(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 523 401**

(51) Int. CI.:

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 12000613 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.08.2014 EP 2489662**

(54) Título: **Intermedios de un nuevo procedimiento para la preparación de derivados de 5-benciliden-2-alquilimino-3- feniltiazolidin-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:
25.11.2014

(73) Titular/es:

ACTELION PHARMACEUTICALS LTD. (100.0%)
Legal Department Gewerbestrasse 16
4123 Allschwil, CH

(72) Inventor/es:

ABELE, STEFAN;
BOLLI, MARTIN y
SCHMIDT, GUNTHER

(74) Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

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

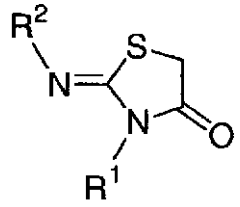
Intermedios de un nuevo procedimiento para la preparación de derivados de 5-benciliden-2-alquilimino-3-feniltiazolidin-4-ona

Campo de la invención

La presente invención desvela un nuevo procedimiento para la preparación de compuestos de 2-imino-tiazolidin-4-ona de la Fórmula (I) y (II) y se refiere a compuestos de Fórmula (II) como tales. Los compuestos de la presente invención de Fórmula (II) pueden usarse como intermedios en la preparación de derivados de tiazolidin-4-ona de la Fórmula General (II), describiéndose dichos derivados en la Solicitud de patente PCT con el número de publicación WO 2005/054215. En el documento WO 2005/054215 se describe que estos compuestos de la Fórmula General (II) actúan como agentes inmunosupresores.

Descripción de la invención

En un primer aspecto, la presente invención desvela un nuevo procedimiento para la preparación de un compuesto de la Fórmula (I):



Fórmula (I)

en la que

R^1 representa fenilo que está opcionalmente mono, di o trisustituido en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre alquilo C_{1-7} y halógeno; y
R^2 representa alquilo C_{1-7};

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

Preferentemente, el procedimiento anterior se realiza sin el aislamiento y/o purificación de intermedios, tales como el intermedio de tiourea que aparece después de hacer reaccionar un compuesto de Estructura 1 con un compuesto de Estructura 2.

Preferentemente, la base de piridina que se usa en los procedimientos de preparación descritos en el presente documento es piridina, lutidina o una colidina, preferentemente piridina.

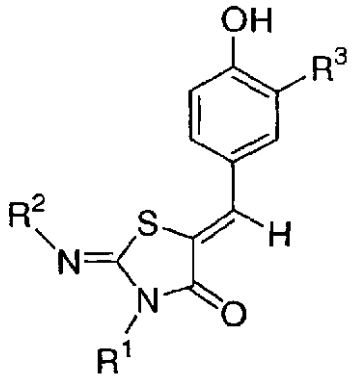
Preferentemente el procedimiento anterior se usa para preparar compuestos de Fórmula (I) en la que R^1 representa fenilo que está opcionalmente mono-sustituido con alquilo C_{1-7} (tal como especialmente metilo) o halógeno, y R^2 representa alquilo C_{1-7} (tal como especialmente propilo, isopropilo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

Más preferentemente el procedimiento anterior se usa para preparar compuestos de Fórmula (I) en la que R^1 representa fenilo que está opcionalmente monosustituido con metilo o cloro, y R^2 representa propilo, isopropilo o butilo.

De manera especialmente preferida, el procedimiento anterior se usa para preparar compuestos de Fórmula (I) seleccionados entre el grupo constituido por:

2-[((Z)-isopropilimino]-3-fenil-tiazolidin-4-ona,
3-fenil-2-[(Z)-propilimino]-tiazolidin-4-ona,
2-[((Z)-n-butilimino]-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 más, la presente invención desvela un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula (II):



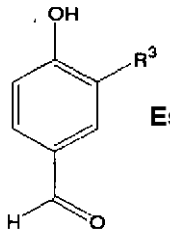
Fórmula (II)

en la que

R^1 y R^2 son como se han definido par la Fórmula (I) anterior; y

R^3 representa hidrógeno, hidroxi, alcoxi C_{1-7}, o halógeno;

comprendiendo dicho procedimiento preparar un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente y hacer reaccionar dicho compuesto de Fórmula (I) con un compuesto de Estructura 3:



Estructura 3

en la que R^3 es como se ha definido para la Fórmula (II) anterior.

En una realización preferida, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula (II) como se ha descrito anteriormente, en el que el compuesto de Fórmula (I) se hace reaccionar con el compuesto de Estructura 3 en presencia de ácido acético y una base (especialmente acetato sódico), preferentemente a temperaturas elevadas, especialmente a temperaturas entre 40 y 80 ºC, preferentemente a 55 ºC. La reacción también puede realizarse en un disolvente no polar, tal como tolueno o benceno, en 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 Formula (II) en la que R^1, R^2 y R^3 son como se han definido anteriormente, comprendiendo dicho procedimiento hacer reaccionar un compuesto de la fórmula R^1-N=C=S, en la que R^1 es como se ha definido para la Fórmula (I), con un compuesto de la fórmula R^2-NH_2, en la que R^2 es como se ha definido para la Fórmula (I), seguido de reacción con bromo- bromuro de acetilo y una base de piridina, tal como, especialmente piridina, para obtener un compuesto de Fórmula (I) (especialmente en la que la preparación del compuesto de Fórmula (I) sucede sin el aislamiento y/o purificación de intermedios), seguido de reacción con un compuesto de Estructura 3, en la que R^3 es como se ha definido anteriormente, caracterizado porque el compuesto de Fórmula (I) no se aísla y/o purifica, es decir, por ejemplo, sin ningún tratamiento acuoso de extracción ni concentración a sequedad.

En una realización preferida, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula (II) como se ha descrito en el párrafo anterior, en el que la preparación del compuesto de Fórmula (I) se produce en presencia de diclorometano, seguido de un cambio de disolvente para que la reacción con un compuesto de Estructura 3 se produzca en el disolvente ácido acético y en presencia de una base (especialmente acetato sódico), preferentemente a temperaturas elevadas, especialmente a temperaturas entre 40 y 80 ºC, preferentemente a 55 ºC. La reacción con un compuesto de Estructura 3 también puede realizarse en un disolvente no polar, tal como tolueno o benceno en presencia de una amina, tal como pirrolidina o piperidina.

Preferentemente, los procedimientos anteriores se usan para preparar compuestos de Fórmula (II) en la que R^1 representa fenilo que está opcionalmente monosustituido con alquilo C_{1-7} (tal como especialmente metilo) o halógeno, R^2 representa alquilo 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 se usan para preparar compuestos de Fórmula (II) en la que R^1 representa fenilo que está opcionalmente monosustituido con metilo o cloro, R^2 representa propilo, isopropilo o butilo y R^3 representa hidrógeno, metoxi o cloro.

De manera especialmente preferida, los procedimientos anteriores se usan para preparar compuestos de Fórmula (II) seleccionados entre el grupo constituido por:

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,
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.

También de forma especialmente preferida, los procedimientos anteriores se usan para preparar compuestos de Fórmula (II) seleccionados entre el grupo constituido por:

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

La presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (II) en la que

R^1 representa fenilo que está opcionalmente mono, di o trisustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre alquilo C_{1-7} y halógeno;
R^2 representa alquilo C_{1-7}; y
R^3 representa hidrógeno, hidroxi, alcoxi C_{1-7} o halógeno.

En una realización preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (II) en la que
R^1 representa fenilo que está opcionalmente monosustituido con alquilo C_{1-7} (tal como especialmente metilo) o halógeno;
R^2 representa alquilo 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.

En una realización especialmente preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (II) en la que R^1 representa fenilo que está opcionalmente mono-sustituido con metilo o cloro, R^2 representa propilo, isopropilo o butilo, y R^3 representa hidrógeno, metoxi o cloro.

En una realización más específica, la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (II) seleccionado entre el grupo constituido por:

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,
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.

Los compuestos de Fórmula (II) descritos en el presente documento pueden transformarse en los compuestos de la Fórmula General (II) descrita en la solicitud de patente WO 2005/054215 usando procedimientos convencionales para la alquilación de fenoles, como reacción en un disolvente, tal como etanol, en presencia de una base, tal como hidruro sódico, carbonato de cesio, carbonato potásico o *terc*-butóxido potásico, con un haluro de alquilo, haluro de alquilo, tosilato de alquilo o triflato de alquilo adecuado.

Cualquier referencia anterior o posterior en el presente documento a un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (II) o Estructura 3 debe entenderse como que se refiere también a sales de dicho compuesto, según sea adecuado y conveniente.

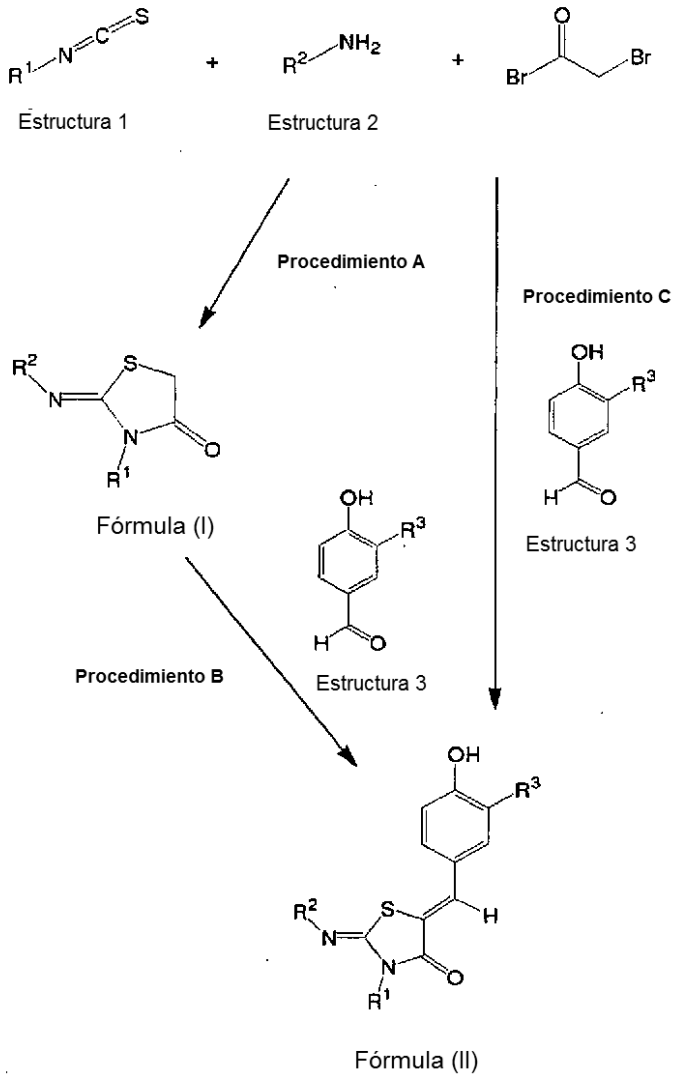
El término **alquilo C_{1-7}** como se usa en el presente documento se refiere a grupos saturados de cadena lineal o ramificada con uno a siete átomos de carbono. **Alquilo C_{1-7}** como se usa para R^2 es preferentemente n-propilo, isopropilo o n-butilo.

El término **alcoxi C_{1-7}** como se usa en el presente documento significa un grupo R-O-, en el que R es alquilo C_{1-7}.

El término **halógeno** como se usa en el presente documento significa flúor, cloro, bromo o yodo, preferentemente cloro.

De acuerdo con la invención, los compuestos de Fórmula (I) y (II) se fabrican por los procedimientos que se dan más adelante. En general, se preparan de acuerdo con la secuencia de reacciones general que se indica a continuación en el Esquema General de Reacción.

Esquema General de Reacción:



De acuerdo con el Esquema General de Reacción, los compuestos de la Fórmula (II) se preparan siguiendo el Procedimiento B, haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (I) con un compuesto de Estructura 3, por ejemplo, en un disolvente, tal como ácido acético a temperaturas elevadas y en presencia de una base, tal como acetato sódico. Los compuestos requeridos de Fórmula (I) se preparan siguiendo el Procedimiento A, haciendo reaccionar un isotiocianato de Estructura 1 sucesivamente con una amina de Estructura 2, bromo-bromuro de acetilo y una base de piridina en un disolvente, tal como diclorometano. Como alternativa, los compuestos de Fórmula (II) pueden prepararse siguiendo el Procedimiento C sin aislamiento ni purificación de los compuestos de Fórmula (I), de manera que un isotiocianato de Estructura 1 se hace reaccionar sucesivamente con una amina de Estructura 2, bromo-bromuro de acetilo y una base de piridina, en un disolvente, tal como diclorometano, seguido de la adición de un aldehído de Estructura 3, por ejemplo, en un disolvente, tal como ácido acético a temperaturas elevadas y en presencia de una base, tal como acetato sódico. Los compuestos of Estructura 1, 2 y 3 están disponibles en el mercado o pueden prepararse de acuerdo con procedimientos conocidos para un experto en la materia.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

Todas las temperaturas dadas son temperaturas externas y se indican en ºC. Los compuestos se caracterizan por RMN ^{1}H (400 MHz) o RMN ^{13}C (100 MHz) (Bruker; los desplazamientos químicos se dan en ppm en relación al disolvente utilizado; multiplicidades: s = singlete, d = doblete, t = triplete, p = pentuplete, hex = hexuplete, hept = heptuplete, m = multiplete, a = ancho, las constantes de acoplamiento se dan en Hz); por CL-EM (Finnigan Navigator con bomba binaria HP 1100 y DAD, columna: 4,6 x 50 mm, Zorbax SB-AQ, 5 µm, 120 A, gradiente: acetonitrilo al 5-95 % en agua, 1 min, con ácido trifluoroacético al 0,04 %, flujo: 4,5 ml/min), t_R se da en minutos. El punto de fusión

está medidoen un aparato de punto de fusión Buchi B540 y está sin corregir.

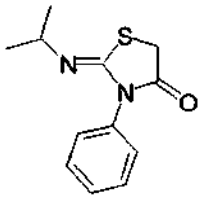
Abreviaturas:

DMSO	dimetilsulfóxido
h	hora(s)
CL-EM	cromatografía líquida - espectrometría de masas
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 Fórmula (I) (Procedimiento A)

A una solución de un arilisotiocianato de Estructura 1 (14,8 mmol) en diclorometano (20 ml) se le añadió en porciones una alquilamina de Estructura 2 (14,8 mmol) a 20 ºC. La solución se agitó a 20 ºC durante 15 min. La solución se enfrió a 0 ºC. Se añadió cuidadosamente bromo-bromuro de acetilo (1,287 ml, 14,8 mmol) de manera que la temperatura no sobrepasara los 5 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 15 min. A la mezcla de reacción se le añadió piridina (2,453 ml, 30,3 mmol) a 0 ºC. La mezcla se agitó durante 15 min más. La mezcla se calentó a 20 ºC. La mezcla de reacción se lavó con agua (10 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (10 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se evaporaron a presión reducida, proporcionando una 2-imino-tiazolidin-4-ona de Fórmula (I).

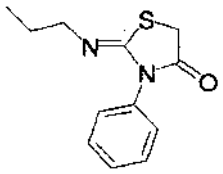
Estructura básica 1:



(I)a

Se preparó 2-[(Z)-isopropilimino]-3-fenil-tiazolidin-4-ona como se ha descrito en el Procedimiento A. CL-EM: t_R = 0,58 min, $[M+1]^+$ = 235; RMN ^1H ($CDCl_3$): 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); RMN ^{13}C ($CDCl_3$): δ 171,3, 135,2, 129,0, 128,5, 128,0, 125,8, 53,8, 32,6, 23,2.

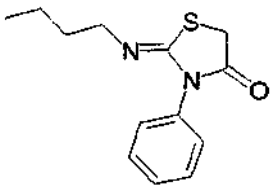
Estructura básica 2:



(I)b

Se preparó 3-fenil-2-[(Z)-propilimino]-tiazolidin-4-ona como se ha descrito en el Procedimiento A. CL-EM: t_R = 0,60 min, $[M+1]^+$ = 235; RMN ^1H ($CDCl_3$): 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); RMN ^{13}C ($CDCl_3$): δ 171,3, 135,1, 129,2, 128,7, 128,0, 121,0, 54,2,32,7, 23,5; 11,8.

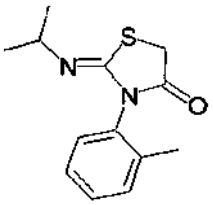
Estructura básica 3:



(I)c

Se preparó 2-[(Z)-n-butilimino]-3-fenil-tiazolidin-4-ona como se ha descrito en el Procedimiento A. CL-EM: t_R = 0,69 min, $[M+1]^+$ = 249; RMN ^1H ($CDCl_3$): 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); RMN ^{13}C ($CDCl_3$): δ 171,3, 135,1, 129,2, 128,7, 128,0, 121,0, 52,2, 32,7, 32,3, 20,5, 13,9.

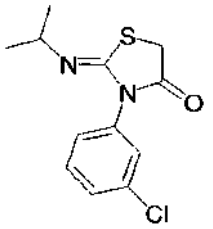
Estructura básica 4:



(I)d

Se obtuvo 2-[(Z)-isopropilimino]-3-o-tolil-tiazolidin-4-ona siguiendo el Procedimiento A. CL-EM: t_R = 0,67 min, $[M+1]^+$ = 249; RMN ^1H ($CDCl_3$): 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, 3 H), 1,11 (d, 3H); RMN ^{13}C ($CDCl_3$): 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.

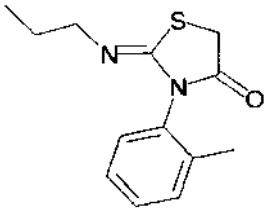
Estructura básica 5:



(I)e

Se preparó 2-[(Z)-isopropilimino]-3-(3-clorofenil)-tiazolidin-4-ona como se ha descrito en el Procedimiento A. CL-EM: t_R = 0,76 min, $[M+1]^+$ = 269; RMN ^1H ($CDCl_3$): δ 7,43-7,20 (m, 4H), 3,98 (s, 2H), 3,51 (hept., J = 6,2 Hz, 1H), 1,15 (d, 6H); RMN ^{13}C ($CDCl_3$): δ 171,0, 136,2, 134,4, 129,9, 128,7, 128,5, 126,4, 53,9, 32,5, 23,3.

Estructura básica 6:



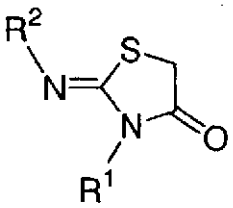
(I)f

Se obtuvo 2-[(Z)-propilimino]-3-o-tolil-tiazolidin-4-ona siguiendo el Procedimiento A. CL-EM: t_R = 0,67 min, $[M+1]^+$ = 249; RMN ^1H ($CDCl_3$): 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); RMN ^{13}C ($CDCl_3$): 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.

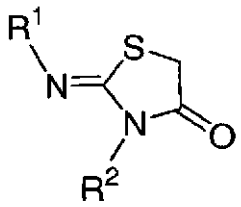
Tabla 1: Resumen de los resultados de la síntesis de las 2-imino-tiazolidin-4-onas de Fórmula (I)

Estructura básica	Compuesto	Rendimiento [%]	Relación de isómeros[a)]	Pureza de compuestos de Fórmula (I) según CL-EM [% de área][b)]
1	(I)a	79	95,0 : 5,0	78,5
2	(I)b	53	91,5 : 8,5	85,4
3	(I)c	74	93,0 : 7,0	89,0
4	(I)d	73	97,0 : 3,0	93,6
5	(I)e	77	96,6 : 3,4	90,1
6	(I)f	72	95,5 : 4,5	85,4
a) Determinada por RMN ^1H b) a 230 nm				

La relación de isómeros que se ha dado en la Tabla 1 anterior se refiere a la relación entre el regioisómero principal de Fórmula (I) y el regioisómero minoritario de Fórmula (III) según se determinó por RMN ^{1}H.



Fórmula (I)

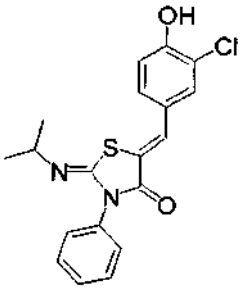


Fórmula (III)

Procedimiento típico para la condensación de Knoevenagel de compuestos de Fórmula (I) con compuestos de f Estructura 3 para dar compuestos de Fórmula (11) (Procedimiento B)

Una solución de una 2-imino-tiazolidin-4-ona de Fórmula (1) (4,27 mmol), un 4-hidroxi-benzaldehído de Estructura 3 (4,27 mmol) y acetato sódico (700 mg, 8,54 mmol) en ácido acético (10 ml) se agitó a 60 ºC durante 15 h. La suspensión se enfrió a 20 ºC y se filtró. La torta en el embudo Büchner se lavó con una mezcla de agua y ácido acético (5 ml, 1/1 [v]/[v]). El producto se secó a presión reducida.

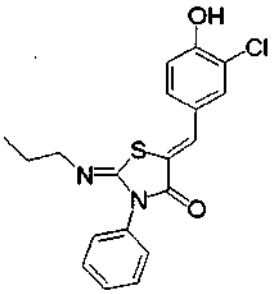
Ejemplo 1 :



(II)a

Se obtuvo 5-(3-cloro-4-hidroxi-benc-(Z)-iliden)-2-[(Z)-isopropilimino]-3-fenil-tiazolidin-4-ona siguiendo el Procedimiento B.
CL-EM: t_R = 1,02 min, $[M+1]^+$ = 373;
RMN ^{1}H (deutero DMSO) : δ 10,9 (s a, 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 (sept., J = 6,2 Hz, 1H), 1,10 (d, J = 6,2 Hz, 6H);
RMN ^{13}C (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 ºC.

Ejemplo 2:

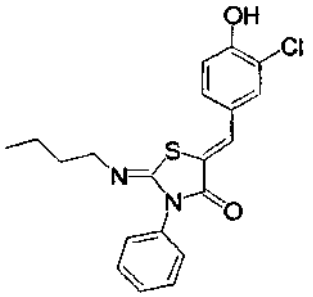


(II)b

Se obtuvo 5-(3-cloro-4-hidroxi-benc-(Z)-iliden)-2-[(Z)-propilimino]-3-fenil-tiazolidin-4-ona, siguiendo el Procedimiento B. CL-EM: t_R = 1,01 min, $[M+1]^+$ = 373;
RMN ^{1}H (deutero DMSO) : δ 10,2 (s a, 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);

RMN ^{13}C (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, 23,8, 12,2;
p.f.: 200 ºC.

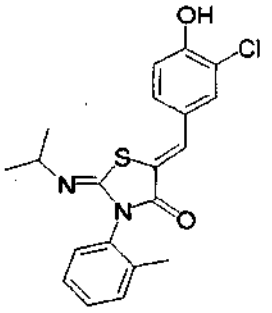
Ejemplo 3:



(II)c

Se obtuvo 5-(3-cloro-4-hidroxi-benc-(Z)-iliden)-2-[(Z)-butilimino]-3-fenil-tiazolidin-4-ona, siguiendo el Procedimiento B.
CL-EM: t_R = 1,05 min, $[M+1]^+$ = 387;
RMN ^1H (deutero DMSO) : δ 11,0 (s a, 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);
RMN ^{13}C (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 ºC.

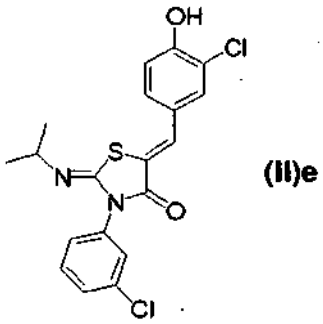
Ejemplo 4:



(II)d

Se obtuvo 5-(3-cloro-4-hidroxi-benc-(Z)-iliden)-2-[(Z)-isopropilimino]-3-(o-tolil)-tiazolidin-4-ona, siguiendo el Procedimiento B.
CL-EM : t_R = 1,04 min, $[M+1]^+$ = 387;
RMN ^1H (deutero DMSO) : δ 11,0 (s a, 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 (sept., J = 6,0 Hz, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,10 (d, J = 5,9 Hz, 3H), 1,08 (d, 3H);
RMN ^{13}C (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, 54,9, 24,1,24,0, 17,6;
p.f.: 252 ºC.

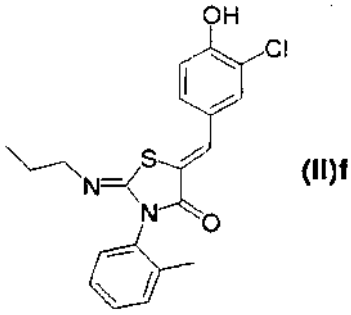
Ejemplo 5:



(II)e

Se obtuvo 5-(3-cloro-4-hidroxi-benc-(Z)-iliden)-2-[(Z)-isopropilimino]-3-(3-cloro-fenil)-tiazolidin-4-ona, siguiendo el Procedimiento B.
CL-EM : t_R = 1,07 min, $[M+1]^+$ = 407;
RMN ^{1}H (deutero DMSO) : δ 11,0 (s a, 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);
RMN ^{13}C (deutero DMSO): δ 165,9, 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;
p.f.: 272 ºC.

Ejemplo 6:



(II)f

Se obtiene 5-(3-cloro-4-hidroxi-benc-(Z)-iliden)-2-[(Z)-propilimino]-3-(o-tolil)-tiazolidin-4-ona siguiendo el Procedimiento B.
CL-EM : t_R = 1,03 min, $[M+1]^+$ = 387;
RMN ^{1}H (deutero DMSO) : δ 11,0 (s a, 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);
RMN ^{13}C (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 ºC.

Tabla 2: Resumen de los resultados de las reacciones de Knoevenagel que producen compuestos de Fórmula (II), siguiendo el Procedimiento B

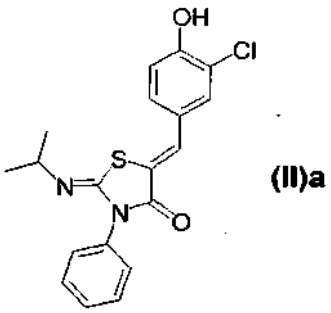
Ejemplo	Compuesto	Rendimiento [%]	Pureza de compuesto de Fórmula (II) según CL- EM [% de área][a)]
1	(II)a	71	100
2	(II)b	77	100
3	(II)c	84	100
4	(II)d	73	100
5	(II)e	60	100
6	(II)f	69	100
a) a 254 nm			

Procedimiento en un sólo recipiente típico para la preparación de los productos de Knoevenagel de Fórmula (II) (Procedimiento C)

A una solución de un arilisotiocianato de Estructura 1 (14,8 mmol) en diclorometano (20 ml) se le añadió en porciones una alquilamina de Estructura 2 (14,8 mmol) a 20 ºC. La solución se agitó a 20 ºC durante 15 min. La solución se enfrió a 0 ºC. Se añadió cuidadosamente bromo-bromuro de acetilo (1,287 ml, 14,8 mmol) de manera que la temperatura no sobrepasó los 5 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 15 min. A la mezcla de reacción se le añadió piridina (2,453 ml, 30,3 mmol) a 0 ºC. La mezcla se agitó durante 15 min más. La mezcla se calentó a 20 ºC. Se realizó un control durante el procedimiento para determinar la relación de los regioisómeros de Fórmula (I) y (III). Se retiró diclorometano a presión reducida. Al residuo se le añadieron un 4-hidroxi-benzaldehído de Estructura 3 (14,8 mmol), acetato sódico (2,427 g, 29,6 mmol) y ácido acético (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60 ºC durante 15 h. La suspensión se enfrió a 20 ºC y se añadió agua (20 ml). La suspensión se filtró. La torta en el embudo Büchner se lavó con una mezcla de agua y ácido acético (10 ml, 1/1 [v]/[v]). El producto se secó a presión reducida.

En un Procedimiento C' alternativo, se siguió el mismo procedimiento que se ha descrito para el Procedimiento C anterior, excepto por las siguientes variaciones: La parte principal de diclorometano se retiró a presión ambiental a temperaturas elevadas (55-65 ºC). En lugar de enfriar la suspensión a 20 ºC y de añadir agua después de la reacción con el benzaldehído de Estructura 3, se retiró más cantidad de disolvente a presión reducida y 75-85 ºC, y se añadió agua (20 ml) a 60 ºC. Después, la suspensión se filtró y la torta en el embudo Büchner se lavó con una mezcla de agua y ácido acético (10 ml), opcionalmente seguido de un lavado con agua (10 ml). Después, el producto se secó a presión reducida a 20-75 ºC.

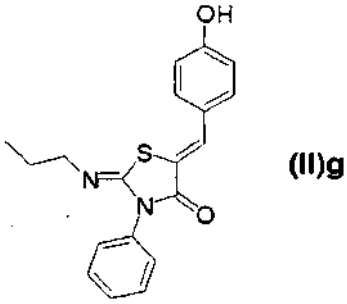
Ejemplo 7:



(II)a

Se obtuvo 5-(3-cloro-4-hidroxi-benc-(Z)-iliden)-2-[(Z)-isopropilimino]-3-fenil-tiazolidin-4-ona siguiendo el Procedimiento C.
Para datos analíticos véase el Ejemplo 1.

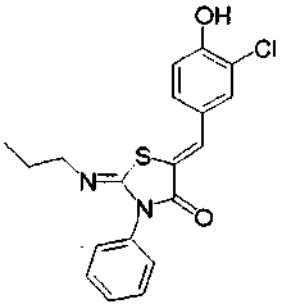
Ejemplo 8:



(II)g

Se obtuvo 5-(4-hidroxi-benc-(Z)-iliden)-2-[(Z)-propilimino]-3-fenil-tiazolidin-4-ona siguiendo el Procedimiento C.
CL-EM: t_R = 0,93 min, $[M+1]^+$ = 339;
RMN ^{1}H (deutero DMSO): ð 10,2 (s a, 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);
RMN ^{13}C (deutero DMSO): ð 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;
p.f.: 232 ºC.

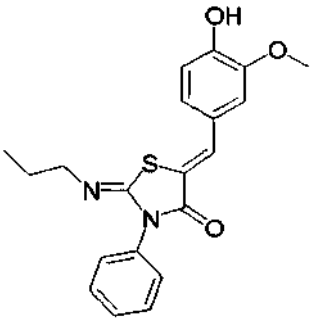
Ejemplo 9:



(II)b

Se obtuvo 5-(3-cloro-4-hidroxi-benc-(Z)-iliden)-2-[(Z)-propilimino]-3-fenil-tiazolidin-4-ona siguiendo el Procedimiento C. Para datos analíticos véase el Ejemplo 2.

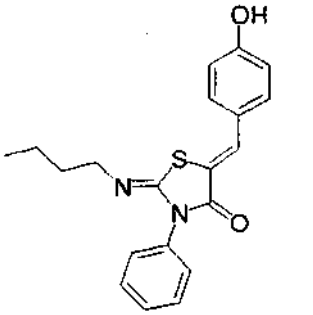
Ejemplo 10:



(II)h

Se obtuvo 5-(4-hidroxi-3-metoxi-benc-(Z)-iliden)-2-[(Z)-propilimino]-3-fenil-tiazolidin-4-ona siguiendo el Procedimiento C.
CL-EM: t_R = 0,95 min, $[M+1]^+$ = 369;
RMN ^{1}H (deutero DMSO): δ 9,84 (s a, 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, 3 H), 3,30 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,54 (hex, J = 7,3, 2H), 0,86 (t, J = 7,3 Hz, 3H);
RMN ^{13}C (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 ºC.

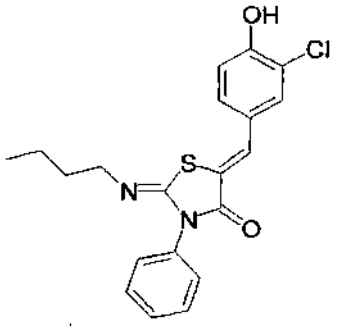
Ejemplo 11:



(II)i

Se obtuvo 5-(4-hidroxi-benc-(Z)-iliden)-2-[(Z)-butilimino]-3-fenil-tiazolidin-4-ona siguiendo el Procedimiento C.
CL-EM: t_R = 0,98 min, $[M+1]^+$ = 353;
RMN ^{1}H (deutero DMSO): δ 10,2 (s a, 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;
p.f.: 228 ºC.

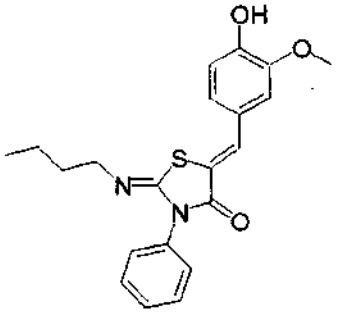
Ejemplo 12:



(II)c

Se obtuvo 5-(3-cloro-4-hidroxi-benc-(Z)-iliden)-2-[(Z)-butilimino]-3-fenil-tiazolidin-4-ona siguiendo el Procedimiento C. Para datos analíticos véase el Ejemplo 3.

Ejemplo 13:



(II)j

Se obtuvo 5-(4-hidroxi-3-metoxi-benc-(Z)-iliden)-2-[(Z)-butilimino]-3-fenil-tiazolidin-4-ona siguiendo el Procedimiento C.

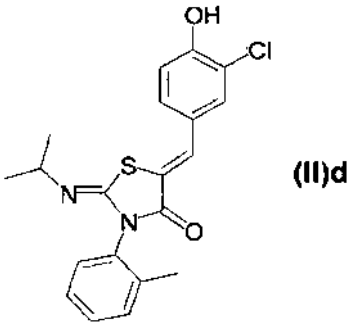
CL-EM: t_R = 0,99 min, $[M+1]^+$ = 383;

RMN ^{1}H (deutero DMSO): δ 9,86 (s a, 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);

RMN ^{13}C (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;

p.f.: 164 ºC.

Ejemplo 14:

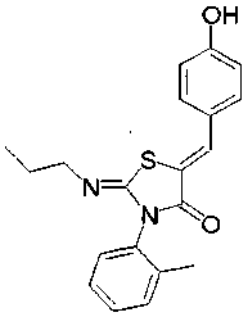


(II)d

Se obtuvo 5-(3-cloro-4-hidroxi-benc-(Z)-iliden)-2-[(Z)-isopropilimino]-3-(o-tolil)-tiazolidin-4-ona siguiendo el Procedimiento C.

Para datos analíticos véase Ejemplo 4.

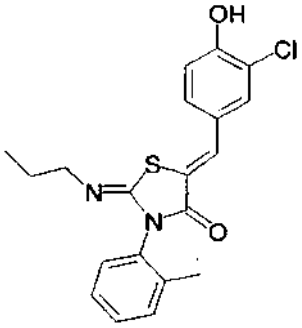
Ejemplo 15:



(II)k

Se obtuvo 5-(4-hidroxi-benc-(Z)-iliden)-2-[(Z)-propilimino]-3-(o-tolil)-tiazolidin-4-ona siguiendo el Procedimiento C.
CL-EM: t_R = 0,97 min, $[M+1]^+$ = 353;
RMN ^{1}H (deutero DMSO): δ 11,1 (s a, 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);
RMN ^{13}C (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 ºC.

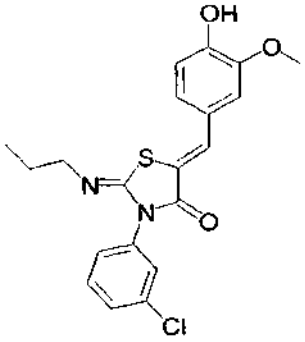
Ejemplo 16:



(II)f

Se obtuvo 5-(3-cloro-4-hidroxi-benc-(Z)-iliden)-2-[(Z)-propilimino]-3-(o-tolil)-tiazolidin-4-ona siguiendo el Procedimiento C.
Para datos analíticos véase Ejemplo 6.

Ejemplo 17:



(II)l

Se obtuvo 5-(4-hidroxi-3-metoxi-benc-(Z)-iliden)-2-[(Z)-propilimino]-3-(3-clorofenil)-tiazolidin-4-ona siguiendo el Procedimiento C.
CL-EM: t_R = 1,02 min, $[M+1]^+$ = 403;
RMN ^{1}H (deutero DMSO): δ 9,86 (s a, 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);
RMN ^{13}C (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;
p.f.: 200 ºC.

Tabla 3: Resultados del procedimiento en un solo recipiente que produce compuestos de Fórmula (II) siguiendo el Procedimiento C

Ejemplo	Compuesto	Rendimiento [%]	Relación de isómeros de intermedios de Fórmula (I) y (III)[a)]	Pureza del compuesto de Fórmula (II) según CL-EM [% de área][b)]
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

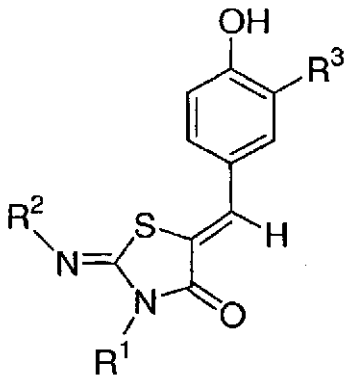
a) Determinada por CL-EM a 250 nm después de la adición de piridina, antes de cambiar el disolvente por ácido acético.

b) a 254 nm

La relación de isómeros según se ha dado en la Tabla 3 anterior se refiere a la relación entre el regioisómero principal de Fórmula (I) y el regioisómero menor de Fórmula (III), apareciendo dichos isómeros como intermedios en la preparación de compuestos de Fórmula (II). La relación de los isómeros se determinó por CL-EM en un control durante el procedimiento.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula (II):



Fórmula (II)

en la que

R^1 representa fenilo que está opcionalmente mono, di o trisustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre alquilo C_{1-7} y halógeno;
R^2 representa alquilo C_{1-7}; y
R^3 representa hidrógeno, hidroxi, alcoxi C_{1-7} o halógeno.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^1 representa fenilo que está opcionalmente monosustituido con alquilo C_{1-7} o halógeno; R^2 representa alquilo C_{1-7}; y R^3 representa hidrógeno, alcoxi C_{1-7} o halógeno.

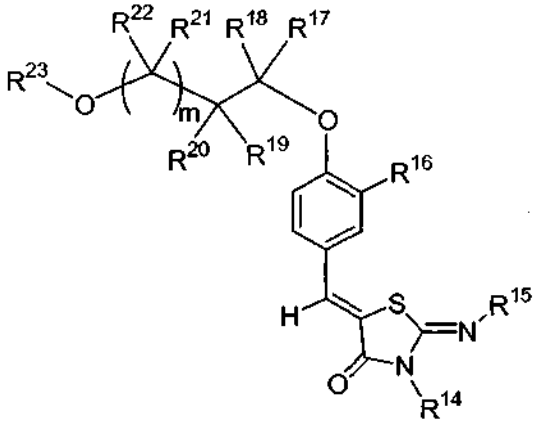
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que R^1 representa fenilo que está opcionalmente monosustituido con metilo o cloro, R^2 representa propilo, isopropilo o butilo y R^3 representa hidrógeno, metoxi o cloro.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 seleccionado entre el grupo constituido por:

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,
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.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que es 5-(3-cloro-4-hidroxi-benc-(Z)-iliden)-2-[(Z)-propilimino]-3-(o-tolil)-tiazolidin-4-ona.

6. Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para la preparación de un compuesto de Fórmula (III):



Fórmula (III)

en la que

R^{14} representa fenilo que está opcionalmente mono, di o trisustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre alquilo C_{1-7} y halógeno;
R^{15} representa alquilo C_{1-7};
R^{16} representa hidrógeno, hidroxi, alcoxi C_{1-7} o halógeno;
R^{17} representa hidrógeno, alquilo inferior o hidroximetilo;
cada R^{18}, R^{19}, R^{21} y R^{22} representa independientemente hidrógeno o metilo;
R^{20} representa hidrógeno o alquilo inferior, y en caso de que m represente el número entero 1, R^{20} representa además alcoxi inferior, hidroxi, $-NH_2$, $-NHR^5$ o $-NR^5R^6$, en los que cada R^5 y R^6 representa independientemente alquilo inferior;
R^{23} representa hidrógeno, alquilo inferior, hidroxicarbonil-alquilo inferior, 1-glicerilo o 2-glicerilo; y
m representa el número entero 0 o 1;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
y teniendo las expresiones "alquilo inferior" y "alcoxi inferior" los siguientes significados:

"alquilo inferior", solo o junto con otros grupos, significa grupos saturados de cadena lineal o ramificada con de uno a siete átomos de carbono; y
"alcoxi inferior" significa un grupo R-O, en el que R es un alquilo inferior.