

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 410 793**

51 Int. Cl.:

C07D 277/54 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.11.2007 E 07849225 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2013 EP 2094676**

54 Título: **Nuevo procedimiento para la preparación de derivados de 2-imino-tiazolidin-4-ona**

30 Prioridad:

23.11.2006 WO PCT/IB2006/054409

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

03.07.2013

73 Titular/es:

**ACTELION PHARMACEUTICALS LTD. (100.0%)
GEWERBESTRASSE 16
4123 ALLSCHWIL, CH**

72 Inventor/es:

**ABELE, STEFAN;
BOLLI, MARTIN y
SCHMIDT, GUNTHER**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 410 793 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

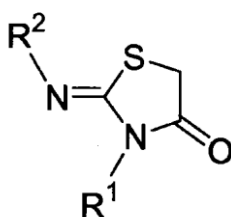
Nuevo procedimiento para la preparación de derivados de 2-imino-tiazolidin-4-ona.

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de los compuestos de 2-imino-tiazolidin-4-ona de las fórmulas (I) y (II). Los presentes compuestos de la fórmula (II) pueden ser utilizados como compuestos intermedios en la preparación de derivados de tiazolidin-4-ona de la fórmula general (II), dichos derivados están descritos en la solicitud de patente PCT con el número de publicación WO 2005/054215. Estos compuestos de la fórmula general (II) se describen en WO 2005/054215 para actuar como agentes inmunosupresores.

Descripción de la invención

10 En un primer aspecto, la presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (I):

**Fórmula (I)**

en la que:

15 R^1 representa fenilo que está opcionalmente mono, di o tri-substituido, en la que los sustituyentes están seleccionados independientemente de alquilo C_{1-7} y halógeno; y

R^2 representa alquilo- C_{1-7} ;

tal procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula $R^1-N=C=S$, en la que R^1 es como se definió para la fórmula (I), con un compuesto de la fórmula R^2-NH_2 , en la que R^2 es como se definió para la fórmula (I), seguido por la reacción con bromuro de bromo-acetilo y una base de piridina.

20 Preferentemente, el procedimiento anterior es efectuado sin aislamiento y/o purificación de los compuestos intermedios tales como el compuesto intermedio de tiourea que está presente después de hacer reaccionar un compuesto de la estructura 1 con un compuesto de la estructura 2.

25 Preferentemente, la base de piridina que es utilizada en los procedimientos de preparación descritos aquí es piridina, lutidina o una colidina, preferentemente piridina.

Preferentemente, el procedimiento anterior es utilizado para preparar los compuestos de la fórmula (I) en la que R^1 representa fenilo que está opcionalmente mono-substituido con alquilo C_{1-7} (tal como especialmente metilo) o halógeno, y R^2 representa alquilo C_{1-7} (tal como especialmente propilo, isopropilo o butilo).

30 Más preferentemente, el procedimiento anterior es utilizado para preparar compuestos de la fórmula (I), en la que R^1 representa fenilo que está opcionalmente mono-substituido con metilo o cloro, y R^2 representa propilo, isopropilo o butilo.

De manera especialmente preferida, el procedimiento anterior es utilizado para preparar los compuestos de la fórmula (I) seleccionados del grupo que consiste de:

2-[(Z)-isopropilimino]-3-fenil-tiazolidin-4-ona,

35 3-fenil-2-[(Z)-propilimino]-tiazolidin-4-ona,

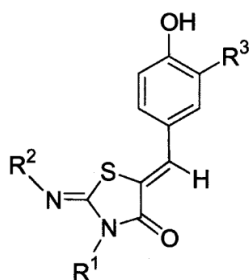
2-[(Z)-n-butylimino]-3-fenil-tiazolidin-4-ona,

2-[(Z)-isopropilimino]-3-o-tolil-tiazolidin-4-ona,

2-[(Z)-isopropilimino]-3-(3-clorofenil)-tiazolidin-4-ona, y

2-[(Z)-propilimino]-3-o-tolil-tiazolidin-4-ona.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (II):

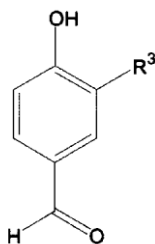


Fórmula (II)

en la que:

- 5 R^1 y R^2 son como se definieron para la fórmula (I) anterior; y
 R^3 representa hidrógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-7} , o halógeno;

tal procedimiento comprende preparar un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente y hacer reaccionar tal compuesto de la fórmula (I) con un compuesto de la estructura 3:



Estructura 3

- 10 en la que R^3 es como se definió para la fórmula (II) anterior.

En una realización preferida, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de la fórmula (II) como se describió anteriormente, en la que el compuesto de la fórmula (I) se hace reaccionar con el compuesto de la estructura 3 en la presencia de ácido acético y una base (especialmente acetato de sodio), preferentemente a temperaturas elevadas, especialmente a temperaturas entre 40 y 80 °C, preferentemente a 55 °C. La reacción también puede ser llevada a cabo en un solvente no polar tal como tolueno o benceno en la presencia de una amina tal como pirrolidina o piperidina.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (II), en la que R^1 , R^2 y R^3 son como se definieron anteriormente, tal procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula $R^1-N=C=S$, en la que R^1 es como se definió para la fórmula (I), con un compuesto de la fórmula R^2-NH_2 , en la que R^2 es como se definió para la fórmula (I), seguido por la reacción con bromuro de bromo-acetilo y una base de piridina, tal como especialmente piridina, para obtener un compuesto de la fórmula (I) (especialmente en donde la preparación del compuesto de la fórmula (I) ocurre sin aislamiento y/o purificación de los compuestos intermedios), seguido por la reacción con un compuesto de la estructura 3, en la que R^3 es como se definió anteriormente, caracterizado porque el compuesto de la fórmula (I) no es aislado y/o purificado, es decir por ejemplo sin algún trabajo acuoso extractivo de la manera acostumbrada y concentración a sequedad.

En una realización preferida, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (II) como se describió en el párrafo precedente, en donde la preparación del compuesto de la fórmula (I) ocurre en la presencia de diclorometano, seguido por un cambio del solvente para que la reacción con un compuesto de la estructura 3 ocurra en el solvente de ácido acético y en la presencia de una base (especialmente acetato de sodio), preferentemente a temperaturas elevadas, especialmente a temperaturas entre 40 y 80 °C, preferentemente a 55 °C. La reacción con un compuesto de la estructura 3 también puede ser llevada a cabo en un solvente no polar tal como tolueno o benceno en la presencia de una amina tal como pirrolidina o piperidina.

35 Preferentemente, los procedimientos anteriores son utilizados para preparar los compuestos de la fórmula (II), en la que R^1 representa fenilo que está opcionalmente mono-sustituido con alquilo C_{1-7} (tal como especialmente metilo), o halógeno, R^2 representa alquilo de C_{1-7} (tal como especialmente propilo, isopropilo, o butilo), y R^3 representa hidrógeno, alcoxi C_{1-7} (tal como especialmente metoxi) o halógeno.

Más preferentemente, los procedimientos anteriores son utilizados para preparar los compuestos de la fórmula (II), en la que R¹ representa fenilo que está opcionalmente mono-substituido con metilo o cloro, R² representa propilo, isopropilo o butilo, y R³ representa hidrógeno, metoxi, o cloro.

De manera especialmente preferida, los procedimientos anteriores son utilizados para preparar los compuestos de la fórmula (II) seleccionados del grupo que consiste de:

- 5 5-(3-cloro-4-hidroxi-benc-(Z)-iliden)-2-[(Z)-isopropilimino]-3-fenil-tiazolidin-4-ona,
 5-(3-cloro-4-hidroxi-benc-(Z)-iliden)-2-[(Z)-propilimino]-3-fenil-tiazolidin-4-ona,
 5-(3-cloro-4-hidroxi-benc-(Z)-iliden)-2-[(Z)-butilimino]-3-fenil-tiazolidin-4-ona,
 5-(3-cloro-4-hidroxi-benc-(Z)-iliden)-2-[(Z)-isopropilimino]-3-(o-tolil)-tiazolidin-4-ona,
 10 5-(3-cloro-4-hidroxi-benc-(Z)-iliden)-2-[(Z)-isopropilimino]-3-(3-cloro-fenil)-tiazolidin-4-ona,
 5-(3-cloro-4-hidroxi-benc-(Z)-iliden)-2-[(Z)-propilimino]-3-(o-tolil)-tiazolidin-4-ona,
 5-(4-hidroxi-benc-(Z)-iliden)-2-[(Z)-propilimino]-3-fenil-tiazolidin-4-ona,
 5-(4-hidroxi-3-metoxi-benc-(Z)-iliden)-2-[(Z)-propilimino]-3-fenil-tiazolidin-4-ona,
 5-(4-hidroxi-benc-(Z)-iliden)-2-[(Z)-butilimino]-3-fenil-tiazolidin-4-ona,
 15 5-(4-hidroxi-3-metoxi-benc-(Z)-iliden)-2-[(Z)-butilimino]-3-fenil-tiazolidin-4-ona,
 5-(4-hidroxi-benc-(Z)-iliden)-2-[(Z)-propilimino]-3-(o-tolil)-tiazolidin-4-ona, y
 5-(4-hidroxi-3-metoxi-benc-(Z)-iliden)-2-[(Z)-propilimino]-3-(3-clorofenil)-tiazolidin-4-ona.

También se prefieren especialmente los procedimientos anteriores que son utilizados para preparar los compuestos de la fórmula (II) seleccionados del grupo que consiste de:

- 20 5-(3-cloro-4-hidroxi-benc-(Z)-iliden)-2-[(Z)-isopropilimino]-3-fenil-tiazolidin-4-ona,
 5-(4-hidroxi-benc-(Z)-iliden)-2-[(Z)-propilimino]-3-fenil-tiazolidin-4-ona,
 5-(3-cloro-4-hidroxi-benc-(Z)-iliden)-2-[(Z)-propilimino]-3-fenil-tiazolidin-4-ona,
 5-(4-hidroxi-3-metoxi-benc-(Z)-iliden)-2-[(Z)-propilimino]-3-fenil-tiazolidin-4-ona,
 5-(4-hidroxi-benc-(Z)-iliden)-2-[(Z)-butilimino]-3-fenil-tiazolidin-4-ona,
 25 5-(3-cloro-4-hidroxi-benc-(Z)-iliden)-2-[(Z)-butilimino]-3-fenil-tiazolidin-4-ona,
 5-(4-hidroxi-3-metoxi-benc-(Z)-iliden)-2-[(Z)-butilimino]-3-fenil-tiazolidin-4-ona,
 5-(3-cloro-4-hidroxi-benc-(Z)-iliden)-2-[(Z)-isopropilimino]-3-(o-tolil)-tiazolidin-4-ona,
 5-(4-hidroxi-benc-(Z)-iliden)-2-[(Z)-propilimino]-3-(o-tolil)-tiazolidin-4-ona,
 5-(3-cloro-4-hidroxi-benc-(Z)-iliden)-2-[(Z)-propilimino]-3-(o-tolil)-tiazolidin-4-ona, y
 30 5-(4-hidroxi-3-metoxi-benc-(Z)-iliden)-2-[(Z)-propilimino]-3-(3-clorofenil)-tiazolidin-4-ona.

Los compuestos de la fórmula (II) descritos aquí pueden ser transformados en los compuestos de la fórmula general (II) descritos en la solicitud de patente WO 2005/054215 utilizando los métodos estándares para la alquilación de los fenoles, de manera semejante a la reacción en un solvente tal como etanol en la presencia de una base tal como hidruro de sodio, carbonato de cesio, carbonato de potasio o terc-butóxido de potasio, con un haluro de alquilo, tosilato de alquilo o triflato de alquilo apropiado.

Cualquier referencia hecha en lo anterior o de aquí en adelante a un compuesto de la fórmula (I), de la fórmula (II) o de la estructura 3 se va a entender que se refiere también a las sales de tal compuesto, cuando sea apropiado y conveniente.

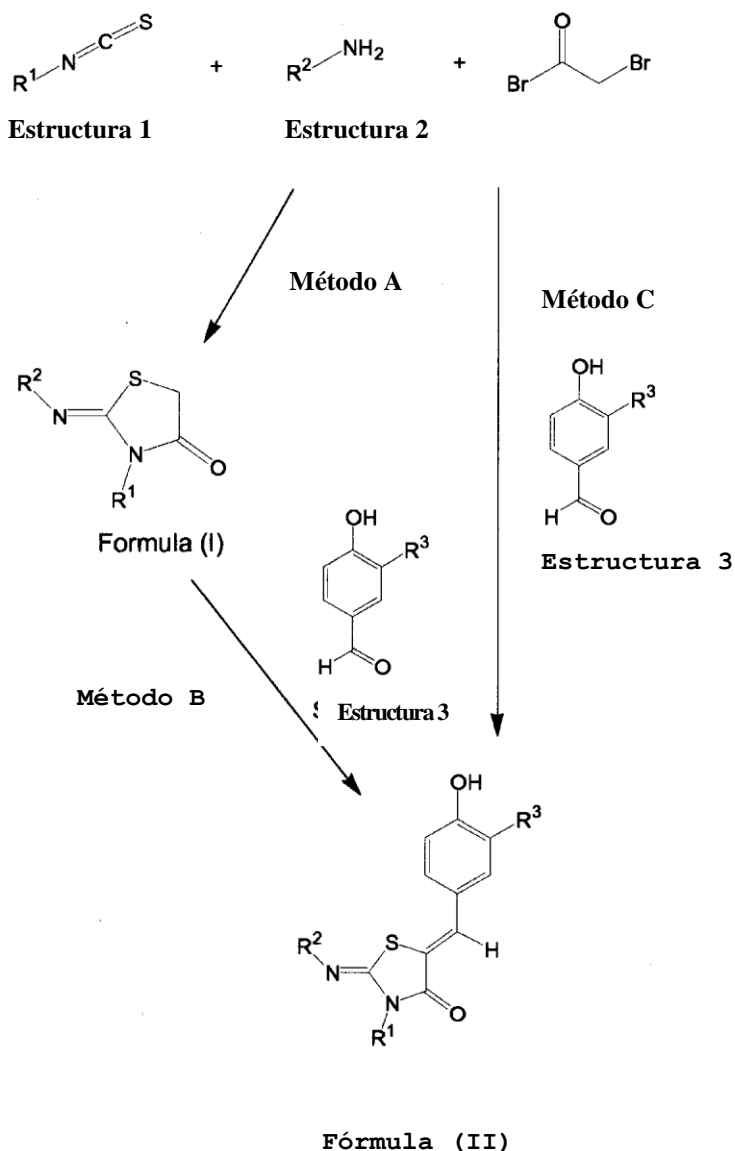
El término **alquilo C₁₋₇** como se utiliza aquí, significa grupos de cadena recta o ramificada, saturados, con uno a siete átomos de carbono. **Alquilo C₁₋₇** cuando se utiliza para R² preferentemente es n-propilo, isopropilo o n-butilo.

El término **alcoxi C₁₋₇** cuando se utiliza aquí, significa un grupo R-O-, en la que R es alquilo C₁₋₇.

El término halógeno cuando se utiliza aquí significa fluoro, cloro, bromo o yodo, preferentemente cloro.

De acuerdo con la invención, los compuestos de las fórmulas (I) y (II) son fabricados por los métodos dados posteriormente. En general, los mismos son preparados de acuerdo con la secuencia general de las reacciones descritas posteriormente en el esquema de reacción general.

5 **Esquema de reacción general**



10 De acuerdo con el esquema de reacción general, los compuestos de la fórmula (II) son preparados siguiendo el método B por la reacción del compuesto de la fórmula (I) con un compuesto de la estructura 3, por ejemplo, en un solvente tal como ácido acético a temperaturas elevadas y en la presencia de una base tal como acetato de sodio. Los compuestos requeridos de la fórmula (I) son preparados siguiendo el método A por la reacción de un isotiocianato de la estructura 1 sucesivamente con una amina de la estructura 2, bromuro de bromo-acetilo y una base de piridina en un solvente tal como diclorometano. Alternativamente, los compuestos de la fórmula (II) pueden ser preparados siguiendo el método C sin aislamiento y/o purificación de los compuestos de la fórmula (I), de tal modo que un isotiocianato de la estructura 1 se haga reaccionar sucesivamente con una amina de la estructura 2, el bromuro de bromo-acetilo y una base de piridina en un solvente tal como diclorometano, seguido por la adición de un aldehído de la estructura 3, por ejemplo, en un solvente tal como ácido acético a temperaturas elevadas en la presencia de una base tal como acetato de sodio. Los compuestos de las estructuras 1, 2 y 3 están ya sea disponibles comercialmente o pueden ser preparados de acuerdo con los procedimientos conocidos por una persona experta en la técnica.

15

20

Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

Todas las temperaturas dadas son temperaturas externas y están indicadas en °C. Los compuestos están caracterizados por ¹H-RMN (400MHz) o ¹³C-RMN (100MHz) (Bruker; los cambios químicos están dados en ppm con relación al solvente utilizado; multiplicidades; s = singlete, d = doblete, t = triplete, p = pentuplete, hex = hexeto, hept = hepteto, m = multiplete, amp. = amplio, las constantes de acoplamiento están dadas en Hz); por LC-MS (Finnigan Navigator con una bomba binaria HP 1100 y DAD, columna: 4.6 x 50 mm, Zorbax, SB-AQ, 5 μm, 120 Å, gradiente: acetonitrilo al 5-95 % en agua, 1 minuto, con 0.04 % de ácido trifluoroacético, flujo: 4.5 ml/minuto), t_R está dado en minutos. El punto de fusión se mide sobre un aparato para medir el punto de fusión de Büchi B540 y no está corregido.

Abreviaturas

DMSO sulfóxido de dimetilo

h hora(s)

LC-MS cromatografía líquida-espectrometría de masa

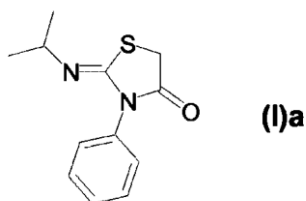
min minuto(s)

p.f. punto de fusión

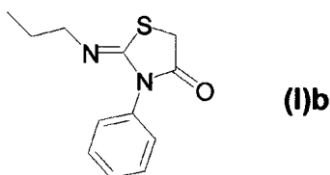
t_R tiempo de retención

Procedimiento típico para la preparación de las 2-imino-tiazolidin-4-onas de la fórmula (I) (Método A)

A una solución de un arilisotiocianato de la estructura 1 (14.8 mmol) en diclorometano (20 ml) se agrega en porciones una alquil amina de la estructura 2 (14.8 mmol) a 20 °C. La solución se agita a 20 °C durante 15 minutos. la solución se enfría a 0 °C. Se agrega bromuro de bromo-acetilo (1.287 ml, 14.8 mmol) cuidadosamente de tal modo que la temperatura no se eleve arriba de 5 °C. La mezcla de reacción se agita a 0 °C durante 15 minutos. A la mezcla de reacción se agrega piridina (2.453 ml, 30.3 mmol) a 0 °C. La mezcla se agita durante otros 15 minutos. La mezcla se calienta a 20 °C. La mezcla de reacción se lava con agua (10 ml). La capa acuosa se extrae con diclorometano (10 ml). Las capas orgánicas se combinan y se evaporan bajo presión reducida para dar una 2-imino-tiazolidin-4-ona de la fórmula (I).

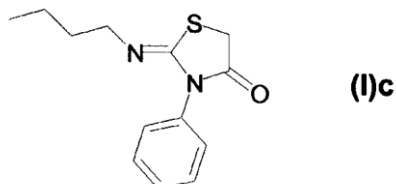
Estructura central 1:

La 2-[(Z)-isopropilimino]-3-fenil-tiazolidin-4-ona se prepara como se describe en el método A. LC-MS: t_R = 0.58 min, [M+1]⁺ = 235; ¹H-RMN (CDCl₃): δ 7.51-7.47 (m, 2H), 7.43-7.35 (m, 1H), 7.31-7.29 (m, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.53 (hept., J = 6.2 Hz, 1H), 1.15 (d, J = 6.2 Hz, 6H); ¹³C-RMN (CDCl₃): δ 171.3, 135.2, 129.0, 128.5, 128.0, 125.8, 53.8, 32.6, 23.2.

Estructura central 2:

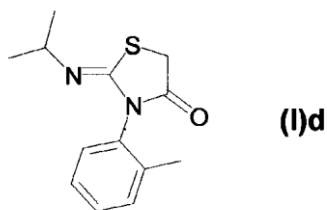
La 3-fenil-2-[(Z)-propilimino]-tiazolidin-4-ona se prepara como se describe en el método A. LC-MS: $t_R = 0.60$ min, $[M+1]^+ = 235$; $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 7.51-7.36 (m, 3H), 7.28-7.24 (m, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.27 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.60 (hex, $J = 7.0$ Hz, 2H), 0.91 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H); $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): δ 171.3, 135.1, 129.2, 128.7, 128.0, 121.0, 54.2, 32.7, 23.5, 11.8.

5 **Estructura central 3:**



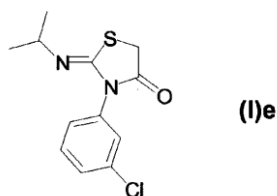
10 La 2-[(Z)-n-butylimino]-3-fenil-tiazolidin-4-ona se prepara como se describió en el método A. LC-MS: $t_R = 0.69$ min, $[M+1]^+ = 249$; $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 7.52-7.48 (m, 2H), 7.44-7.40 (m, 1H), 7.30-7.28 (m, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.32 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.58 (p, 2H), 1.35 (sex, $J_1 = 7.2$, 2H), 0.93 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H); $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): δ 171.3, 135.1, 129.2, 128.7, 128.0, 121.0, 52.2, 32.7, 32.3, 20.5, 13.9.

Estructura central 4:



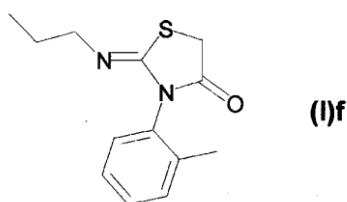
15 La 2-[(Z)-diisopropylimino]-3-o-tolil-tiazolidin-4-ona se obtuvo siguiendo el método A. LC-MS: $t_R = 0.67$ min, $[M+1]^+ = 249$; $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 7.35-7.28 (m, 3H), 7.15-7.13 (m, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.51 (hept, $J = 6.4$ Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.12 (d, 3H), 1.11 (d, 3H); $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): δ 171.1, 136.1, 134.6, 131.1, 129.2, 128.6, 126.9, 53.9, 32.6, 23.4, 23.3, 17.6.

Estructura central 5:



20 La 2-[(Z)-isopropylimino]-3-(3-clorofenil)-tiazolidin-4-ona se prepara como se describió en el método A. LC-MS: $t_R = 0.76$ min, $[M+1]^+ = 269$; $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 7.43-7.20 (m, 4H), 3.98 (s, 2H), 3.51 (hept, $J = 6.2$ Hz, 1H), 1.15 (d, 6H); $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): δ 171.0, 136.2, 134.4, 129.9, 128.7, 128.5, 126.4, 53.9, 32.5, 23.3.

Estructura central 6:



La 2-[(Z)-propilimino]-3-o-tolil-tiazolidin-4-ona se obtuvo siguiendo el método A. LC-MS: $t_R = 0.67$ min, $[M+1]^+ = 249$; $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 7.34-7.26 (m, 3H), 7.14-7.09 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.34-3.22 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.63-1.54 (m, 2H), 0.90 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H); $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): δ 171.1, 136.1, 134.5, 131.1, 129.4, 128.6, 127.1, 54.4, 32.6, 23.6, 17.6, 11.8.

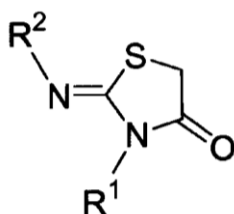
5 **Tabla 1:** Resumen de los resultados de la síntesis de las 2-imino-tiazolidin-4-onas de la fórmula (I)

Estructura central	Compuesto	Rendimiento (%)	Relación de isómeros ^{a)}	Pureza del compuesto de la fórmula (I) por LC-MS [% área] ^{b)}
1	(Ia)	79	95,0 : 5,0	78,5
2	(Ib)	53	91,5 : 8,5	85,4
3	(Ic)	74	93,0 : 7,0	89,0
4	(Id)	73	97,0 : 3,0	93,6
5	(Ie)	77	96,6 : 3,4	90,1
6	(If)	72	95,5 : 4,5	85,4

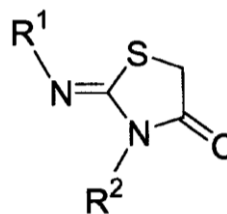
determinado por $^1\text{H-RMN}$

b) a 230 nm

10 La relación de los isómeros como se da en la tabla 1 anterior se refiere a la relación del regioisómero mayor de la fórmula (I) con respecto al regioisómero menor de la fórmula (III), como se determinó por $^1\text{H-RMN}$.



Fórmula (I)

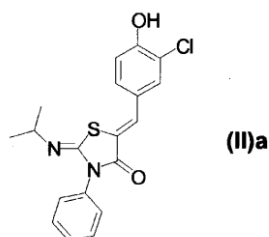


Fórmula (III)

15 Procedimiento típico para la condensación de Knoevenagel de los compuestos de la fórmula (I) con los compuestos de la estructura 3 para dar los compuestos de la fórmula (II) (Método B)

Una solución de una 2-imino-tiazolidin-4-ona de la fórmula (I) (4.27 mmol), un 4-hidroxi-benzaldehído de la estructura 3 (4.27 mmol) y acetato de sodio (700 mg, 8.54 mmol) en ácido acético (10 ml) se agita a 60 °C durante 15 h. La suspensión se enfría a 20 °C y se filtra. La torta sobre el filtro de Nutsche se lava con una mezcla de agua y ácido acético (5 ml, 1/1 [v]/[v]). El producto se seca bajo presión reducida.

20 **Ejemplo 1:**



La 5-(3-cloro-4-hidroxi-benc-[Z]-iliden)-2-[(Z)-isopropilimino]-3-fenil-tiazolidin-4-ona es obtenida siguiendo el método B.

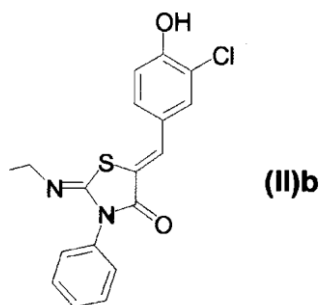
LC-MS: $t_R = 1.02$ min, $[M+1]^+ = 373$;

5 $^1\text{H-RMN}$ (deutero DMSO): δ 10.9 (s, amp., 1H), 7.68-7.65 (m, 2H), 7.52-7.49 (m, 3H), 7.45-7.35 (m, 3H), 7.15 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.55 (hept., $J = 6.2$ Hz, 1H), 1.10 (d, $J = 6.2$ Hz, 6H);

$^{13}\text{C-RMN}$ (deutero DMSO): δ 166.0, 155.2, 146.1, 135.9, 132.4, 130.4, 129.3, 128.9, 128.8, 126.3, 121.0, 119.1, 117.7, 54.8, 24.0;

p.f.: 270 °C.

Ejemplo 2:



10 La 5-(3-cloro-4-hidroxi-benc-[Z]-iliden)-2-[(Z)-propilimino]-3-fenil-tiazolidin-4-ona es obtenida siguiendo el método B.

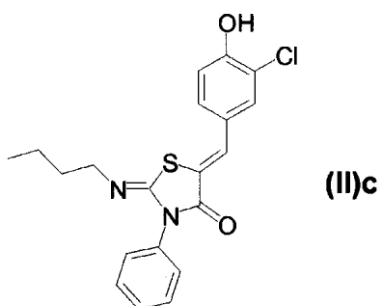
LC-MS: $t_R = 1.01$ min, $[M+1]^+ = 373$;

$^1\text{H-RMN}$ (deutero DMSO): δ 10.2 (s, amp., 1H), 7.66 (s, 1H), 7.55-7.48 (m, 4H), 7.45-7.41 (m, 1H), 7.37-7.35 (m, 2H), 6.95 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 3.29 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.54 (hex., $J = 7.3$, 2H), 0.86 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H);

15 $^{13}\text{C-RMN}$ (deutero DMSO): δ 166.1, 155.2, 147.8, 135.9, 132.4, 130.3, 129.3, 128.9, 128.8, 126.3, 121.0, 119.2, 117.7, 54.7, 12.2;

p.f.: 200 °C.

Ejemplo 3:



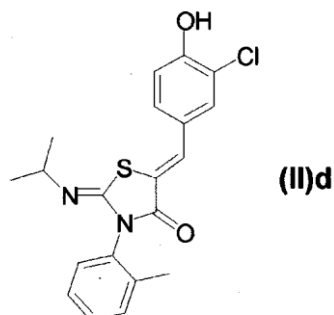
La 5-(3-cloro-4-hidroxi-benc-[Z]-iliden)-2-[(Z)-butilimino]-3-fenil-tiazolidin-4-ona es obtenida siguiendo el método B.

20 LC-MS: $t_R = 1.05$ min, $[M+1]^+ = 387$;

$^1\text{H-RMN}$ (deutero DMSO): δ 11.0 (s amp., 1H), 7.69-7.66 (m, 2H), 7.52-7.48 (m, 3H), 7.45-7.41 (m, 1H), 7.37-7.35 (m, 2H), 7.15 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.33 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.54-1.46 (m, 2H), 1.34-1.25 (m, 2H), 0.87 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H);

25 $^{13}\text{C-RMN}$ (deutero DMSO): δ 166.0, 155.4, 147.7, 135.9, 132.5, 130.3, 129.4, 128.95, 128.86, 128.2, 126.2, 121.0, 119.1, 117.7, 52.7, 32.7, 20.4, 14.2;

p.f.: 192 °C.

Ejemplo 4:

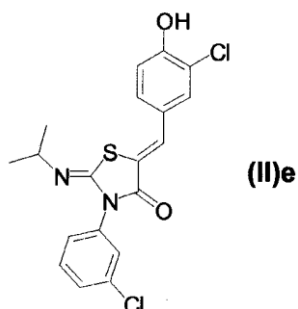
La 5-(3-cloro-4-hidroxi-benc-(Z)-iliden)-2-[(Z)-isopropilimino]-3-(o-tolil)-tiazolidin-4-ona es obtenida siguiendo el método B.

5 LC-MS: $t_R = 1.04$ min, $[M+1]^+ = 387$;

$^1\text{H-RMN}$ (deutero DMSO): δ 11.0 (s amp., 1H), 7.70-7.66 (m, 2H), 7.53-7.51 (m, 1H), 7.38-7.25 (m, 4H), 7.15 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.55 (hept., $J = 6.0$ Hz, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.10 (d, $J = 5.9$ Hz, 3H), 1.08 (d, 3H);

$^{13}\text{C-RMN}$ (deutero DMSO): δ 165.8, 155.3, 145.3, 136.3, 135.2, 132.5, 131.1, 130.4, 129.50, 129.46, 129.0, 127.3, 126.2, 121.1, 119.0, 117.7, 59.4, 24.1, 24.0, 17.6;

10 p.f.: 252 °C.

Ejemplo 5:

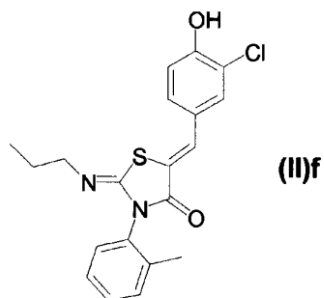
La 5-(3-cloro-4-hidroxi-benc-(Z)-iliden)-2-[(Z)-isopropilimino]-3-(3-cloro-fenil)-tiazolidin-4-ona se obtiene siguiendo el método B.

15 LC-MS: $t_R = 1.07$ min, $[M+1]^+ = 407$;

$^1\text{H-RMN}$ (deutero DMSO): δ 11.0 (s amp., 1H), 7.68-7.67 (m, 2H), 7.56-7.49 (m, 4H), 7.39-7.37 (m, 1H), 7.15 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.55 (hept., $J = 6.0$ Hz, 1H), 1.10 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H);

$^{13}\text{C-RMN}$ (deutero DMSO): δ 1.65.9, 155.5, 145.9, 137.2, 133.3, 132.5, 130.9, 130.4, 129.05, 129.01, 128.9, 127.9, 126.1, 121.1, 118.8, 117.8, 54.8, 24.0;

20 p.f.: 272 °C.

Ejemplo 6:

La 5-(3-cloro-4-hidroxi-benc-[Z]-iliden)-2-[(Z)-propilimino]-3-(o-tolil)-tiazolidin-4-ona se obtiene siguiendo el método B.

LC-MS: $t_R = 1.03$ min, $[M+1]^+ = 387$;

- 5 ^1H -RMN (deutero DMSO): δ 11.0 (br s, 1H), 7.70-7.67 (m, 2H), 7.53-7.51 (m, 1H), 7.38-7.25 (m, 4H), 7.15 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.36-3.24 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.56-1.47 (m, 2H), 0.84 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H);

^{13}C -RMN (deutero DMSO): δ 165.8, 155.3, 147.0, 136.3, 135.2, 132.5, 131.1, 130.3, 129.53, 129.50, 129.0, 127.3, 126.2, 121.1, 119.0, 117.8, 54.8, 23.9, 17.6, 12.2;

p.f.: 199 °C.

- 10 **Tabla 2:** Resumen de los resultados de las reacciones de Knoevenagel que proporciona los compuestos de la fórmula (II), siguiendo el método B.

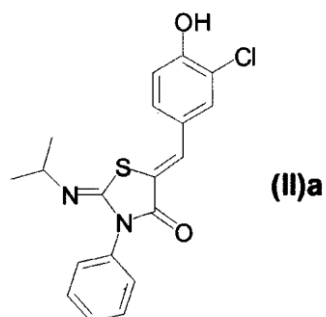
Ejemplo	Compuesto	Rendimiento (%)	Pureza del compuesto de la fórmula (II) por LC-MS [% área] ^{a)}
1	(II)a	71	100
2	(II)b	77	100
3	(II)c	84	100
4	(II)d	73	100
5	(II)e	60	100
6	(II)f	69	100

a) a 254 nm

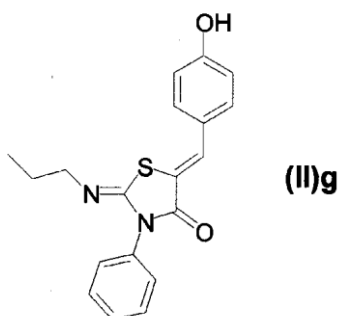
- 15 Procedimiento de un recipiente, típico, para la preparación de los productos de Knoevenagel de la fórmula (II) (Método C)

A una solución de un isotiocianato de arilo de la estructura 1 (14.8 mmol) en diclorometano (20 ml) se agregan porciones una alquil amina de la estructura 2 (14.8 mmol) a 20 °C. La solución se agita a 20 °C durante 15 minutos. La solución se enfría a 0 °C. Se agrega bromuro de bromo-acetilo (1.287 ml, 14.8 mmol) cuidadosamente de tal modo que la temperatura no se eleve arriba de 5 °C. La mezcla de reacción se agita a 0 °C durante 15 minutos. A la mezcla de reacción se agrega piridina (2.453 ml, 30.3 mmol) a 0 °C. La mezcla se agita durante otros 15 minutos. La mezcla se calienta a 20 °C. Un control en el procedimiento es efectuado para determinar la relación de los regioisómeros de las fórmulas (I) y (III). Se remueve el diclorometano bajo presión reducida. Al residuo se agrega un 4-hidroxi-benzaldehído de la estructura 3 (14.8 mmol), acetato de sodio (2.427 g, 29.6 mmol) y ácido acético (20 ml). La mezcla de reacción se agita a 60 °C durante 15 h. La suspensión se enfría a 20 °C y se agrega agua (20 ml). La suspensión es filtrada. La torta sobre el filtro de Nutsche se lava con una mezcla de agua y ácido acético (10 ml, 1/1 [v]/[v]). El producto se seca bajo presión reducida.

- 5 En un método alternativo C', se sigue el mismo procedimiento que se describió para el método C anterior, excepto por las siguientes variaciones: la mayor parte del diclorometano es removida a presión ambiental a temperaturas elevadas (55-65 °C). En lugar de enfriar la suspensión a 20 °C y agregar agua después de la reacción con el benzaldehído de la estructura 3, más solvente es removido bajo presión reducida y 75-85 °C, se agrega agua (20 ml) a 60 °C. Luego se filtra la suspensión y la torta sobre el filtro de Nutsche se lava con una mezcla de agua y ácido acético (10 ml), seguido opcionalmente por un lavado con agua (10 ml). El producto se seca entonces bajo presión reducida a 20-75 °C.

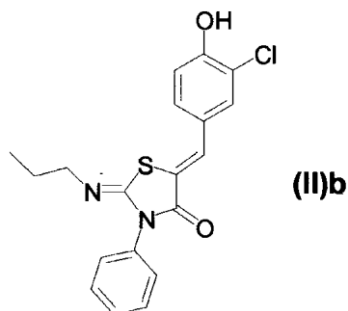
Ejemplo 7:

- 10 La 5-(3-cloro-4-hidroxi-benc-(Z)-iliden)-2-[(Z)-isopropilimino]-3-fenil-tiazolidin-4-ona se obtiene siguiendo el Método C. Para los datos analíticos véase el ejemplo 1.

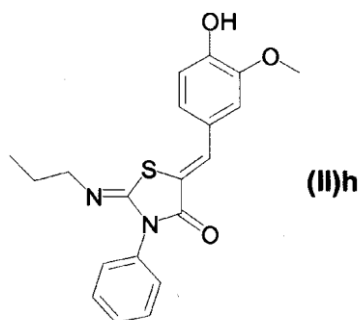
Ejemplo 8:

La 5-(4-hidroxi-benc-(Z)-iliden)-2-[(Z)-propilimino]-3-fenil-tiazolidin-4-ona se obtiene siguiendo el método C.

- 15 LC-MS: $t_R = 0.93$ min, $[M+1]^+ = 339$;
- $^1\text{H-RMN}$ (deutero DMSO): δ 10.2 (s amp., 1H), 7.66 (s, 1H), 7.55-7.48 (m, 4H), 7.45-7.41 (m, 1H), 7.37-7.35 (m, 2H), 6.95 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 3.29 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.54 (hex., $J = 7.3$, 2H), 0.86 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H);
- $^{13}\text{C-RMN}$ (deutero DMSO): δ 166.3, 159.9, 148.2, 136.0, 132.6, 130.3, 129.3, 129.0, 128.8, 125.0, 117.3, 116.8, 54.6, 23.8, 12.2;
- 20 p.f.: 232 °C.

Ejemplo 9:

La 5-(3-cloro-4-hidroxi-benc-(Z)-iliden)-2-[(Z)-propilimino]-3-fenil-tiazolidin-4-ona se obtiene siguiendo el método C. Para los datos analíticos, véase el ejemplo 2.

5 **Ejemplo 10:**

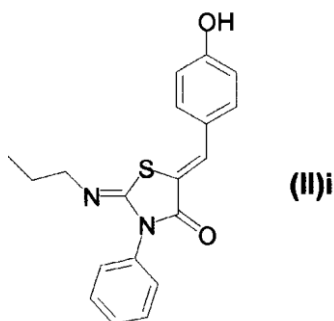
La 5-(4-hidroxi-3-metoxi-benc-(Z)-iliden)-2-[(Z)-propilimino]-3-fenil-tiazolidin-4-ona se obtiene siguiendo el método C.

LC-MS: $t_R = 0.95$ min, $[M+1]^+ = 369$;

10 $^1\text{H-RMN}$ (deutero DMSO): δ 9.84 (s amp., 1H), 7.69 (s, 1H), 7.53-7.49 (m, 2H), 7.45-7.42 (m, 1H), 7.38-7.36 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.16 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.30 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.54 (hex., $J = 7.3$, 2H), 0.86 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H);

$^{13}\text{C-RMN}$ (deutero DMSO): δ 166.2, 149.4, 148.4, 135.9, 130.7, 129.4, 129.0, 128.8, 125.4, 123.9, 121.0, 117.5, 116.7, 115.1, 56.2, 54.5, 23.8, 12.2;

p.f.: 173 °C.

15 **Ejemplo 11:**

La 5-(4-hidroxi-benc-(Z)-iliden)-2-[(Z)-butilimino]-3-fenil-tiazolidin-4-ona se obtiene siguiendo el método C.

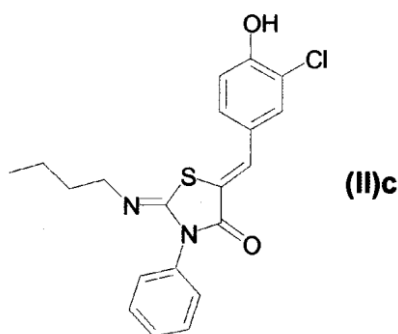
LC-MS: $t_R = 0.98$ min, $[M+1]^+ = 353$;

^1H -RMN (deutero DMSO): δ 10.2 (s amp., 1H), 7.67 (s, 1H), 7.55-7.48 (m, 4H), 7.44-7.41 (m, 1H), 7.37-7.35 (m, 2H), 6.95 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 3.33 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.54-1.47 (m, 2H), 1.34-1.25 (m, 2H), 0.87 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H);

^{13}C -RMN (deutero DMSO): δ 166.3, 159.9, 148.1, 136.0, 132.6, 130.3, 129.3, 129.0, 128.8, 125.0, 117.3, 116.7, 52.7, 32.7, 20.4, 14.2;

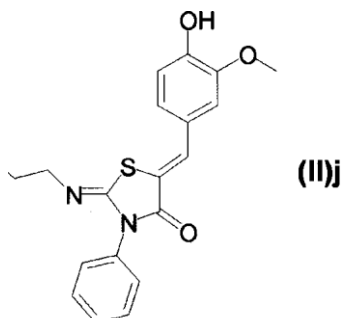
5 p.f.: 228 °C.

Ejemplo 12:



10 La 5-(3-cloro-4-hidroxi-benc-(Z)-iliden)-2-[(Z)-butilimino]-3-fenil-tiazolidin-4-ona se obtiene siguiendo el método C. Para los datos analíticos véase el ejemplo 3.

Ejemplo 13:



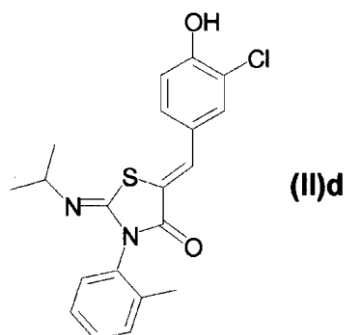
La 5-(4-hidroxi-3-metoxi-benc-(Z)-iliden)-2-[(Z)-butilimino]-3-fenil-tiazolidin-4-ona se obtiene siguiendo el método C.

LC-MS: $t_R = 0.99$ min, $[M+1]^+ = 383$;

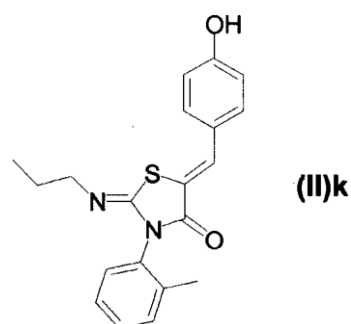
15 ^1H -RMN (deutero DMSO): δ 9.86 (s amp., 1H), 7.68 (s, 1H), 7.52-7.49 (m, 2H), 7.45-7.41 (m, 1H), 7.37-7.35 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.34 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.54-1.46 (m, 2H), 1.34-1.25 (m, 2H), 0.87 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H);

^{13}C -RMN (deutero DMSO): δ 166.2, 149.4, 148.4, 148.1, 136.0, 130.6, 129.3, 129.0, 128.8, 125.5, 123.9, 117.5, 116.7, 115.1, 56.2, 52.6, 32.6, 20.3, 14.2;

20 p.f.: 164 °C.

Ejemplo 14:

La 5-(3-cloro-4-hidroxi-benc-(Z)-iliden)-2-[(Z)-isopropilimino]-3-(o-tolil)-tiazolidin-4-ona se obtiene siguiendo el método C. Para los datos analíticos véase el ejemplo 4.

5 **Ejemplo 15:**

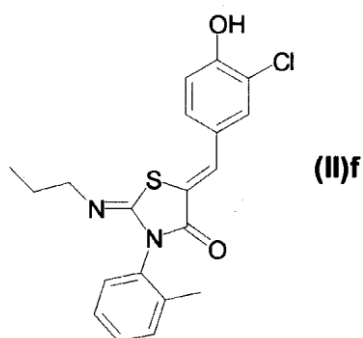
La 5-(4-hidroxi-benz-(Z)-iliden)-2-[(Z)-propilimino]-3-(o-tolil)-tiazolidin-4-ona se obtiene siguiendo el método C.

LC-MS: $t_R = 0.97$ min, $[M+1]^+ = 353$;

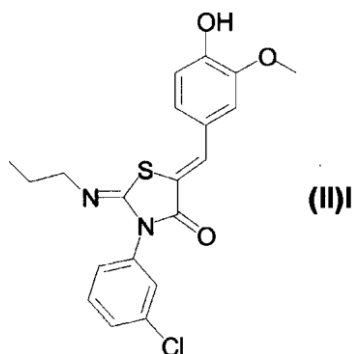
10 $^1\text{H-RMN}$ (deutero DMSO): δ 11.1 (s amp., 1H), 7.67 (s, 1H), 7.55-7.54 (m, 2H), 7.38-7.24 (m, 4H), 6.95 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 3.36-3.24 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.56-1.47 (m, 2H), 0.84 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H);

$^{13}\text{C-RMN}$ (deutero DMSO): δ 166.0, 159.9, 147.5, 136.3, 135.3, 132.7, 131.1, 130.4, 129.6, 129.4, 127.3, 124.9, 117.2, 116.8, 54.7, 23.9, 17.6, 12.2;

p.f.: 198 °C.

Ejemplo 16:

15 La 5-(3-cloro-4-hidroxi-benc-(Z)-iliden)-2-[(Z)-propilimino]-3-(o-tolil)-tiazolidin-4-ona se obtiene siguiendo el método C. Para los datos analíticos véase el ejemplo 6.

Ejemplo 17:

La 5-(4-hidroxi-3-metoxi-benc-(Z)-iliden)-2-[(Z)-propilimino]-3-(3-clorofenil)-tiazolidin-4-ona se obtiene siguiendo el método C.

5 LC-MS: $t_R = 1.02$ min, $[M+1]^+ = 403$;

$^1\text{H-RMN}$ (deutero DMSO): δ 9.86 (s amp., 1H), 7.69 (s, 1H), 7.56-7.50 (m, 3H), 7.40-7.37 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.16 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.30 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.59-1.50 (m, 2H), 0.87 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H);

$^{13}\text{C-RMN}$ (deutero DMSO): δ 166.0, 149.5, 148.4, 148.0, 137.2, 133.3, 130.86, 130.80, 129.1, 128.9, 128.0, 125.4, 123.9, 117.5, 116.7, 115.2, 56.2, 54.5, 23.9, 12.2;

10 p.f.: 200 °C.

Tabla 3: Resultados del procedimiento de un recipiente que produce los compuestos de la fórmula (II) siguiendo el método C.

Ejemplo	Compuesto	Rendimiento [%]	Relación de los isómeros de los compuestos intermedios de las fórmulas (I) y (III) ^{a)}	Pureza del compuesto de la fórmula (II) por LC-MS [% área] ^{b)} ₁₅
7	(II) a	88	97:3	100
8	(II)g	80	94:6	100
9	(II)b	80	94:6	89.0
10	(II)h	96	93:7	100
11	(II)i	82	94:6	100
12	(II)c	86	94:6	97
13	(II)j	84	94:6	76
14	(II)d	83	96:4	100
15	(II)k	78	97:3	94
16	(II)f	84	97:3	98
17	(II)l	84	95:5	100

a) determinado por LC-MS a 250 nm, después de la adición de piridina, previo al cambio del solvente a ácido acético.

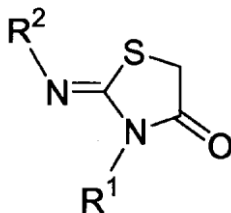
b) a 254 nm

5 La relación de los isómeros como se proporcionan en la tabla 3 anterior se refiere a la relación del regioisómero mayor de la fórmula (I) con respecto al regioisómero menor de la fórmula (III), los isómeros que están presentes como los compuestos intermedios en la preparación de los compuestos de la fórmula (II). La relación de los isómeros se determina por LC-MS en un control del procedimiento interno.

10 Se hace constar que con relación a esta fecha el mejor método conocido por la solicitante para llevar a la práctica la citada invención, es el que resulta claro de la presente descripción de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (I):



Fórmula (I)

5 en la que:

R¹ representa fenilo que está opcionalmente mono, di o tri-substituido, en la que los sustituyentes son seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₇ y halógeno; y

R² representa alquilo C₁₋₇;

10 en el que el procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula R¹-N=C=S, en la que R¹ es como se definió para la fórmula (I), con un compuesto de la fórmula R²-NH₂, en la que R² es como se definió para la fórmula (I), seguido por la reacción con bromuro de bromo-acetilo y una base de piridina en presencia del disolvente de diclorometano.

2. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que no se produce ningún aislamiento y/o purificación de los compuestos intermedios.

15 3. El procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, en el que la base de piridina es piridina.

4. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R¹ representa fenilo que está opcionalmente mono-substituido con alquilo C₁₋₇ o halógeno, y R² representa alquilo C₁₋₇.

5. El procedimiento según la reivindicación 4, en el que R¹ representa fenilo que está opcionalmente mono-substituido con metilo o cloro, y R² representa propilo, isopropilo o butilo.

20 6. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para preparar un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

2-[(Z)-isopropilimino]-3-fenil-tiazolidin-4-ona,

3-fenil-2-[(Z)-propilimino]-tiazolidin-4-ona,

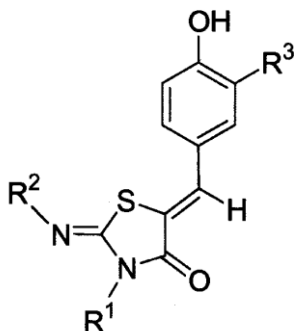
2-[(Z)-n-butylimino]-3-fenil-tiazolidin-4-ona,

25 2-[(Z)-isopropilimino]-3-o-tolil-tiazolidin-4-ona,

2-[(Z)-isopropilimino]-3-(3-clorofenil)-tiazolidin-4-ona, y

2-[(Z)-propilimino]-3-o-tolil-tiazolidin-4-ona.

7. Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (II):



Fórmula (II)

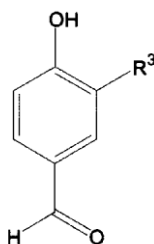
en la que:

R¹ y R² son como se definieron para la fórmula (I) en la reivindicación 1; y

R³ representa hidrógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₇, o halógeno;

- 5 en el que dicho procedimiento comprende preparar un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con el procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y hacer reaccionar tal compuesto de fórmula (I) con un compuesto de la estructura 3:

Estructura 3



en la que R³ es como se definió para la fórmula (II) anterior.

- 10 8. El procedimiento según la reivindicación 7, en el que el compuesto de la fórmula (I) se hace reaccionar con el compuesto de la estructura 3 en la presencia de ácido acético y una base, a temperaturas elevadas.

- 15 9. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (II) según la reivindicación 7, tal procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula R¹-N-C=S, en la que R¹ es como se definió para la fórmula (I) en la reivindicación 1, con un compuesto de la fórmula R²-NH₂, en la que R² es como se definió para la fórmula (I) en la reivindicación 1, seguido por la reacción con bromuro de bromo-acetilo y una base de piridina, para obtener un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, seguido por la reacción con un compuesto de la estructura 3, en la que R³ es como se definió en la reivindicación 7, **caracterizado porque** el compuesto de la fórmula (I) no es aislado y/o purificado.

- 20 10. El procedimiento según la reivindicación 9, en el que la preparación del compuesto de la fórmula (I) se produce en presencia de diclorometano, seguido por un cambio de solvente para que la reacción con un compuesto de la estructura 3 ocurra en el solvente de ácido acético y en presencia de una base, a temperaturas elevadas.

11. El procedimiento según la reivindicación 9 ó 10, en el que la base de piridina es piridina.

12. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11, en el que R¹ representa fenilo que está opcionalmente mono-sustituido con alquilo de C₁₋₇ o halógeno, R² representa alquilo C₁₋₇, y R³ representa hidrógeno, alcoxi C₁₋₇, o halógeno.

- 25 13. El procedimiento según la reivindicación 12, en el que R¹ representa fenilo que está opcionalmente mono-sustituido con metilo o cloro, R² representa propilo, isopropilo o butilo, y R³ representa hidrógeno, metoxi, o cloro.

14. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11, para preparar un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

- 30 5-(3-cloro-4-hidroxi-benc-(Z)-iliden)-2-[(Z)-isopropilimino]-3-fenil-tiazolidin-4-ona,
 5-(3-cloro-4-hidroxi-benc-(Z)-iliden)-2-[(Z)-propilimino]-3-fenil-tiazolidin-4-ona,
 5-(3-cloro-4-hidroxi-benc-(Z)-iliden)-2-[(Z)-butilimino]-3-fenil-tiazolidin-4-ona,
 5-(3-cloro-4-hidroxi-benc-(Z)-iliden)-2-[(Z)-isopropilimino]-3-(o-tolil)-tiazolidin-4-ona,
 5-(3-cloro-4-hidroxi-benc-(Z)-iliden)-2-[(Z)-isopropilimino]-3-(3-cloro-fenil)-tiazolidin-4-ona,
 5-(3-cloro-4-hidroxi-benc-(Z)-iliden)-2-[(Z)-propilimino]-3-(o-tolil)-tiazolidin-4-ona,
 35 5-(4-hidroxi-benc-(Z)-iliden)-2-[(Z)-propilimino]-3-fenil-tiazolidin-4-ona,
 5-(4-hidroxi-3-metoxi-benc-(Z)-iliden)-2-[(Z)-propilimino]-3-fenil-tiazolidin-4-ona,
 5-(4-hidroxi-benc-(Z)-iliden)-2-[(Z)-butilimino]-3-fenil-tiazolidin-4-ona,
 5-(4-hidroxi-3-metoxi-benc-(Z)-iliden)-2-[(Z)-butilimino]-3-fenil-tiazolidin-4-ona,

5-(4-hidroxi-benc-(Z)-iliden)-2-[(Z)-propilimino]-3-(o-tolil)-tiazolidin-4-ona, y

5-(4-hidroxi—3-metoxi-benc-(Z)-iliden)-2-[(Z)-propilimino]-3-(3-clorofenil)-tiazolidin-4-ona.

15. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11, para preparar un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

5 5-(3-cloro-4-hidroxi-benc-(Z)-iliden)-2-[(Z)-isopropilimino]-3-fenil-tiazolidin-4-ona,

5-(4-hidroxi-benc-(Z)-iliden)-2-[(Z)-propilimino]-3-fenil-tiazolidin-4-ona,

5-(3-cloro-4-hidroxi-benc-(Z)-iliden)-2-[(Z)-propilimino]-3-fenil-tiazolidin-4-ona,

5-(4-hidroxi-3-metoxi-benc-(Z)-iliden)-2-[(Z)-propilimino]-3-fenil-tiazolidin-4-ona,

5-(4-hidroxi-benc-(Z)-iliden)-2-[(Z)-butilimino]-3-fenil-tiazolidin-4-ona,

10 5-(3-cloro-4-hidroxi-benc-(Z)-iliden)-2-[(Z)-butilimino]-3-fenil-tiazolidin-4-ona,

5-(4-hidroxi-3-metoxi-benc-(Z)-iliden)-2-[(Z)-butilimino]-3-fenil-tiazolidin-4-ona,

5-(3-cloro-4-hidroxi-benc-(Z)-iliden)-2-[(Z)-isopropilimino]-3-(o-tolil)-tiazolidin-4-ona,

5-(4-hidroxi-benc-(Z)-iliden)-2-[(Z)-propilimino]-3-(o-tolil)-tiazolidin-4-ona,

5-(3-cloro-4-hidroxi-benc-(Z)-iliden)-2-[(Z)-propilimino]-3-(o-tolil)-tiazolidin-4-ona, y

15 5-(4-hidroxi-3-metoxi-benc-(Z)-iliden)-2-[(Z)-propilimino]-3-(3-clorofenil)-tiazolidin-4-ona.