin-6-ilmetilen-4,5-dihidro-tiazol-2-il)-hidrazida de ácido benzoico;
35 2-(2-Dimetilamino-etilimino)-5-quinolin-6-ilmetilen-tiazolidin-4-ona;
5-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-ilmetilen)-2-(piperidin-1-ilamino)-tiazol-4-ona;
2-Bencilamino-5-(2,3-dihidro-benzofuran-5-ilmetilen)-tiazol-4-ona;
40 2-(4-*terc*-butil-tiazol-2-ilamino)-5-(2,3-dihidro-benzofuran-5-ilmetilen)-tiazol-4-ona;
4-[5-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-ilmetilen)-4-oxo-4,5-dihidro-tiazol-2-ilamino]-metil}-bencenosulfonamida;
45 5-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-ilmetilen)-2-(3-dimetilamino-propilamino)-tiazol-4-ona;
5-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-ilmetilen)-2-(3-imidazol-1-il-propilamino)-tiazol-4-ona;
N'-[5-(2,3-dihidro-benzofuran-5-ilmetilen)-4-oxo-4,5-dihidro-tiazol-2-il]-hidrazida del ácido fenilcarbámico;
50 N'-[5-(2,3-dihidro-benzofuran-5-ilmetilen)-4-oxo-4,5-dihidro-tiazol-2-il]-hidrazida del ácido benzoico;
5-Benzo[1,2,5]tiadiazol-5-ilmetilen-2-(2,3,4-trifluoro-fenilamino)-tiazol-4-ona;
55 5-Benzo[1,2,5]oxadiazol-5-ilmetilen-2-(2-nitro-fenilamino)-tiazol-4-ona;
2-(2,6-Dicloro-fenilamino)-5-(4-[1,2,4]triazol-1-il-benciliden)-tiazol-4-ona;
2-(2,6-Dicloro-fenilamino)-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ilmetilen)-tiazol-4-ona;
60 5-Benzo[1,2,5]tiadiazol-5-ilmetilen-2-(2,6-dicloro-fenilamino)-tiazol-4-ona;
5-[2-(2-Metoxi-6-metil-fenilamino)-4-oxo-4H-tiazol-5-ilidenmetil]-1H-piridin-2-ona;
65 5-Benzo[1,2,5]tiadiazol-5-ilmetilen-2-(2-nitro-fenilamino)-tiazol-4-ona;
2-(2-Bromo-6-fluoro-fenilamino)-5-quinolin-6-ilmetilen-tiazol-4-ona;

ES 2 315 566 T3

- 2-(2-Metoxi-6-metil-fenilamino)-5-quinolin-6-ilmetilen-tiazol-4-ona;
5-Quinolin-6-ilmetilen-2-(2,3,4-trifluoro-fenilamino)-tiazol-4-ona;
5 2-(2,6-Dicloro-fenilamino)-6-(2-oxo-2H-cromen-6-ilmetilen)-tiazol-4-ona;
2-(2-Bromo-fenilamino)-5-(5-piridin-2-il-tiofen-2-ilmetilen)-tiazol-4-ona;
2-(2-Bromo-fenilamino)-5-(1-oxi-piridin-4-ilmetilen)-tiazol-4-ona;
10 2-(2-Bromo-fenilamino)-5-(3-p-tolil-benzo[c]isoxazol-5-ilmetilen)-tiazol-4-ona;
2-(2-Bromo-fenilamino)-5-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,6]dioxepin-7-ilmetilen)-tiazol-4-ona;
15 5-Benzo[1,2,5]oxadiazol-5-ilmetilen-2-(2-bromo-fenilamino)-tiazol-4-ona;
2-(2,6-Dicloro-fenilamino)-5-(2-metoxi-piridin-3-ilmetilen)-tiazol-4-ona;
2-(2-Cloro-fenilamino)-5-(6-metoxi-piridin-3-ilmetilen)-tiazol-4-ona;
20 2-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenilamino)-5-quinolin-6-ilmetilen-tiazol-4-ona;
2-(2-Bromo-fenilamino)-5-(4-hidroxi-3-metoxi-benciliden)-tiazol-4-ona;
25 5-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-ilmetilen)-2-(2-metoxi-fenilamino)-tiazol-4-ona;
2-(2-Nitro-fenilamino)-5-quinolin-6-ilmetilen-tiazol-4-ona;
2-(2-Bromo-fenilamino)-5-(3,4-diamino-benciliden)-tiazol-4-ona;
30 5-[2-(2-Cloro-fenilamino)-4-oxo-tiazolidin-5-ilidmetil]-1-metil-1H-piridin-2-ona;
2-(2-Cloro-5-nitro-fenilamino)-5-quinolin-6-ilmetilen-tiazol-4-ona;
35 2-(5-Amino-2-cloro-fenilamino)-5-quinolin-6-ilmetilen-tiazol-4-ona;
Clorhidrato de N-[4-Cloro-3-(4-oxo-5-quinolin-6-ilmetilen-4,5-dihidro-tiazol-2-ilamino)-fenil]-acetamidina;
4-[[4-oxo-5-(6-quinolinilmetiliden)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il]amino]benzamida;
40 3-[[4-oxo-5-(6-quinolinilmetiliden)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il]amino]bencenosulfonamida;
4-[[4-oxo-5-(6-quinolinilmetiliden)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il]amino)-N-2-piridinilbencenosulfonamida;
45 2-({4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]fenil}amino)-5-(6-quinolinilmetiliden)-1,3-tiazol-4(5H)-ona;
2-({4-[(metilsulfonil)metil]fenil}amino)-5-(6-quinolinilmetiliden)-1,3-tiazol-4(5H)-ona;
2-({3-[(metilsulfonil)metil]fenil}amino)-5-(6-quinolinilmetiliden)-1,3-tiazol-4(5H)-ona;
50 2-{{4-(4-metil-1-piperazinil)fenil}amino)-5-(6-quinolinilmetiliden)-4(5H)-ona;
2-{{2-(3-clorofenil)etil}amino)-5-(6-quinolinilmetiliden)-1,3-tiazol-4(5H)-ona;
55 4-(2-{{4-oxo-5-(6-quinolinilmetiliden)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il]amino)etil}bencenosulfonamida;
3-{{4-oxo-5-(6-quinolinilmetiliden)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il]amino}benzamida;
2-[(2,6-Difluoro-fenilamino)-metilen]-5-quinolin-6-ilmetilen-tiazolidin-4-ona;
60 2-[(2,6-Difluoro-fenilamino)-metilen]-5-quinolin-6-ilmetilen-tiazolidin-4-ona;
Ácido [2,4-dicloro-5-(4-oxo-5-quinolin-6-ilmetilen-tiazolidin-2-ilidenamino)-fenoxi]-acético;
65 2-[2,4-Dicloro-S-(2-metoxi-etoxi)-fenilimino]-5-quinolin-6-ilmetilen-tiazolidin-4-ona;
Ácido 4-cloro-3-(4-oxo-5-quinolin-6-ilmetilen-tiazolidin-2-ilidenamino)-benzoico; y

ES 2 315 566 T3

Ácido [2,4-dicloro-5-(4-oxo-5-quinolin-6-ilmetilen-tiazolidin-2-ilidenamino)-fenoxi]-acético.

5 11. Un compuesto de fórmula (I), o sal o solvato del mismo, para el tratamiento o prevención de anemia, anemia aplásica, síndrome mielodisplásico, mielosupresión o citopenia en un mamífero.

10 12. Un compuesto de la reivindicación 11 y uno o más vehículos, diluyentes y excipientes farmacéuticamente aceptables para tratar o prevenir anemia, anemia aplásica, síndrome mielodisplásico, mielosupresión o citopenia en un mamífero, causadas por el desequilibrio o la actividad inapropiada de hYAK3.

13. Un compuesto de la reivindicación 11 y uno o más vehículos, diluyentes y excipientes farmacéuticamente aceptables para tratar o prevenir enfermedades seleccionadas del grupo que consiste en: anemia, anemia aplásica, síndrome mielodisplásico, mielosupresión y citopenia.

15 14. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 11, 12 o 13 en el que un compuesto de fórmula I es seleccionado del grupo que consiste en:

2-(2-Cloro-5-fluoro-fenilimino)-5-(2,3-dihidro-benzo[1-6]dioxin-6-ilmetilen)-tiazolidin-4-ona;

20 2-(2-Cloro-fenilimino)-5-(2-oxo-2H-cromen-6-ilmetilen)-tiazolidin-4-ona;

2-(2-Cloro-fenilimino)-5-(2-oxo-2H-cromen-6-ilmetilen)-tiazolidin-4-ona;

25 2-(2-Cloro-fenilimino)-5-(2-oxo-2H-cromen-6-ilmetilen)-tiazolidin-4-ona;

5-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-ilmetilen)-2-(2,4,6-trimetil-fenilimino)-tiazolidin-4-ona;

2-Ciclohexilimino-5-(2,3-dihidro-benzo[1-6]dioxin-6-ilmetilen)-tiazolidin-4-ona;

30 2-Ciclohexilimino-5-(2,3-dihidro-benzofuran-5-ilmetilen)-tiazolidin-4-ona;

5-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilen-2-(cloro-fenilimino)-tiazolidin-4-ona;

35 5-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-ilmetilen)-2-o-tolilimino-tiazolidin-4-ona;

5-(2,3-Dihidro-benzo[1-6]dioxin-6-ilmetilen)-2-o-tolilimino-tiazolidin-4-ona;

5-[2-(2-Cloro-fenilimino)-4-oxo-tiazolidin-5-ilidenmetil]-3H-benzooxazol-2-ona;

40 2-(2-Trifluorometil-fenilimino)-5-(2,3-dihidro-benzofuran-5-ilmetilen)-tiazolidin-4-ona;

2-(2-Bromo-fenilimino)-5-(2,3-dihidro-benzofuran-5-ilmetilen)-tiazolidin-4-ona;

45 2-(2,6-Dicloro-fenilimino)-5-(2,3-dihidro-benzofuran-5-ilmetilen)-tiazolidin-4-ona;

5-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-ilmetilen)-2-(2-metilsulfanil-fenilimino)-tiazolidin-4-ona;

5-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-ilmetilen)-2-(2-fluoro-fenilimino)-tiazolidin-4-ona;

50 2-(2-Metilsulfanil-fenilimino)-5-(quinolin-6-ilmetilen)-tiazolidin-4-ona;

2-(2-Bromo-fenilimino)-5-(quinolin-6-ilmetilen)-tiazolidin-4-ona;

55 2-(2,3-Dimetil-fenilimino)-5-(quinolin-6-ilmetilen)-tiazolidin-4-ona;

2-(Naftalen-1-ilimino)-5-(quinolin-6-ilmetilen)-tiazolidin-4-ona;

5-(Quinolin-6-ilmetilen)-2-(2-trifluorometil-fenilimino)-tiazolidin-4-ona;

60 2-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenilimino)-5-(quinolin-6-ilmetilen)-tiazolidin-4-ona;

2-(2,6-Dicloro-fenilimino)-5-(quinolin-6-ilmetilen)-tiazolidin-4-ona;

2-(2-Bromo-fenilimino)-5-(2,3-dihidro-benzo[1-6]dioxin-6-ilmetilen)-tiazolidin-4-ona;

65 5-(Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilen)-2-(2-bromo-fenilimino)-tiazolidin-4-ona;

2-(2-Cloro-fenilimino)-5-(quinoxalin-6-ilmetilen)-tiazolidin-4-ona;

ES 2 315 566 T3

- 2-(2,6-Dicloro-fenilimino)-5-(2,3-dihidro-benzo[1-6]dioxin-6-ilmetilen)-tiazolidin-4-ona;
5-(2,3-Dihidro-benzo[1-6]dioxin-6-ilmetilen)-2-(2-nitro-fenilimino)-tiazolidin-4-ona;
5 5-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-ilmetilen)-2-(2-nitro-fenilimino)-tiazolidin-4-ona;
2-(2-Cloro-4-fluoro-5-metil-fenilimino)-5-(2,3-dihidro-benzofuran-5-ilmetilen)-tiazolidin-4-ona;
- 10 Éster metílico del ácido 3-cloro-4-[5-(2,3-dihidro-benzofuran-5-ilmetilen)-4-oxo-tiazolidin-2-ilidenamino]-benzoico;
- 2-(2-Cloro-5-fluoro-fenilimino)-5-(2,3-dihidro-benzofuran-5-ilmetilen)-tiazolidin-4-ona;
15 2-(2-Cloro-4-trifluorometil-fenilimino)-5-(2,3-dihidro-benzofuran-5-ilmetilen)-tiazolidin-4-ona;
2-(4-Bromo-2-cloro-fenilimino)-5-(2,3-dihidro-benzofuran-5-ilmetilen)-tiazolidin-4-ona;
5-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-ilmetilen)-2-(2-metanosulfinil-fenilimino)-tiazolidin-4-ona;
- 20 Ácido 3-cloro-4-[5-(2,3-dihidro-benzofuran-5-ilmetilen)-4-oxo-tiazolidin-2-ilidenamino]-benzoico;
- 5-[2-(2-Cloro-fenilimino)-4-oxo-tiazolidin-5-ilidenmetil]-1H-piridin-2-ona;
25 2-(2-Metilsulfanil-fenilimino)-5-(quinolin-6-ilmetilen)-tiazolidin-4-ona;
2-(2-Cloro-4-fluoro-5-metil-fenilimino)-5-(quinolin-6-ilmetilen)-tiazolidin-4-ona;
2-(2-Cloro-5-fluoro-fenilimino)-5-(quinolin-6-ilmetilen)-tiazolidin-4-ona;
- 30 2-(2-Cloro-5-fluoro-fenilimino)-5-(2,3-dihidro-benzo[1-6]dioxin-6-ilmetilen)-tiazolidin-4-ona;
2-(2-Cloro-4-trifluorometil-fenilimino)-5-quinolin-6-ilmetilen-tiazolidin-4-ona;
- 35 5-(Benzotiazol-6-ilmetilen)-2-(2-cloro-fenilimino)-tiazolidin-4-ona;
5-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-5-ilmetilen)-2-(2-bromo-fenilimino)-tiazolidin-4-ona;
5-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-5-ilmetilen)-2-(2-cloro-5-fluoro-fenilimino)-tiazolidin-4-ona;
- 40 5-(Benzotiazol-6-ilmetilen)-2-(2,6-dicloro-fenilimino)-tiazolidin-4-ona;
2-(2-Cloro-fenilimino)-5-(4-hidroxi-3-nitro-benciliden)-tiazolidin-4-ona;
- 45 2-(2-Cloro-fenilimino)-5-(4-hidroxi-3-metoxi-benciliden)-tiazolidin-4-ona;
2-(2-Cloro-fenilimino)-5-(4-hidroxi-2-metoxi-benciliden)-tiazolidin-4-ona;
2-(2-Cloro-fenilimino)-5-(4-hidroxi-benciliden)-tiazolidin-4-ona;
- 50 2-(2-Cloro-fenilimino)-5-(4-metoxi-benciliden)-tiazolidin-4-ona;
5-(3-Cloro-4-hidroxi-benciliden)-2-(2-cloro-fenilimino)-tiazolidin-4-ona;
- 55 2-(2-Cloro-fenilimino)-5-(3-fluoro-4-metoxi-benciliden)-tiazolidin-4-ona;
2-(2,6-Dicloro-fenilimino)-5-(3-fluoro-4-hidroxi-benciliden)-tiazolidin-4-ona;
2-(2-Cloro-fenilimino)-5-(3-fluoro-4-hidroxi-benciliden)-tiazolidin-4-ona;
- 60 2-(2-Cloro-5-fluoro-fenilimino)-5-(3-fluoro-4-hidroxi-benciliden)-tiazolidin-4-ona;
5-(3-Fluoro-4-hidroxi-benciliden)-2-oxo-tolilimino-tiazolidin-4-ona;
- 65 2-(2-Cloro-fenilimino)-5-quinolin-6-ilmetilen-tiazolidin-4-ona;
5-Quinolin-6-ilmetilen-2-(2,4,6-trimetil-fenilimino)-tiazolidin-4-ona;

ES 2 315 566 T3

- 5-Quinolin-6-ilmetilen-2-o-tolilimino-tiazolidin-4-ona;
- 2-(2-Metoxi-fenilimino)-5-quinolin-6-ilmetilen-tiazolidin-4-ona;
- 5 5-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-ilmetilen)-2-(2-dimetilamino-etilamino)-tiazol-4-ona;
- N'-(4-oxo-5-quinolin-6-ilmetilen-4,5-dihidro-tiazol-2-il)-hidrazida de ácido benzoico;
- 2-(2-Dimetilamino-etilimino)-5-quinolin-6-ilmetilen-tiazolidin-4-ona;
- 10 5-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-ilmetilen)-2-(piperidin-1-ilamino)-tiazol-4-ona;
- 2-Bencilamino-5-(2,3-dihidro-benzofuran-5-ilmetilen)-tiazol-4-ona;
- 15 2-(4-*terc*-butil-tiazol-2-ilamino)-5-(2,3-dihidro-benzofuran-5-ilmetilen)-tiazol-4-ona;
- 4-[[5-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-ilmetilen)-4-oxo-4,5-dihidro-tiazol-2-ilamino]-metil]-bencenosulfonamida;
- 5-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-ilmetilen)-2-(3-dimetilamino-propilamino)-tiazol-4-ona;
- 20 5-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-ilmetilen)-2-(3-imidazol-1-il-propilamino)-tiazol-4-ona;
- N'-[5-(2,3-dihidro-benzofuran-5-ilmetilen)-4-oxo-4,5-dihidro-tiazol-2-il]-hidrazida del ácido fenilcarbámico;
- 25 N'-[5-(2,3-dihidro-benzofuran-5-ilmetilen)-4-oxo-4,5-dihidro-tiazol-2-il]-hidrazida del ácido benzoico;
- 5-Benzo[1,2,5]tiadiazol-5-ilmetilen-2-(2,3,4-trifluoro-fenilamino)-tiazol-4-ona;
- 5-Benzo[1,2,5]oxadiazol-5-ilmetilen-2-(2-nitro-fenilamino)-tiazol-4-ona;
- 30 2-(2,6-Dicloro-fenilamino)-5-(4-[1,2,4]triazol-1-il-benciliden)-tiazol-4-ona;
- 2-(2,6-Dicloro-fenilamino)-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ilmetilen)-tiazol-4-ona;
- 35 5-Benzo[1,2,5]tiadiazol-5-ilmetilen-2-(2,6-dicloro-fenilamino)-tiazol-4-ona;
- 5-[2-(2-Metoxi-6-metil-fenilamino)-4-oxo-4H-tiazol-5-ilidenmetil]-1H-piridin-2-ona;
- 5-Benzo[1,2,5]tiadiazol-5-ilmetilen-2-(2-nitro-fenilamino)-tiazol-4-ona;
- 40 2-(2-Bromo-6-fluoro-fenilamino)-5-quinolin-6-ilmetilen-tiazol-4-ona;
- 2-(2-Metoxi-6-metil-fenilamino)-5-quinolin-6-ilmetilen-tiazol-4-ona;
- 45 5-Quinolin-6-ilmetilen-2-(2,3,4-trifluoro-fenilamino)-tiazol-4-ona;
- 2-(2,6-Dicloro-fenilamino)-6-(2-oxo-2H-cromen-6-ilmetilen)-tiazol-4-ona;
- 2-(2-Bromo-fenilamino)-5-(5-piridin-2-il-tiofen-2-ilmetilen)-tiazol-4-ona;
- 50 2-(2-Bromo-fenilamino)-5-(1-oxi-piridin-4-ilmetilen)-tiazol-4-ona;
- 2-(2-Bromo-fenilamino)-5-(3-p-tolil-benzo[c]isoxazol-5-ilmetilen)-tiazol-4-ona;
- 55 2-(2-Bromo-fenilamino)-5-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1-6]dioxepin-7-ilmetilen)-tiazol-4-ona;
- 5-Benzo[1,2,5]oxadiazol-5-ilmetilen-2-(2-bromo-fenilamino)-tiazol-4-ona;
- 2-(2,6-Dicloro-fenilamino)-5-(2-metoxi-piridin-3-ilmetilen)-tiazol-4-ona;
- 60 2-(2-Cloro-fenilamino)-5-(6-metoxi-piridin-3-ilmetilen)-tiazol-4-ona;
- 2-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenilamino)-5-quinolin-6-ilmetilen-tiazol-4-ona;
- 65 2-(2-Bromo-fenilamino)-5-(4-hidroxi-3-metoxi-benciliden)-tiazol-4-ona;
- 5-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-ilmetilen)-2-(2-metoxi-fenilamino)-tiazol-4-ona;

ES 2 315 566 T3

2-(2-Nitro-fenilamino)-5-quinolin-6-ilmetilen-tiazol-4-ona;

2-(2-Bromo-fenilamino)-5-(3,4-diamino-benciliden)-tiazol-4-ona;

5 5-[2-(2-Cloro-fenilimino)-4-oxo-tiazolidin-5-Ilidenmetil]-1-metil-1H-piridin-2-ona;

2-(2-Cloro-5-nitro-fenilamino)-5-quinolin-6-ilmetilen-tiazol-4-ona;

2-(5-Amino-2-cloro-fenilamino)-5-quinolin-6-ilmetilen-tiazol-4-ona;

10

Clorhidrato de N-[4-Cloro-3-(4-oxo-5-quinolin-6-ilmetilen-4,5-dihidro-tiazol-2-ilamino)-fenil]-acetamidina;

4-{[4-oxo-5-(6-quinolinilmetiliden)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il]amino}benzamida;

15

3-{[4-oxo-5-(6-quinolinilmetiliden)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il]amino}bencenosulfonamida;

4-{[4-oxo-5-(6-quinolinilmetiliden)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il]amino}-N-2-piridinilbencenosulfonamida;

2-({4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]fenil}amino)-5-(6-quinolinilmetiliden)-1,3-tiazol-4(5H)-ona;

20

2-({4-[(metilsulfonyl)metil]fenil}amino)-5-(6-quinolinilmetiliden)-1,3-tiazol-4(5H)-ona;

2-({3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}amino)-5-(6-quinolinilmetiliden)-1,3-tiazol-4(5H)-ona;

25

2-({4-[(4-metil-1-piperazinil)fenil]amino)-5-(6-quinolinilmetiliden)-4(5H)-ona;

2-({2-(3-clorofenil)etil}amino)-5-(6-quinolinilmetiliden)-1,3-tiazol-4(5H)-ona;

4-(2-({4-oxo-5-(6-quinolinilmetiliden)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il]amino)etil)bencenosulfonamida;

30

3-{[4-oxo-5-(6-quinolinilmetiliden)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il]amino}benzamida;

2-[(2,6-Difluoro-fenilamino)-metilen]-5-quinolin-6-ilmetilen-tiazolidin-4-ona;

35

2-[(2,6-Difluoro-fenilamino)-metilen]-5-quinolin-6-ilmetilen-tiazolidin-4-ona;

Ácido [2,4-dicloro-5-(4-oxo-5-quinolin-6-ilmetilen-tiazolidin-2-ilidenamino)-fenoxy]-acético;

40

2-[2,4-Dicloro-S-(2-metoxi-etoxi)-fenilimino]-5-quinolin-6-ilmetilen-tiazolidin-4-ona;

Ácido 4-cloro-3-(4-oxo-5-quinolin-6-ilmetilen-tiazolidin-2-ilidenamino)-benzoico; y

45

Ácido [2,4-dicloro-5-(4-oxo-5-quinolin-6-ilmetilen-tiazolidin-2-ilidenamino)-fenoxy]-acético.

50

55

60

65