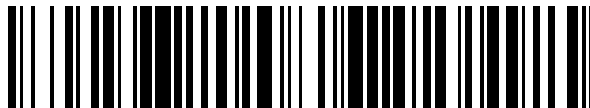


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 587 745**

51 Int. Cl.:

C07D 513/04 (2006.01)

A61K 31/429 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.08.2013 PCT/EP2013/066447**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.02.2014 WO14026881**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.08.2013 E 13745668 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.06.2016 EP 2885306**

54 Título: **Derivados de imidazo[2,1]tiazol-3-ona útiles como agentes de diagnóstico para la enfermedad de Alzheimer**

30 Prioridad:

14.08.2012 EP 12180367

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

26.10.2016

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**GOBBI, LUCA;
KNUST, HENNER y
KOBLET, ANDREAS**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

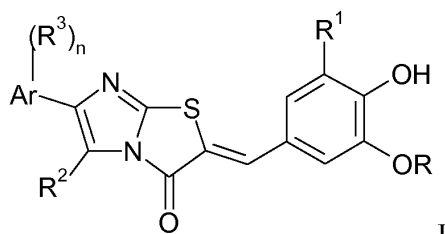
ES 2 587 745 T3

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

Derivados de imidazo[2,1]tiazol-3-ona útiles como agentes de diagnóstico para la enfermedad de Alzheimer

5 La invención se refiere a derivados de imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona de fórmula



I

10 en el que

Ar es fenilo, piridinilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, 1,3-dihidro-indol-2-ona, pirazinilo, isoxazol-3-ilo, imidazolilo, tiofenilo o pirimidinilo;

R es alquilo inferior o alquilo inferior sustituido por halógeno;

R¹ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, alquilo inferior y alcoxi inferior sustituido por halógeno;

R² es hidrógeno, alquilo inferior;

R³ es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido por halógeno, O(CH₂)_mO(CH₂)_mO-alquilo inferior sustituido por halógeno, ciano, alcoxi inferior sustituido por hidroxilo, alquenoiloxi inferior, C(O)OH, heterocicloalquilo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo o pirrolidin-2-ona, o es heteroarilo seleccionado entre imidazolilo sustituido por alquilo inferior, o es NR'R'' y R'/R'' son independientemente uno del otro hidrógeno o alquilo inferior o-C(O)-alquilo inferior; o es-C(O)NR⁴R⁵ y R⁴ es hidrógeno o alquilo inferior y R⁵ es hidrógeno, alquilo inferior, alquenoil inferior, -(CH₂)_mO-alquilo inferior sustituido por halógeno, alquilo inferior sustituido por halógeno, -(CH₂)_n-fenilo opcionalmente sustituido por halógeno, -(CH₂)_mNHC(O)-alquilo inferior, o-(CH₂)_mNH₂, o R⁴ y R⁵ pueden formar junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de piperidina o azetidina, que puede estar sustituido por halógeno; o es-C(O)O-alquilo inferior sustituido por halógeno;

n es 1 o 2;

m es 1, 2 o 3;

o a una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, a una mezcla racémica o su correspondiente enantiómero y/o isómeros ópticos de los mismos.

El compuesto más similar imidazo[2,1-b]tiazol-3(2H)-ona, 2-[(4-hidroxi-3-metoxifenil)metileno]-5-fenil- se describe específicamente en el Journal of the Indian Chemical Society (1981), 58 (11), 1117-1118.

WO2010/034982 describe derivados de imidazo[2,1-b]tiazol útiles para el diagnóstico y el tratamiento de enfermedades tales como la enfermedad de Alzheimer. Estos compuestos tienen diferentes sustituyentes periféricos que los reivindicados aquí.

Se ha demostrado que los presentes compuestos se pueden usar para la unión y formación de imágenes de los agregados tau y agregados relacionados de lámina-b, incluyendo además otros agregados beta-amiloide o agregados alfa-sinucleína, especialmente para su uso en la unión y formación de imágenes de agregados tau en pacientes con Alzheimer.

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa progresiva que se caracteriza por el deterioro cognitivo, pérdida de memoria irreversible, desorientación y deterioro del lenguaje (Arch. Neurol. 1985, 42 (11), 1097-1105). El examen post mortem de las secciones del cerebro EA revela abundantes placas seniles (PS), integrado por los péptidos beta amiloide (Aβ), y numerosos ovillos neurofibrilares (NFT) formados por filamentos de proteína tau hiperfosforilada.

Tau pertenece a la familia de las proteínas asociadas a los microtúbulos y se expresa principalmente en las neuronas en las que juega un papel importante en el ensamblaje de monómeros de tubulina en microtúbulos para constituir la red de microtúbulos neuronal como pistas para el transporte axonal (Brain Res. Rev. 2000, 33 (1), 95-130). Tau se traduce de un único gen localizado en el cromosoma 17 y la expresión está regulada por el desarrollo de un mecanismo de corte y empalme alternativo que genera seis isoformas diferentes en el cerebro adulto humano que pueden distinguirse por su número de dominios de unión. Los mecanismos subyacentes que conducen a la hiperfosforilación de tau, mal plegamiento y la agregación no se conocen bien, pero la deposición de los agregados de tau sigue una vía espacio-temporal estereotipada tanto a nivel intracelular, como en el nivel de la topografía cerebral.

El reciente descubrimiento de las mutaciones del gen tau que conducen a la demencia frontotemporal (DFT) con parkinsonismo ligado al cromosoma 17 se ha reforzado el papel predominante atribuido a tau en la patogénesis de los trastornos neurodegenerativos y subrayó el hecho de que grupos distintos de las isoformas de tau expresadas en diferentes poblaciones neuronales podrían dar lugar a diferentes patologías (Biochim. Biophys. Acta 2005 1739(2) 240-250). Las enfermedades neurodegenerativas caracterizadas por la acumulación patológica de tau se denominan "taupatías" (Ann. Rev. Neurosci., 2001, 24, 1121-1159). Además de EA y DFT, otras taupatías incluyen la parálisis supranuclear progresiva (PSP), la demencia predominante en ovillo, la enfermedad de Pick, degeneración lobular frontotemporal (DLFT), el síndrome de Down y otros.

Se ha establecido una correlación directa entre la implicación progresiva de áreas neocorticales y el aumento de la gravedad de la demencia, lo que sugiere que los agregados patológicos de tau como los NFT son un marcador fiable del proceso neurodegenerativo. El grado de implicación de los NFT en la EA se define por los estadios de Braak (Acta Neuropathol. 1991, 82, 239-259). Los estadios de Braak I y II se definen cuando la participación de NFT se limita principalmente a la región transentorhinal del cerebro, los estadios III y IV se diagnostica cuando se trata de las regiones límbicas como el hipocampo, y en los estadios V y VI cuando se encuentra una amplia participación neocortical.

Actualmente, la detección de agregados de tau sólo es posible por el análisis histológico de biopsia o materiales de autopsia. Las imágenes in vivo de la patología tau proporcionará nuevos conocimientos sobre la deposición de los agregados de tau en el cerebro humano y permitirá de manera no invasiva examinar el grado de la patología tau, cuantificar los cambios en la deposición de tau en el tiempo, evaluar su correlación con la cognición y analizar la eficacia de una terapia anti-tau. Los ligandos potenciales para detectar agregados de tau en el cerebro vivo deben atravesar la barrera hematoencefálica y poseer una alta afinidad y especificidad para los agregados de tau. Con este fin, los radiotrazadores de neuroimagen exitosos deben tener un carácter lipófilo apropiado (logD 1-3) y de bajo peso molecular (<450), mostrar un rápido aclaramiento en sangre y una baja unión inespecífica.

Por lo tanto, el objeto de la presente solicitud es encontrar una herramienta de generación de imágenes que mejorará el diagnóstico mediante la identificación de los posibles pacientes con exceso de agregados de tau en el cerebro, que pueden ser propensos a desarrollar la enfermedad de Alzheimer. También será útil para monitorizar la progresión de la enfermedad. Cuando se disponga de un fármaco anti-tau agregada, las imágenes de ovillos de tau en el cerebro pueden proporcionar una herramienta esencial para el seguimiento del tratamiento.

Un objeto adicional de la presente invención es un método de formación de imágenes de depósitos de tau agregadas, que comprende

- La introducción en un mamífero de una cantidad detectable de una composición
- Dando tiempo suficiente para que el compuesto de fórmula I se asocie con los depósitos agregados de tau, y
- Detectar el compuesto asociado con uno o más depósitos agregados de tau.

Un objeto adicional de la presente invención es una composición farmacéutica, que contiene compuestos de fórmula I y vehículos farmacéuticos aceptables, que pueden ser utilizados para la identificación de pacientes potenciales.

Las siguientes definiciones de los términos generales utilizados en la presente descripción se aplican independientemente de si los términos en cuestión aparecen solos o en combinación.

Tal como se utiliza aquí, el término "alquilo inferior" denota un grupo saturado, es decir, hidrocarburo alifático que incluye una cadena de carbono lineal o ramificada con 1-7 átomos de carbono. Ejemplos de "alquilo" son metilo, etilo, n-propilo, e isopropilo.

El término "alcoxi" indica un grupo -O-R' en donde R' es alquilo inferior como se definió anteriormente.

El término "halógeno" significa cloro, bromo, flúor o yodo.

El término "alquilo inferior sustituido por halógeno" denota un grupo alquilo como se ha definido anteriormente, en el que al menos un átomo de hidrógeno se sustituye por un átomo de halógeno.

El término "alcoxi inferior sustituido por halógeno" denota un grupo alcoxi como se ha definido anteriormente, en el que al menos un átomo de hidrógeno se sustituye por un átomo de halógeno.

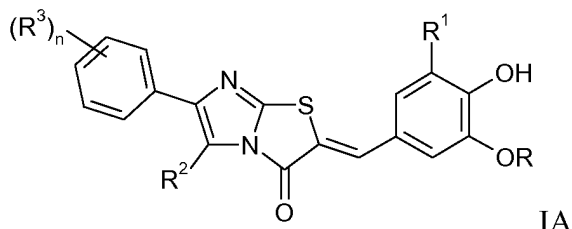
El término "alcoxi inferior sustituido por hidroxilo" significa un grupo alcoxi como se ha definido anteriormente, en el que al menos un átomo de hidrógeno se sustituye por un grupo hidroxilo.

El término "alqueno inferior" denota un grupo hidrocarburo insaturado, que contiene de 2 a 7 átomos de carbono.

El término "alqueno inferior" significa el grupo -O-R" en el que R" es alqueno inferior como se definió anteriormente.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" o "sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable" abarca sales con ácidos inorgánicos y orgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, maleico ácido, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metano-sulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares.

Se ha encontrado que los compuestos de fórmula I se pueden usar para la unión y formación de imágenes de agregados de tau y agregados de lámina- β relacionadas incluyendo además de otros agregados de beta-amiloide o agregados de alfa-sinucleína. Un objeto de la presente invención son los compuestos de fórmula IA



en los que

R es alquilo inferior o alquilo inferior sustituido por halógeno;

R¹ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, alquilo inferior y alcoxi inferior sustituido por halógeno;

R² es hidrógeno, alquilo inferior;

R³ es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido por halógeno, O(CH₂)_mO(CH₂)_mO-alquilo inferior sustituido por halógeno, ciano, alcoxi inferior sustituido por hidroxilo, alquenoiloxi inferior, C(O)OH, heterocicloalquilo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo o pirrolidin-2-ona, o es heteroarilo seleccionado entre imidazolilo sustituido por alquilo inferior, o es NR'R'' y R'/R'' son independientemente uno del otro hidrógeno o alquilo inferior o-C(O)-alquilo inferior; o es-C(O)NR⁴R⁵ y R⁴ es hidrógeno o alquilo inferior y R⁵ es hidrógeno, alquilo inferior, alquenoil inferior, -(CH₂)_mO-alquilo inferior sustituido por halógeno, alquilo inferior sustituido por halógeno, -(CH₂)_n-fenilo opcionalmente sustituido por halógeno, -(CH₂)_mNHC(O)-alquilo inferior, o-(CH₂)_mNH₂, o R⁴ y R⁵ pueden formar junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de piperidina o azetidina, que puede estar sustituido por halógeno; o es-C(O)O-alquilo inferior sustituido por halógeno;

n es 1 o 2;

m es 1, 2 o 3;

o una sal de ácido de adición farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica o su correspondiente enantiómero y/o isómeros ópticos de los mismos,

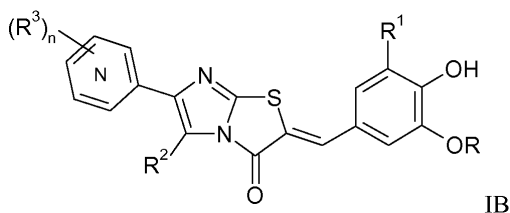
por ejemplo los siguientes compuestos:

6-(4-cloro-fenil)-2-[1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 6-(4-cloro-fenil)-2-[1-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 6-(4-cloro-fenil)-2-[1-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 6-(4-cloro-fenil)-2-[1-(3-etoxi-4-hidroxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 6-(4-cloro-fenil)-2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 6-(4-cloro-fenil)-2-[1-(3-bromo-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 6-(4-cloro-fenil)-2-[1-(3,4-dihidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 2-[1-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-o-tolil-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-o-tolil-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 2-[1-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-o-tolil-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(4-metoxi-fenil)-5-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 2-[1-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(4-metoxi-fenil)-5-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 2-[1-(4-Hidroxi-3,5-dimetoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3-trifluorometoxi-fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona 2-[1-(4-Hidroxi-3,5-dimetoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3-trifluorometil-fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 2-[1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-m-tolil-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 6-(3-cloro-fenil)-2-[1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3-trifluorometoxi-fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 4-[2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il]-N-[2-(2-fluoro-etoxi)-etil]-N-metil-benzamida
 2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3-trifluorometil-fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 6-(3-cloro-fenil)-2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 6-(4-cloro-fenil)-2-[1-(3-etoxi-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 6-(4-cloro-fenil)-2-[1-(3-(2-fluoro-etoxi)-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3-fluoro-4-trifluorometilfenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 2-[1-(3-Hidroxi-3,5-dimetoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona

6-(4-cloro-fenil)-2-[1-(4-hidroxi-3-isopropoxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona 6-(4-cloro-fenil)-
2-[1-(4-hidroxi-3-metoxi-5-propoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
6-(4-cloro-fenil)-2-[1-(4-hidroxi-3-metoxi-5-metil-fenil)-met-(Z)-iliden]-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
2-[1-(4-Hidroxi-3-metoxi-5-propoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3-trifluorometoxi-fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
5 2-[1-(4-Hidroxi-3-metoxi-5-isopropoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3-trifluorometoxi-fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
2-[1-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3-trifluorometoxi-fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
2-[1-(4-Hidroxi-3-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3-trifluorometoxi-fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
2-[1-(3-Bromo-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3-trifluorometoxi-fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
3-{2-[1-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-benzonitrilo 2-[1-(3-
10 fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3-cloro-fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
2-[1-(3-Etil-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3-trifluorometoxi-fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
2-[1-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3-(trifluorometil)-fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
2-[1-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(4-fluoro-3-(trifluorometil)-fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-fenil-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
15 3-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-benzonitrilo
3-{2-[1-(3-Bromo-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-benzonitrilo
2-[1-(3-bromo-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(4-fluoro-3-(trifluorometil)-fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
2-[1-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3-metoxi-fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3,5-difluoro-fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
20 3-{2-[1-(4-Hidroxi-3,5-dimetoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-benzonitrilo
3-{2-[1-(4-Hidroxi-3-metoxi-5-isopropoxifenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-benzonitrilo 2-
[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-m-tolil-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(2-fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3-etil-fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
25 2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(2-metoxi-fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(2,5-difluoro-fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3-fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
2-[1-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3-fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
2-[1-(4-Hidroxi-3,5-dimetoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3-fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
30 2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-fenil-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3-metoxi-fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3-(difluorometoxi)-fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
(Z)-3-(2-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxibenziliden)-3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-5-il)benzonitrilo
2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3-(clorometil)fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
35 3-{2-[1-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-benzonitrilo
2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3-(2-fluoroetoxi)fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(4-(2-fluoroetoxi)fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(2-(2-fluoroetoxi)fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
3-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-benzamida
40 4-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-benzonitrilo
2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(4-(difluorometoxi)fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3-morfolinofenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(4-(pirrolidin-1-il)fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(4-(dietilamino)fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
45 2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(4-morfolinofenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(4-(dimetilamino)fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-fenil]-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
ácido 4-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-benzoico
2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3,4-dimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
50 4-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-benzamida
N-(4-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-fenil)-acetamida
ácido 3-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-benzoico
2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(2,6-difluoro-fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
3-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-N-(2-fluoro-etil)-
55 benzamida
3-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-Npropyl-benzamida
3-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-Nmetil-benzamida
N-Allyl-3-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-benzamida
4-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-N-metil-benzamida
60 4-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-Npropyl-benzamida
4-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-N-(2-fluoro-etil)-
benzamida
4-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-N-(3-fluoro-propil)-
benzamida 3-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-N-[2-(3-
65 fluoro-fenil)-etil]-N-metil-benzamida

- 3-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-N-(2-fluoro-etil)-N-metil-benzamida
 3-{2-[1-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-benzamida
 4-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-N-(2-fluoro-etil)-N-metil-benzamida
 5 4-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-N,N-dimetil-benzamida
 2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-[4-(4-fluoro-piperidina-1-carbonil)-fenil]-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 10 4-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-N-metil-N-propil-benzamida
 4-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-N-(3-fluoropropoxi)-benzamida
 2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-[4-(3-fluoro-azetidina-1-carbonil)-fenil]-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 15 4-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-N-(3-fluoropropoxi)-N-metil-benzamida
 4-{2-[1-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-benzoico
 6-[4-(3-fluoro-azetidina-1-carbonil)-fenil]-2-[1-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 20 4-{2-[1-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-N-(2-fluoroetoxi)-benzamida
 3-{2-[1-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-N-(3-fluoropropoxi)-N-metil-benzamida
 25 2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-[3-(3-fluoro-azetidina-1-carbonil)-fenil]-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-[3-(4-fluoro-piperidina-1-carbon-fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 3-2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-N-[2-(2-fluoro-etoxi)-etil]-N-metil-benzamida
 30 4-{2-[1-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-N-(2-fluoroetoxi)-N-metil-benzamida
 4-{2-[1-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-N-(2-fluoropropoxi)-N-metil-benzamida
 35 4-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-benzoato de 2-fluoro-etilo
 4-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-benzoato de 3-fluoro-propilo
 [2-(4-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-benzoilamino)-etil]-carbamato de terc-butilo
 40 N-(2-amino-etil)-4-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-benzamida
 fluoruro de 3-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il} bencenosulfonilo
 45 3-{2-[1-(3-cloro-5-(3-fluoro-propoxi)-4-hidroxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-benzonitrilo
 3-Bromo-5-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-benzonitrilo
 50 2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3-{2-[2-(2-fluoro-etoxi)-etoxi]-etoxi}-fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 o 2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(2-{2-[2-(2-fluoro-etoxi)-etoxi]-etoxi}-fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona.

55 Una realización adicional de la invención son los compuestos de fórmula IB



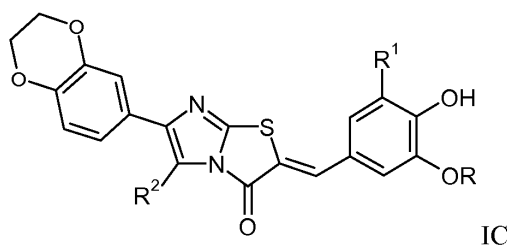
en el que el átomo de N del grupo piridinilo puede estar en diferentes posiciones, y en el que R es alquilo inferior o alquilo inferior sustituido por halógeno;

R¹ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, alquilo inferior y alcoxi inferior sustituido por halógeno;
 R² es hidrógeno, alquilo inferior;
 R³ es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido por halógeno, O(CH₂)_mO(CH₂)_mO-alquilo inferior sustituido por halógeno, ciano, alcoxi inferior sustituido por hidroxilo, alquenoiloxi inferior, C(O)OH, heterocicloalquilo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo o pirrolidin-2-ona, o es heteroarilo seleccionado entre imidazolilo sustituido por alquilo inferior, o es NR'R" y R'/R" son independientemente uno del otro hidrógeno o alquilo inferior o-C(O)-alquilo inferior; o es-C(O)NR⁴R⁵ y R⁴ es hidrógeno o alquilo inferior y R⁵ es hidrógeno, alquilo inferior, alquenoil inferior, -(CH₂)_mO-alquilo inferior sustituido por halógeno, alquilo inferior sustituido por halógeno, -(CH₂)_n-fenilo opcionalmente sustituido por halógeno, -(CH₂)_mNHC(O)-alquilo inferior, o-(CH₂)_mNH₂, o R⁴ y R⁵ pueden formar junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de piperidina o azetidina, que puede estar sustituido por halógeno; o es-C(O)O-alquilo inferior sustituido por halógeno;
 n es 1 o 2;
 m es 1, 2 o 3;

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica o su correspondiente enantiómero y/o isómeros ópticos de los mismos, por ejemplo

- 2-[1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-piridin-4-il-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
- 2-[1-(4-Hidroxi-3-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(2-metil-piridin-4-il)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
- 2-[1-(4-Hidroxi-3-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
- 2-[1-(4-Hidroxi-3,5-dimetoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(2-metil-piridin-4-il)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
- 2-[1-(4-Hidroxi-3,5-dimetoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
- 2-[1-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(6-metoxi-piridin-2-il)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
- 2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
- 2-[1-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
- 2-[1-(3-Bromo-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
- 2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(piridin-4-il)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
- 2-[1-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(piridin-4-il)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
- 2-[1-(3-Bromo-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(piridin-4-il)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
- 2-[1-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(piridin-3-il)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
- 2-[1-(3-Bromo-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(piridin-3-il)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
- 2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(2-metilpiridin-4-il)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
- 2-[1-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(2-metilpiridin-4-il)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
- 2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(2-metilpiridin-4-il)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
- 2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-[6-(4-metil-3H-imidazol-1-il)-piridin-3-il]-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
- 2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-propoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(4-metil-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
- 2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-propoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-piridin-3-il-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
- 2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-propoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-piridin-4-il-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
- 2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-propoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-[6-(4-metil-imidazol-1-il)-piridin-3-il]-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
- 2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-propoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-piridin-4-il-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
- 2-[1-(3-cloro-5-(3-fluoropropoxi)-4-hidroxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-piridin-4-il-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
- 2-[1-(3-fluoro-5-(3-fluoropropoxi)-4-hidroxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-piridin-4-il-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
- 2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-propoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-piridin-2-il-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
- 2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(2-cloro-piridin-4-il)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona o
- 2-[1-(3-cloro-5-(3-fluoro-propoxi)-4-hidroxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona.

Una realización adicional de la invención son los compuestos de fórmula IC



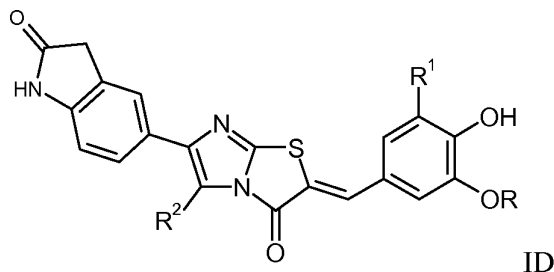
R es alquilo inferior o alquilo inferior sustituido por halógeno;
 R¹ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, alquilo inferior y alcoxi inferior sustituido por halógeno;
 R² es hidrógeno, alquilo inferior;

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica o su correspondiente enantiómero y/o isómeros ópticos de los mismos, por ejemplo

2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona.

5

Una realización adicional de la invención son los compuestos de fórmula ID,



10 en el que

R es alquilo inferior o alquilo inferior sustituido por halógeno;

R¹ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, alquilo inferior y alcoxi inferior sustituido por halógeno;

R² es hidrógeno, alquilo inferior;

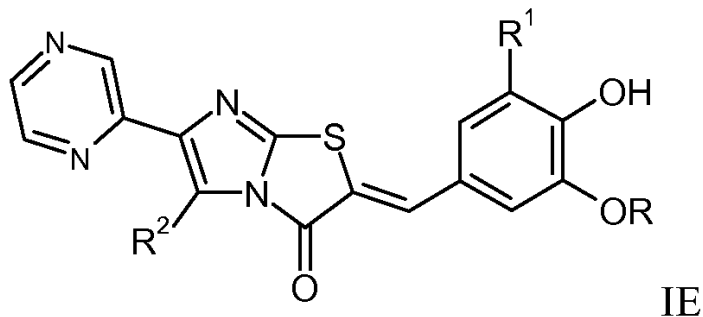
15

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,

por ejemplo

5-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-1,3-dihidro-indol-2-ona.

Una realización adicional de la invención son los compuestos de fórmula IE,



25

en el que

R es alquilo inferior o alquilo inferior sustituido por halógeno;

30

R¹ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, alquilo inferior y alcoxi inferior sustituido por halógeno;

R² es hidrógeno, alquilo inferior;

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica o su correspondiente enantiómero y/o isómeros ópticos de los mismos,

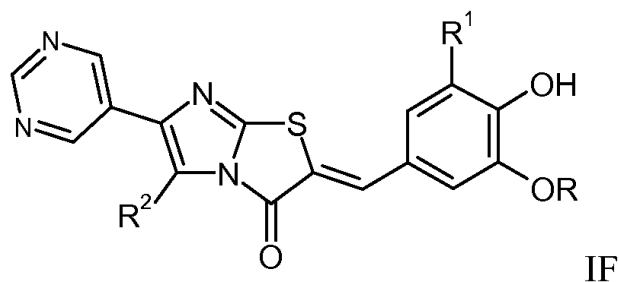
35

por ejemplo

2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-propoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-pirazin-2-il-imidazo[2,1-b]tiazol 3-ona.

40

Una realización adicional de la invención son los compuestos de fórmula IF



5 en el que

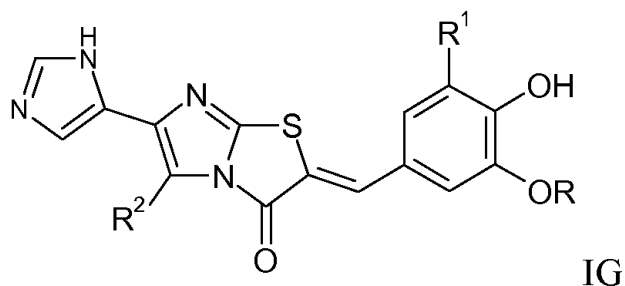
R es alquilo inferior o alquilo inferior sustituido por halógeno;
 R¹ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, alquilo inferior y alcoxi inferior sustituido por halógeno;
 R² es hidrógeno, alquilo inferior;

10 o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica o su correspondiente enantiómero y/o isómeros ópticos de los mismos,

por ejemplo

15 2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-propoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-pirimidin-5-il-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona.

Una realización adicional de la invención son compuestos de fórmula IG,



20 en el que

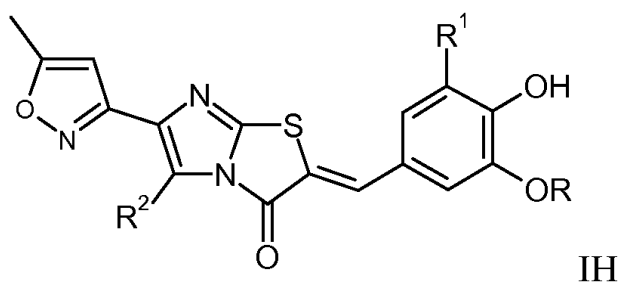
R es alquilo inferior o alquilo inferior sustituido por halógeno;
 R¹ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, alquilo inferior y alcoxi inferior sustituido por halógeno;
 R² es hidrógeno, alquilo inferior;

25 o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica o su correspondiente enantiómero y/o isómeros ópticos de los mismos,

30 por ejemplo

2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-propoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3H-imidazol-4-il)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona

35 Una realización adicional de la invención son compuestos de fórmula IH,



en el que

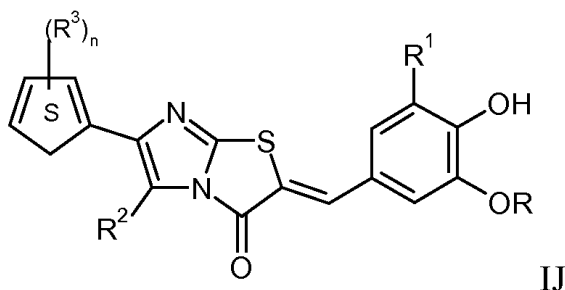
R es alquilo inferior o alquilo inferior sustituido por halógeno;
 R¹ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, alquilo inferior y alcoxi inferior sustituido por halógeno;
 R² es hidrógeno, alquilo inferior;

5 o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica o su correspondiente enantiómero y/o isómeros ópticos de los mismos,

por ejemplo

10 2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(5-metil-isoxazo1-3-il)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona.

Una realización adicional de la invención son compuestos de fórmula IJ,



15 En el que

R³ es hidrógeno o alquilo inferior
 n es 1 o 2

20 R es alquilo inferior o alquilo inferior sustituido por halógeno;
 R¹ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, alquilo inferior y alcoxi inferior sustituido por halógeno;
 R² es hidrógeno, alquilo inferior;

25 o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica o su correspondiente enantiómero y/o isómeros ópticos de los mismos, por ejemplo

2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-propoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-tiofen-3-il-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-propoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-tiofen-2-il-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona o
 2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-propoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(2,4-dimetiltiofen-3-il)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona.

30 Los compuestos de fórmula I se pueden usar en la unión y la formación de imágenes de agregados de tau, agregados de beta-amiloide, agregados de alfa-sinucleína o agregados de huntingtina.

35 El uso preferido de los compuestos de fórmula I es el uso en la unión y la formación de imágenes de agregados de tau en pacientes con Alzheimer.

Además, los compuestos de fórmula I se pueden utilizar en un estudio de unión a tau.

40 Los compuestos de fórmula I son adecuados para el diagnóstico por imagen de agregados de tau en el cerebro de un mamífero.

Además, la presente invención comprende una composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula I y un vehículo farmacéutico aceptable.

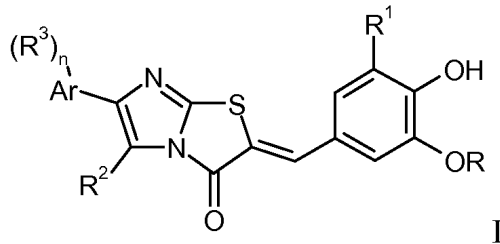
45 Además, la invención comprende un método de formación de imágenes de depósitos de agregado de tau, incluyendo

- La introducción en un mamífero de una cantidad detectable de una composición;
- Dando tiempo suficiente para que el compuesto de fórmula I que se asocia con el depósito de agregado de tau, y
- 50 -Detectar el compuesto asociado con uno o más depósitos de tau-agregado.

Un objeto de la invención es también el uso de un compuesto de fórmula I para el diagnóstico por imagen de los depósitos de agregado de tau en el cerebro de un mamífero.

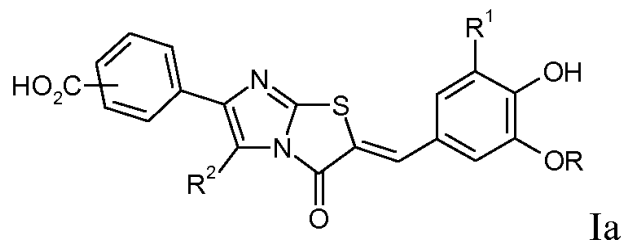
55

Los presentes compuestos de fórmulas



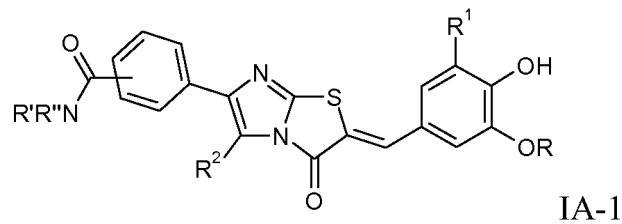
5 y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden preparar por procedimientos descritos a continuación, cuyo procedimiento comprende

a) acoplar un compuesto de fórmula Ia



10

con una amina adecuada HNR'R" para proporcionar un compuesto de fórmula I

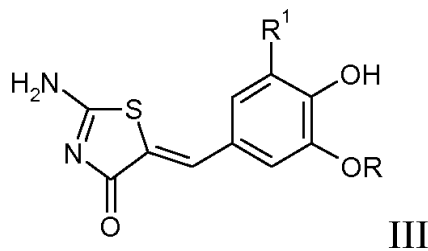


15

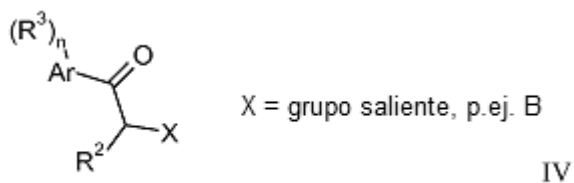
en el que los sustituyentes R, R¹, R², R' y R" son como se ha definido anteriormente, y si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptable; o

b) acoplar un compuesto de fórmula III

20



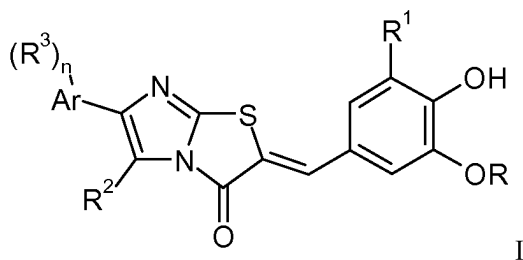
con una cetona correspondiente α-activado de fórmula IVa



X = grupo saliente, p.ej. B

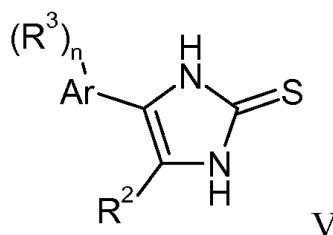
25

para proporcionar un compuesto de fórmula I



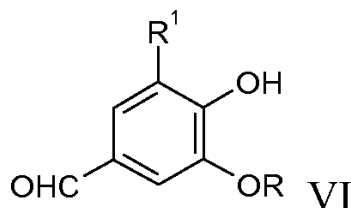
5 en el que los sustituyentes R, R¹, R² y R³ son como se ha definido anteriormente y si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. o

c) el acoplamiento de un compuesto de fórmula V



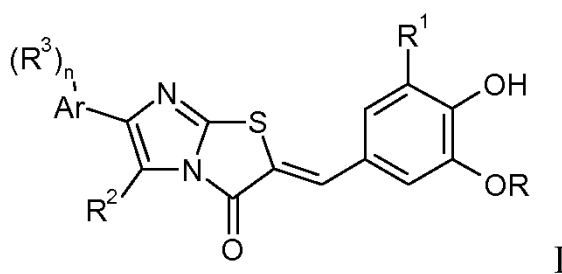
10

con un derivado de ácido acético adecuado y un aldehído correspondiente de fórmula VI



15

para proporcionar un compuesto de fórmula I



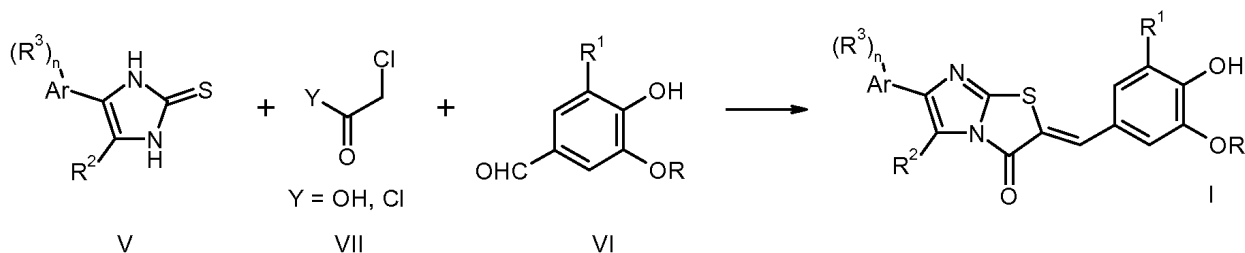
20 en el que los sustituyentes R, R¹, R² y R³ son como se ha definido anteriormente y si se desea, convertir los compuestos obtenido en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

25 La preparación de compuestos de fórmula I de la presente invención puede llevarse a cabo en rutas sintéticas secuenciales o convergentes. La síntesis de los compuestos de la invención se muestran en los siguientes esquemas 1 a 3. Los conocimientos requeridos para llevar a cabo la reacción y la purificación de los productos resultantes son conocidos por los expertos en la técnica. Los sustituyentes e índices utilizados en la siguiente descripción de los procesos tienen el significado dado aquí anteriormente a menos que se indique lo contrario.

30 En más detalle, los compuestos de fórmula I pueden obtenerse mediante los métodos proporcionados a continuación, por los métodos dados en los ejemplos o por métodos análogos. Las condiciones de reacción apropiadas para los pasos de reacción individuales son conocidas por el experto en la técnica. La secuencia de reacción no está limitada a la que se muestra en los esquemas 1 a 3, sin embargo, dependiendo de los materiales de partida y su correspondiente reactividad la secuencia de los pasos de reacción puede alterarse libremente. Los materiales de partida están disponibles comercialmente o se pueden preparar por métodos análogos a los métodos

dados a continuación, por métodos descritos en las referencias citadas en la descripción o en los ejemplos, o por métodos conocidos en la técnica.

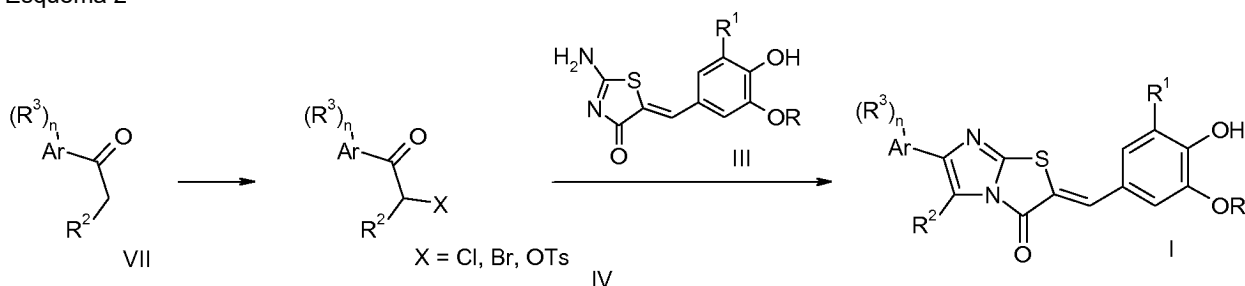
Esquema 1



5 en donde los sustituyentes R, R¹, R² y R³ son como se ha definido anteriormente

De acuerdo con el Esquema 1, los derivados de imidazotiazolona I se preparan a través de una reacción de condensación de 1,3-dihidroimidazol-2-tionas sustituidas V, un derivado de ácido acético activado como el ácido cloroacético o cloruro de cloro-acetilo en presencia de una base, por ejemplo, etildiisopropilamina o acetato de sodio, y benzaldehídos sustituidos VI en un disolvente adecuado, por ejemplo, ácido acético o dioxano, a temperatura elevada.

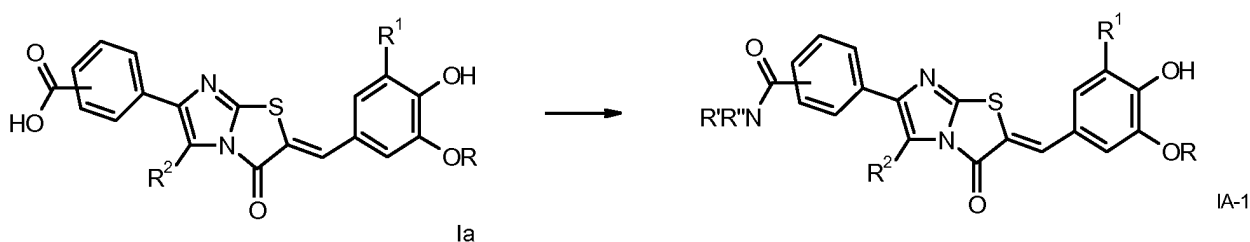
Esquema 2



15 en donde los sustituyentes R, R¹, R² y R³ son como se ha definido anteriormente

De acuerdo con el Esquema 2, una cetona activada IV con, por ejemplo, X = Br, se hace reaccionar con aminotiazolona III en un disolvente adecuado, por ejemplo, isopropanol, a temperatura elevada en un baño de aceite o en un horno de microondas para proporcionar derivados de compuesto I. Una cetona activada IV se puede sintetizar in situ por reacción de la cetona VII con un agente de oxidación como [hidroxi(tosilo)yo]benceno en un disolvente adecuado como proporcionando acetonitrilo la correspondiente cetona activada IV con X = O-tosilo que puede entonces reaccionar con aminotiazol III en derivados produciendo temperatura elevada de imidazotiazolones I.

Esquema 3



30 en donde los sustituyentes R, R¹, R², R' y R'' son como se ha definido anteriormente

De acuerdo con el Esquema 3, otros derivados de imidazotiazolones I se sintetizan mediante el acoplamiento de un ácido carboxílico correspondiente de fórmula Ia con una amina correspondiente HNR'R'' mediante el uso de un reactivo de acoplamiento de enlace amida adecuado, por ejemplo tetrafluoroborato de 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilouronio, en un disolvente adecuado, por ejemplo N-metil-2-pirrolidona, a temperatura ambiente o elevada.

Aislamiento y purificación de los compuestos

El aislamiento y la purificación de los compuestos e intermediarios descritos en este documento puede efectuarse, si se desea, por cualquier procedimiento de separación o purificación adecuado tal como, por ejemplo, filtración,

extracción, cristalización, cromatografía en columna, cromatografía de capa fina, cromatografía de capa gruesa, cromatografía líquida preparativa de baja o de alta presión o una combinación de estos procedimientos. Las ilustraciones específicas de procedimientos de separación y aislamiento adecuados pueden tenerse por referencia a las siguientes preparaciones y ejemplos. Sin embargo, también se podrían utilizar, por supuesto, otros procedimientos de separación o aislamiento equivalentes. Las mezclas racémicas de compuestos quirales de la fórmula IA o IB se pueden separar usando HPLC quiral.

Sales de los compuestos de fórmula I

Los compuestos de fórmula I son básicos y pueden convertirse en una sal de adición de ácido correspondiente. La conversión se realiza por tratamiento con al menos una cantidad estequiométrica de un ácido apropiado, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares. Típicamente, la base libre se disuelve en un disolvente orgánico inerte tal como éter dietílico, acetato de etilo, cloroformo, etanol o metanol y similares, y el ácido se añade en un disolvente similar. La temperatura se mantiene entre 0 °C y 50 °C. La sal resultante precipita espontáneamente o puede sacarse de la solución con un disolvente menos polar.

Las sales de adición de ácido de los compuestos básicos de fórmula I pueden convertirse en las correspondientes bases libres por tratamiento con al menos un equivalente estequiométrico de una base adecuada tal como hidróxido de sodio o de potasio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, amoníaco, y similares.

Los compuestos se analizaron de acuerdo con el ensayo proporcionado a continuación.

Ensayo para la determinación de IC₁₅₀ de Tau y A-beta

La proteína Tau recombinante asociada a microtúbulos humanos purificada a partir de E. coli se agrega a una concentración de 5 µM con ácido araquidónico (100 µM) en Tris 10 mM pH 8, 24 horas a 37 °C. Aβ40 sintética se agrega a una concentración de 50 µM con ácido araquidónico (100 µM) en Tris 10 mM pH 8, durante tres días a 37 °C, con agitación a 150 rpm.

Alfa-sinucleína recombinante humana purificada a partir de E. coli se agrega a una concentración de 70 µM con ácido araquidónico (100 µM) en Tris 10 mM pH 8, durante 5 días a 37 °C, con agitación a 150 rpm.

Un análisis de saturación de R rojo tiazina de los agregados de proteínas se realiza para determinar la afinidad (K_d) de R rojo tiazina a la proteína agregada. La Tabla 1 muestra las constantes de afinidad de R rojo tiazina para tau agregada, A-beta y alfa-sinucleína. Los resultados muestran que hay dos sitios de unión con diferente afinidad en cada proteína agregada para R rojo tiazina.

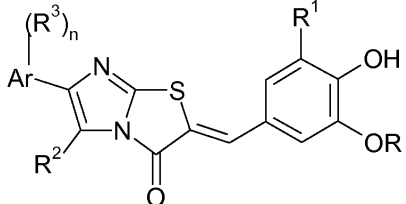
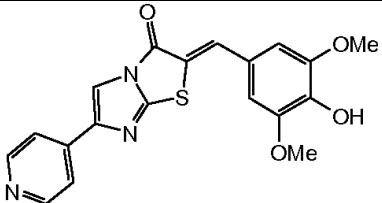
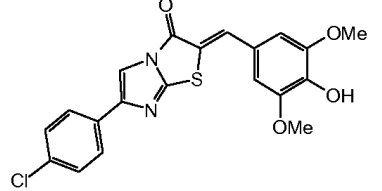
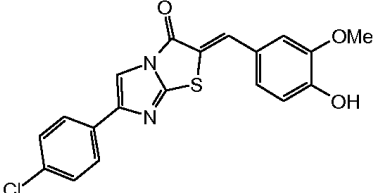
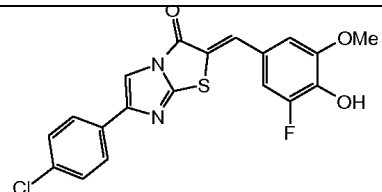
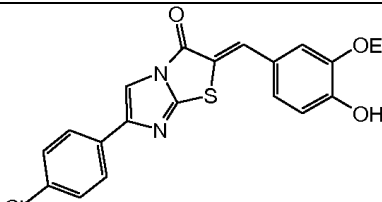
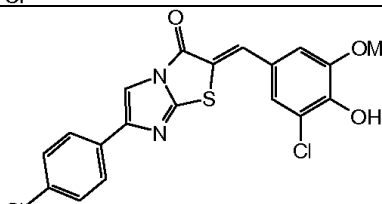
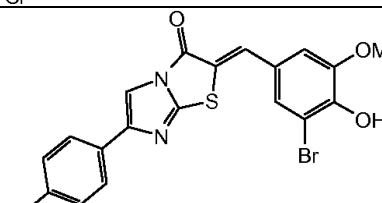
R rojo tiazina se añadió a la concentración correspondiente a la K_d para el correspondiente sitio de unión de proteína agregada, para inducir una señal fluorescente que puede ser inhibida por la adición de un compuesto desplazador.

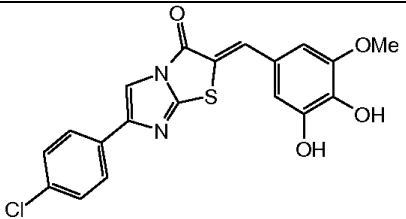
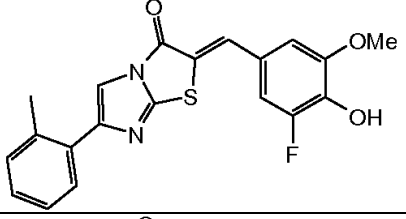
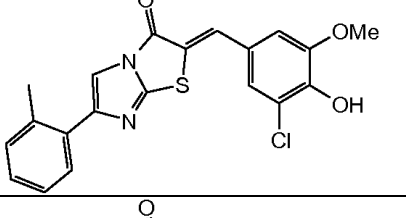
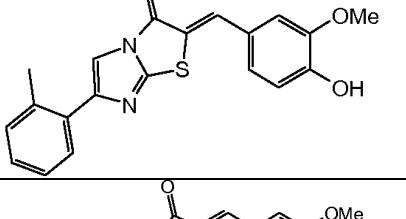
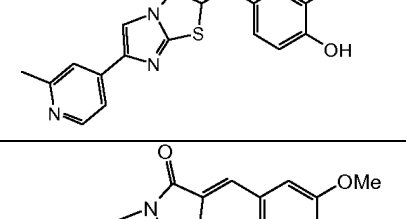
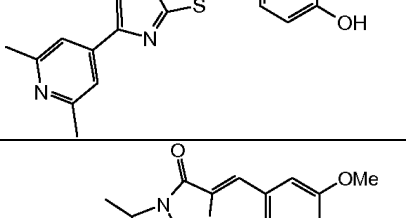
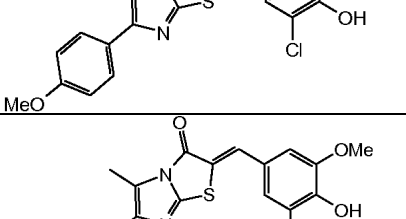
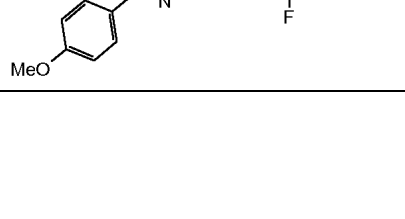
Para determinar la afinidad de un compuesto desplazador a los sitios de unión de R rojo tiazina de los agregados de proteínas, se añade el compuesto a diferentes concentraciones en el ensayo que va de 0,3 nM a 10000 nM.

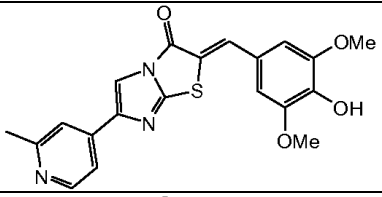
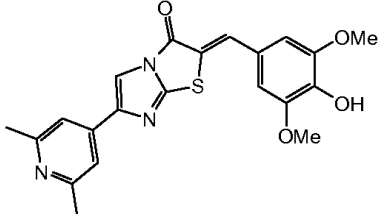
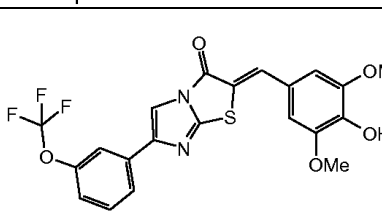
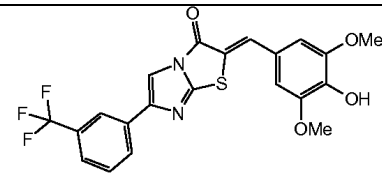
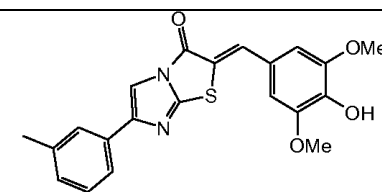
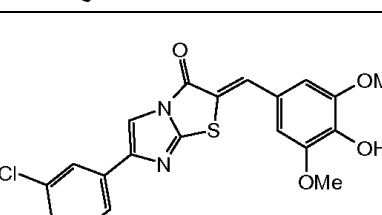
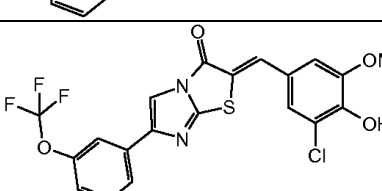
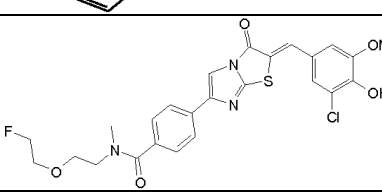
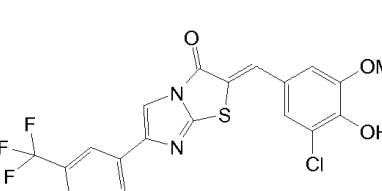
En paralelo, se mide la autofluorescencia del compuesto junto con los agregados de proteínas, pero sin R rojo tiazina. Como control negativo, se utiliza el ligando y la proteína agregada y como control positivo se utiliza, R rojo tiazina, el compuesto de referencia con actividad conocida y la proteína agregada.

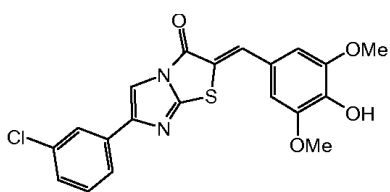
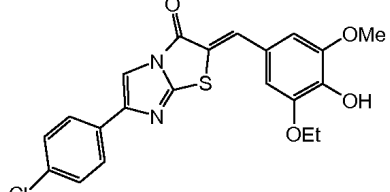
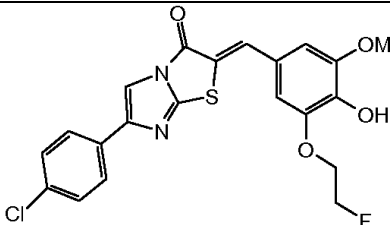
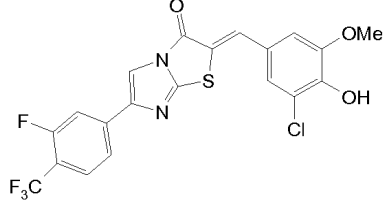
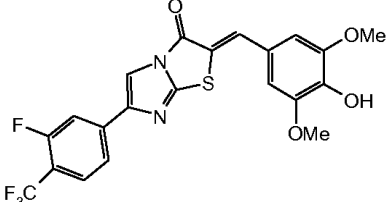
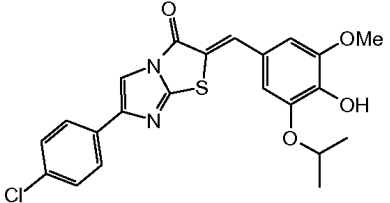
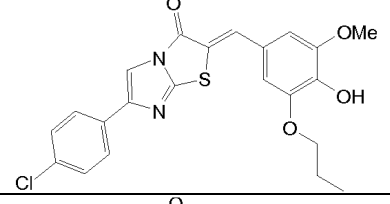
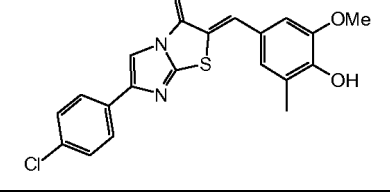
El ensayo se realiza en placas Perkin Elmer OptiPlate 384, negras, volumen de ensayo 45 µl, el tampón de ensayo es DPBS sin CaCl₂ ni MgCl₂ (GIBCO N. 14020). Los compuestos analizados se diluyen en DMSO y se añadieron 2 ml al ensayo (5% de DMSO final). El ensayo se inició mediante la adición de la proteína agregada (condición competitiva). Las placas se agitaron brevemente (1 min con Sterico teleshake Variomag) y se incubaron durante 30 min. a temperatura ambiente. La medición se realiza con En: Visión (Perkin Elmer), a una excitación de 531 nm / 595 nm de emisión.

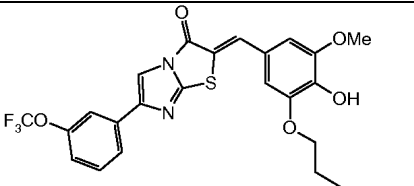
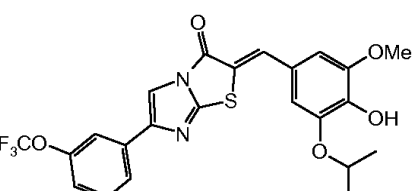
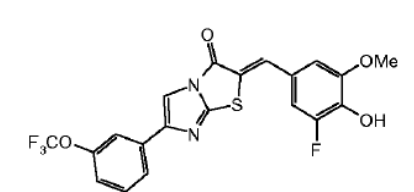
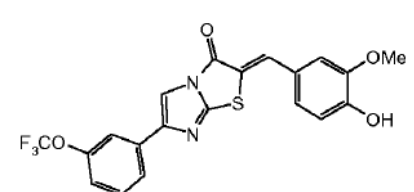
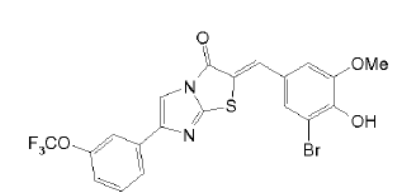
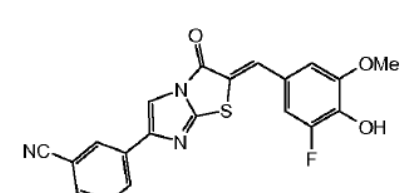
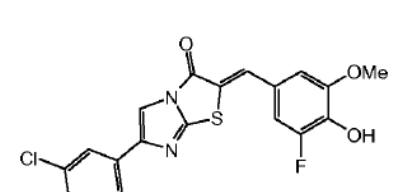
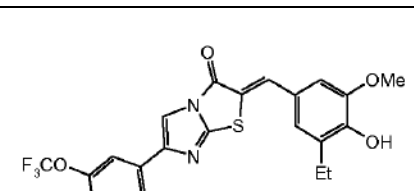
Tabla

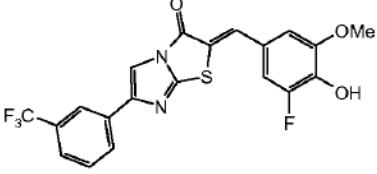
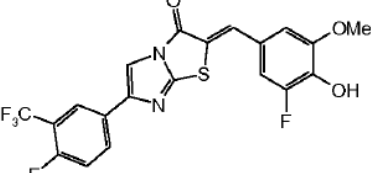
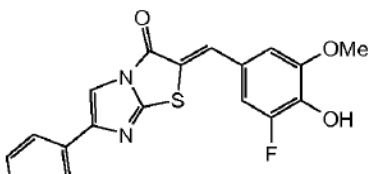
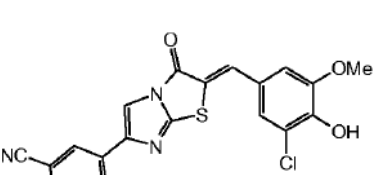
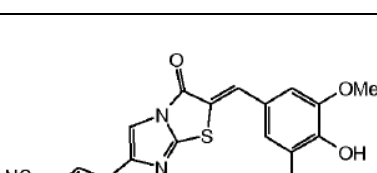
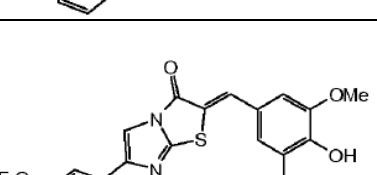
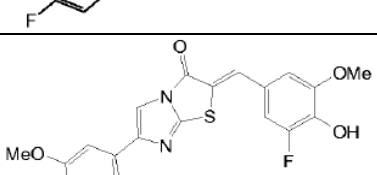
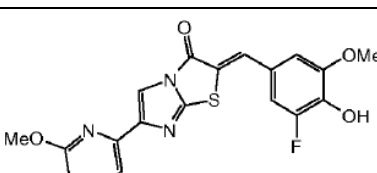
		I		
Estructura	Nombre	Cl ₅₀ Tau	Cl ₅₀ A-beta	Expl.
	2-[1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-piridin-4-ilimidazo[2,1-b]tiazol-3-ona	0,005	0,093	1
	6-(4-cloro-fenil)-2-[1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil)-met-(Z)-iliden]-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona	0,002	0,007	2
	6-(4-cloro-fenil)-2-[1-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-met-(Z)-iliden]-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona	0,049	0,215	3
	6-(4-cloro-fenil)-2-[1-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxifenil)-met-(Z)-iliden]-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona	0,011	0,393	4
	6-(4-cloro-fenil)-2-[1-(3-etoxi-4-hidroxifenil)-met-(Z)-iliden]-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona	0,178	1,156	5
	6-(4-cloro-fenil)-2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxifenil)-met-(Z)-iliden]-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona	0,002	0,032	6
	6-(4-cloro-fenil)-2-[1-(3-bromo-4-hidroxi-5-metoxifenil)-met-(Z)-iliden]-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona	0,002	0,018	7

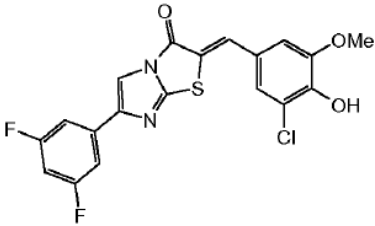
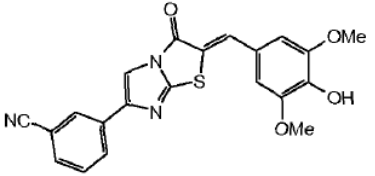
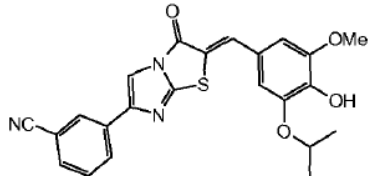
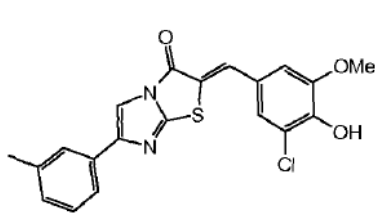
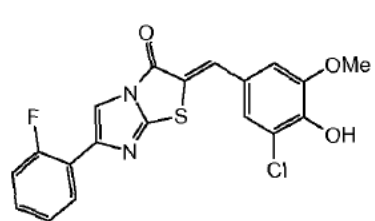
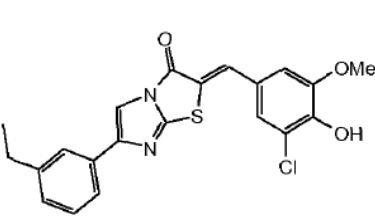
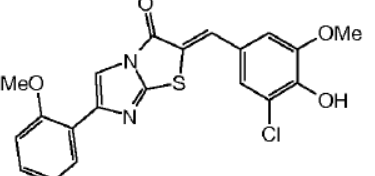
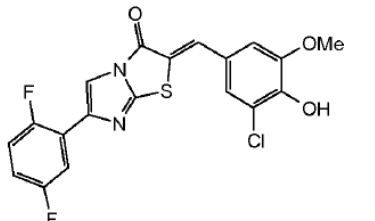
	6-(4-cloro-fenil)-2-[1-(3,4-dihidroxi-5-metoxifenil)-met-(Z)-iliden]-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona	0,005	0,018	8
	2-[1-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-o-tolilimidazo[2,1-b]tiazol-3-ona	0,105	0,706	9
	2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-o-tolilimidazo[2,1-b]tiazol-3-ona	0,028	1,217	10
	2-[1-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-o-tolil-imidazo[2,1 b]tiazol-3-ona	0,837	1,283	11
	2-[1-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(2-metil-piridin-4-il)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona	0,079	> 10	12
	2-[1-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona	0,091	> 10	13
	2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(4-metoxifenil)-5-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona	0,037	0,466	14
	2-[1-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(4-metoxifenil)-5-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona	0,053	0,437	15

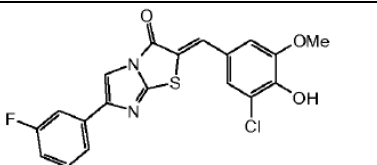
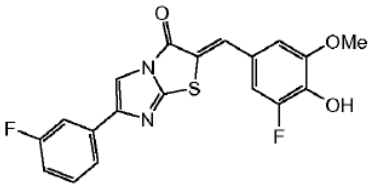
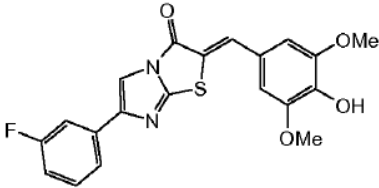
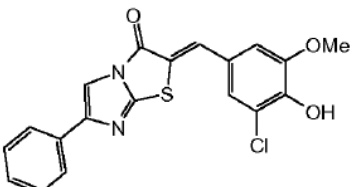
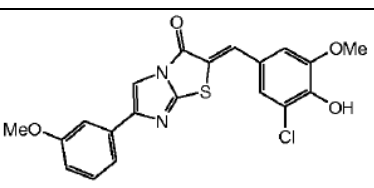
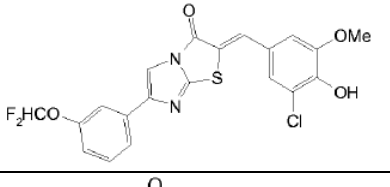
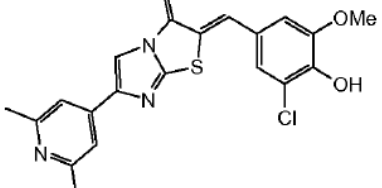
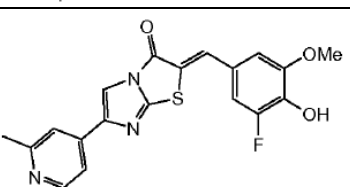
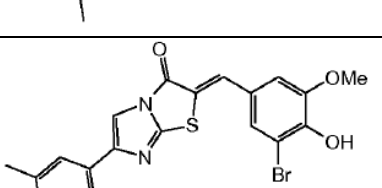
	2-[1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(2-metil-piridin-4-il)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona	0,008	0,032	16
	2-[1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona	0,005	0,068	17
	2-[1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3-trifluorometoxifenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona	0,004	0,114	18
	2-[1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3-trifluorometilfenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona	0,001	0,115	19
	2-[1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-m-tolil-imidazo[2,1 b]tiazol-3-ona	0,003	0,020	20
	6-(3-cloro-fenil)-2-[1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil)-met-(Z)-iliden]-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona	0,001	0,006	21
	2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3-trifluorometoxi-fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona	0,003	0,198	22
	4-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-N-[2-(2-fluoroetoxi)-etil]-N-metilbenzamida	0,026	0,328	23
	2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3-trifluorometilfenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona	0,003	0,123	24

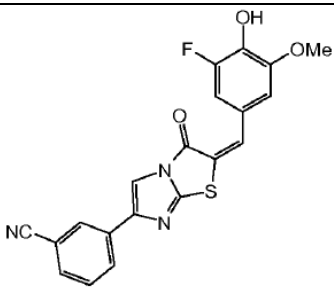
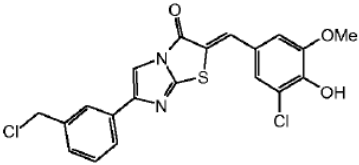
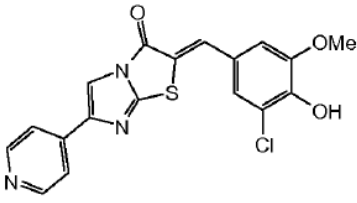
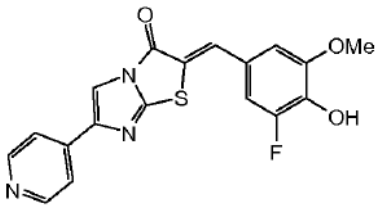
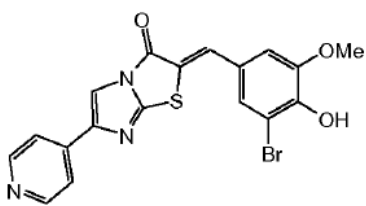
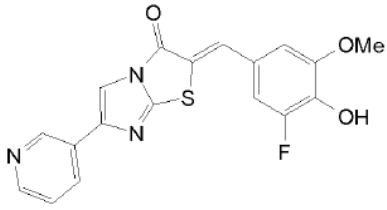
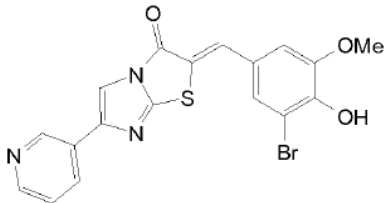
	6-(3-cloro-fenil)-2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxifenil)-met-(Z)-iliden]-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona	0,0005	0,253	25
	6-(4-cloro-fenil)-2-[1-(3-etoxi-4-hidroxi-5-metoxifenil)-met-(Z)-iliden]-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona	0,002	0,004	26
	6-(4-cloro-fenil)-2-[1-(3-(2-fluoro-etoxi)-4-hidroxi-5-metoxifenil)-met-(Z)-iliden]-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona	0,001	0,007	27
	2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona	0,023	1,056	28
	2-[1-(3-hidroxi-3,5-dimetoxi-fenil)-met-(Z)-ilideno]-6-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona	0,011	0,043	29
	6-(4-cloro-fenil)-2-[1-(4-hidroxi-3-isopropoxi-5-metoxifenil)-met-(Z)-iliden]-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona	0,006	0,016	30
	6-(4-cloro-fenil)-2-[1-(4-hidroxi-3-metoxi-5-propoxifenil)-met-(Z)-iliden]-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona	0,003	0,012	31
	6-(4-cloro-fenil)-2-[1-(4-hidroxi-3-metoxi-5-metilfenil)-met-(Z)-iliden]-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona	0,007	0,039	32

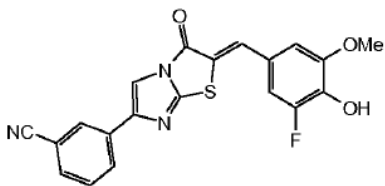
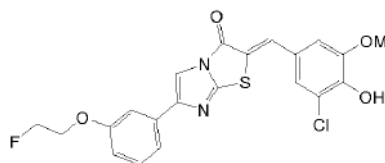
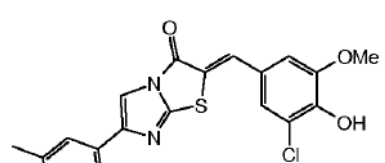
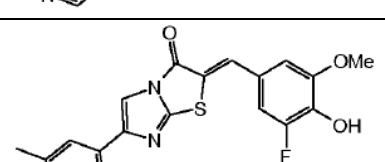
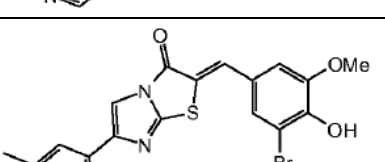
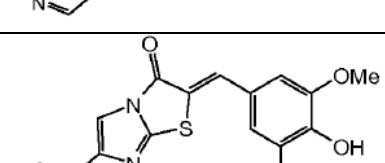
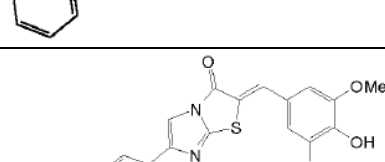
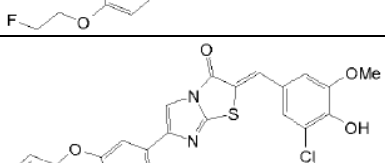
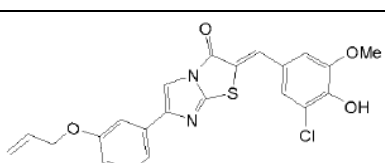
	2-[1-(4-hidroxi-3-metoxi-5-propoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3-trifluorometoxifenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona	0,025	0,256	33
	2-[1-(4-hidroxi-3-metoxi-5-isopropoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3-trifluorometoxifenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona	0,026	0,437	34
	2-[1-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3-trifluorometoxifenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona	0,013	> 10	35
	2-[1-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3-trifluorometoxifenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona	0,401	> 10	36
	2-[1-(3-Bromo-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3-trifluorometoxifenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona	0,006	0,552	37
	3-{2-[1-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-benzonnitrilo	0,021	> 10	38
	2-[1-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3-clorofenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona	0,011	0,412	39
	2-[1-(3-etil-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3-trifluorometoxifenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona	0,701	> 10	40

	2-[1-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3-(trifluorometil)-fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona	0,016	1,810	41
	2-[1-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona	0,024	0,198	42
	2-[1-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-fenilimidazo[2,1-b]tiazol-3-ona	0,051	2,320	43
	3-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-benzoniitrilo	0,006	24,015	44
	3-{2-[1-(3-Bromo-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-benzoniitrilo	0,025	> 10	45
	2-[1-(3-bromo-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona	0,028	5,9105	46
	2-[1-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3-metoxifenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona	0,017	0,540	47
	2-[1-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(6-metoxipiridin-2-il)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona	0,020	1,790	48

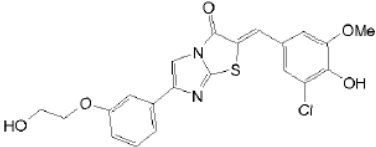
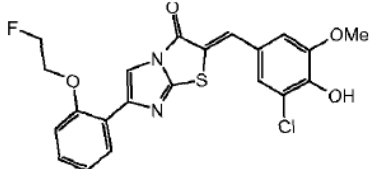
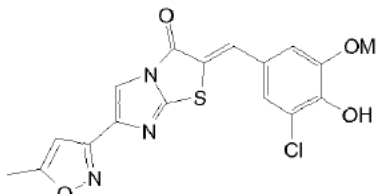
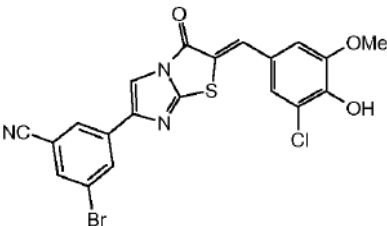
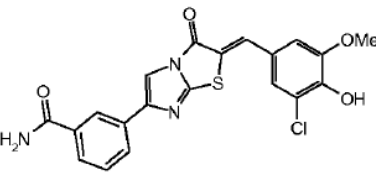
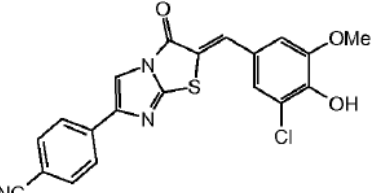
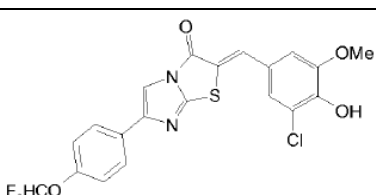
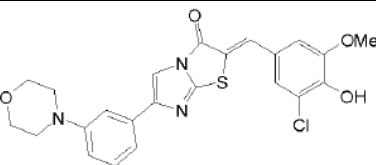
	2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3,5-difluorofenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona	0,016	1,371	49
	3-{2-[1-(4-Hidroxi-3,5-dimetoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-benzoniitrilo	0,007		50
	3-{2-[1-(4-hidroxi-3-metoxi-5-isopropoxifenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-benzoniitrilo	0,275	> 10	51
	2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-m-tolilimidazo[2,1-b]tiazol-3-ona	0,007	1,023	52
	2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(2-fluorofenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona	0,016	5,649	53
	2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3-etilfenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona	0,025	0,653	54
	2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(2-metoxifenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona	0,103		55
	2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(2,5-difluorofenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona	0,027		56

	2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3-fluorofenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona	0,006	3,323	57
	2-[1-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3-fluorofenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona	0,019	0,752	58
	2-[1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3-fluorofenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona	0,002	0,05	59
	2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-fenilimidazo[2,1-b]tiazol-3-ona	0,025	0,851	60
	2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3-metoxifenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona	0,004	0,395	61
	2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3-(difluorometoxi)-fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona	0,006	4,161	62
	2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona	0,013	0,418	63
	2-[1-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona	0,032	0,406	64
	2-[1-(3-Bromo-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona	0,007	0,304	65

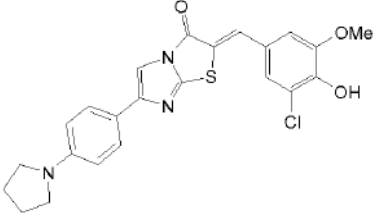
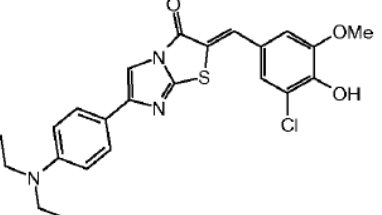
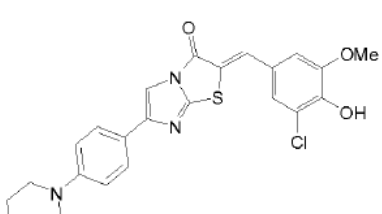
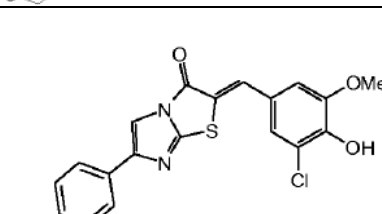
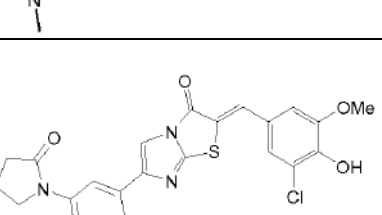
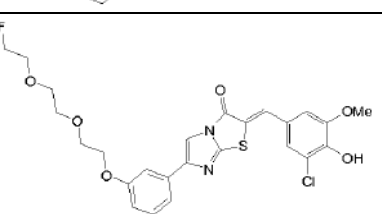
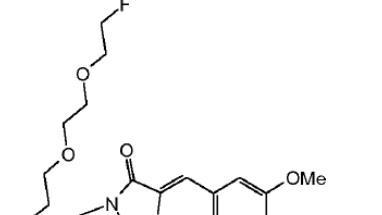
 <p style="text-align: center;">IA</p>	(Z)-3-(2-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxibenciliden)-3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-5-il) benzonitrilo	0,004	0,008	66
	2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3-(clorometil)fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona	0,0008	0,009	67
	2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(piridin-4-il)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona	0,003	0,300	68
	2-[1-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(piridin-4-il)-imidazo[2,1-b]tiazol 3-ona	0,020	0,62	69
	2-[1-(3-Bromo-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(piridin-4-il)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona	0,0013	0,103	70
	2-[1-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(piridin-3-il)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona	0,020	0,238	71
	2-[1-(3-Bromo-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(piridin-3-il)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona	0,003	0,229	72

	3-[2-[1-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-6-il]-benzonitrilo	0,003	0,013	73
	2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3-(2-fluoroetoxi)fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona	0,005	0,055	74
	2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(2-metilpiridin-4-il)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona	0,0013	0,122	75
	2-[1-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(2-metilpiridin-4-il)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona	0,006	0,260	76
	2-[1-(3-Bromo-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(2-metilpiridin-4-il)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona	0,001	0,076	77
	2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(piridin-3-il)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona	0,0104	0,700	78
	2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(4-(2-fluoroetoxi)fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona	0,006	0,025	79
	2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3-(aliloxi)fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona	0,006	0,020	80
	2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3-propoxifenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona	0,011	1,498	81

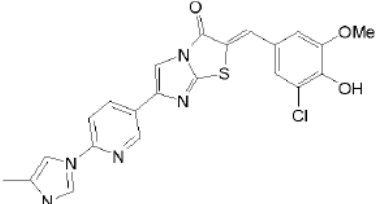
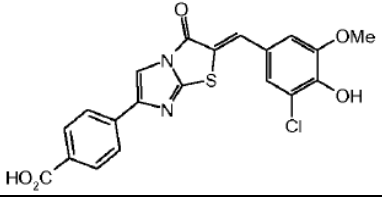
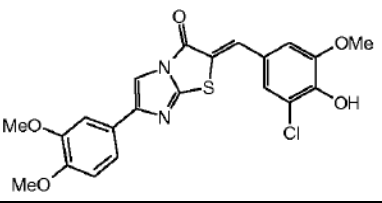
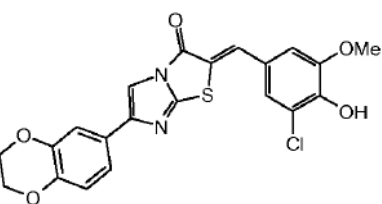
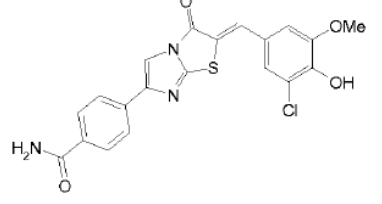
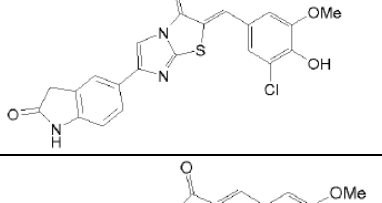
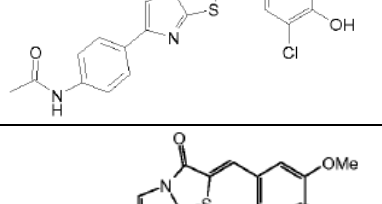
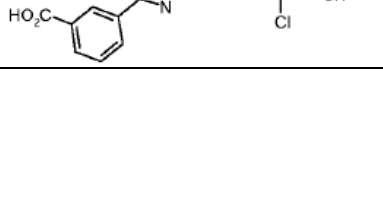
ES 2 587 745 T3

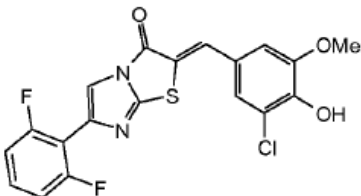
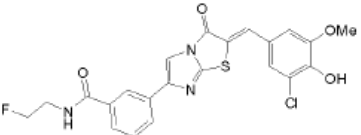
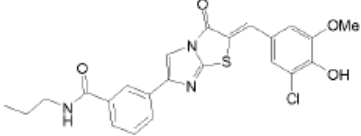
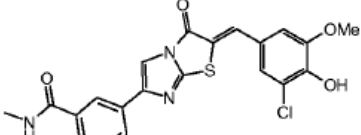
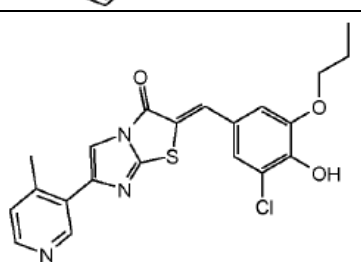
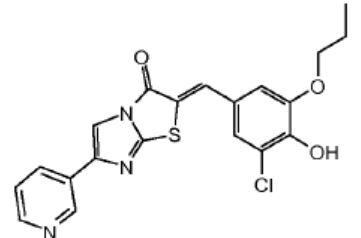
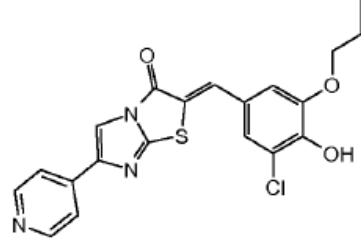
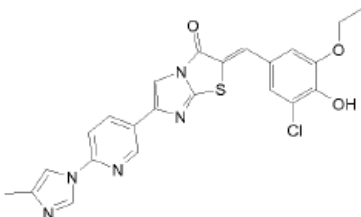
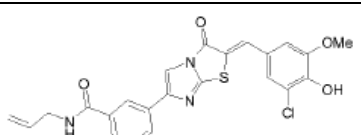
	2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(2-(hidroxi-etoxi)fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona	0,003	0,174	82
	2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(2-(2-fluoroetoxi)fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona	0,173		83
	2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(5-metilisoxazol-3-il)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona	0,018	0,990	84
	3-Bromo-5-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-benzonitrilo	0,0008	1,730	85
	3-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-benzamida	0,001	1,242	86
	4-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-benzonitrilo	0,0003	0,006	87
	2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(4-(difluorometoxi)fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona	0,0006	0,014	88
	2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3-morfolinofenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona	0,024	0,356	89

ES 2 587 745 T3

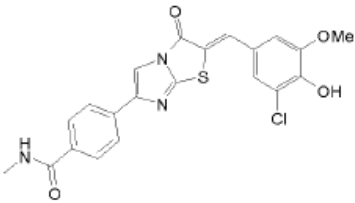
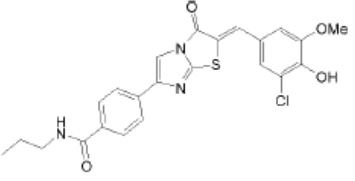
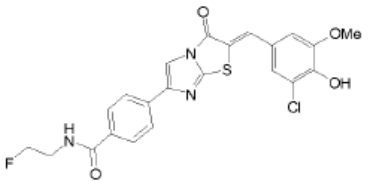
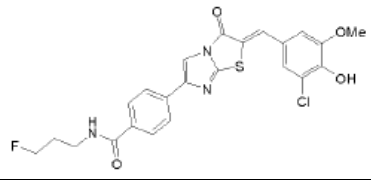
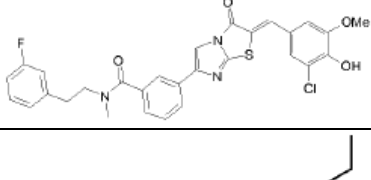
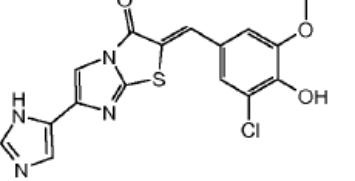
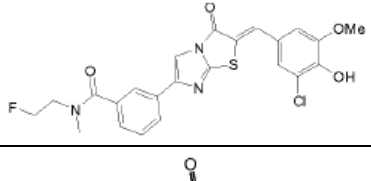
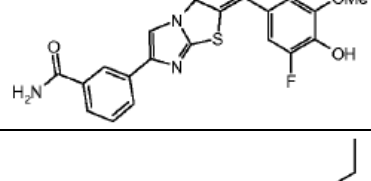
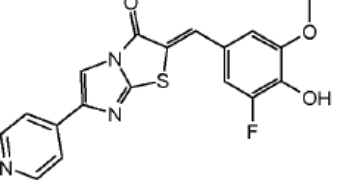
	2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(4-(pirrolidin-1-il)fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona	0,037	0,016	90
	2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(4-(diethylamino)fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona	0,020	0,184	91
	2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(4-morfolinofenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona	0,039	0,482	92
	2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(4-(dimetilamino)fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona	0,030	0,029	93
	2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-fenil]-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona	0,042	3,892	94
	2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3-{2-[2-(2-fluoroetoxi)-etoxi]-fenil}-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona	0,028	2,147	95
	2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(2-{2-[2-(2-fluoroetoxi)-etoxi]-fenil}-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona	0,102		96

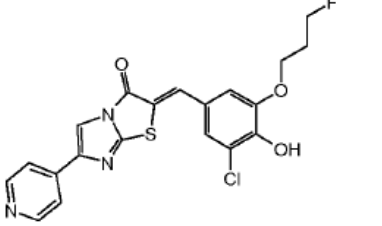
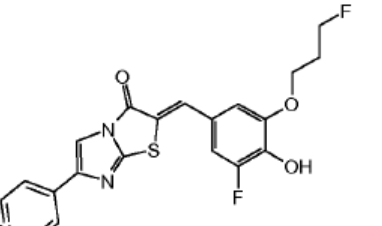
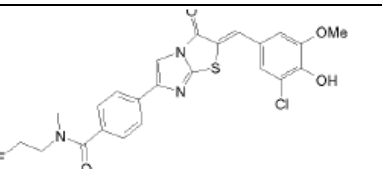
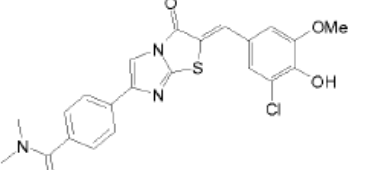
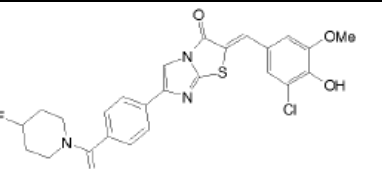
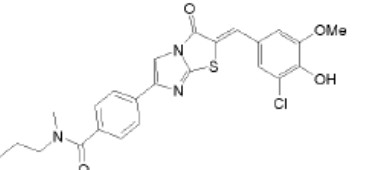
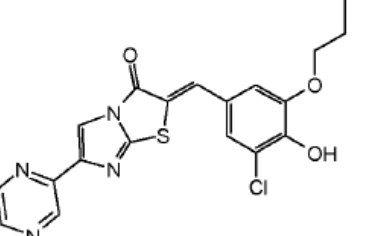
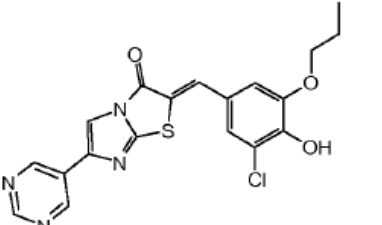
ES 2 587 745 T3

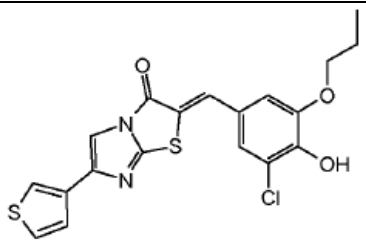
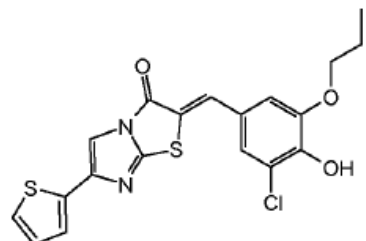
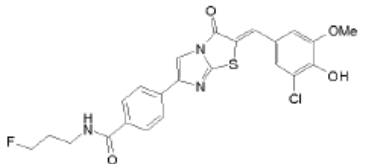
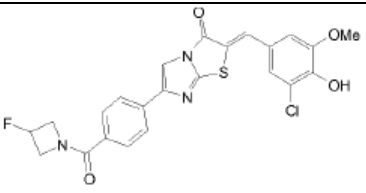
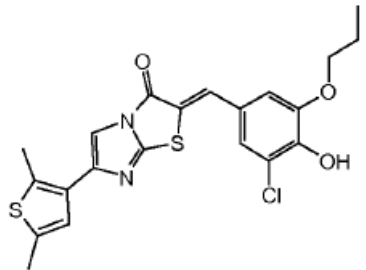
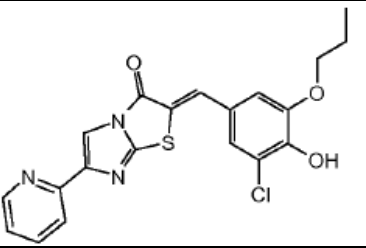
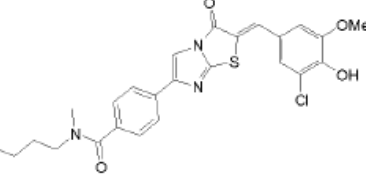
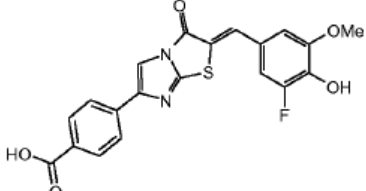
	2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-[6-(4-metil-1-3Himidazol-il) piridin-3-il]-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona	0,0017	0,185	97
	4-{2-[1-(3-Cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-benzoico	0.021	1.846	98
	2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3,4-dimetoxifenil)-imidazo[2,1-b]tiazol 3-ona	0,014	0,325	99
	2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona	0,009	1,061	100
	4-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-benzamida	0,002	0,792	101
	5-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-1,3-dihidroindol-2-ona	0,012	0,226	102
	N-(4-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-fenil)-acetamida	0,024	1,165	103
	3-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-benzoico	0,019	> 10	104

	2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoksi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(2,6-difluorofenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona	0,013	5,551	105
	3-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoksi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-N-(2-fluoroetil)-benzamida	0,008	1,080	106
	3-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoksi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-N-propyl-benzamida	0,003	2,630	107
	3-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoksi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-N-metil-benzamida	0,004	0,395	108
	2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-propoksi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(4-metil-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona	0,033	4,917	109
	2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-propoksi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-piridin-3-il-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona	0,017	0,425	110
	2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-propoksi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-piridin-4-il-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona	0,017	1,449	111
	2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-propoksi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-[6-(4-metilimidazol-1-il)piridin-3-il]-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona	0,008	0,493	112
	N-alil-3-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoksi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-benzamida	0,016	1,164	113

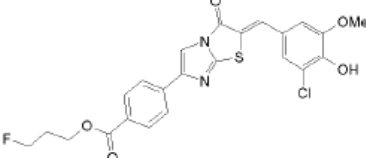
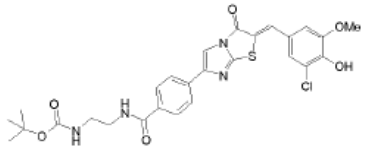
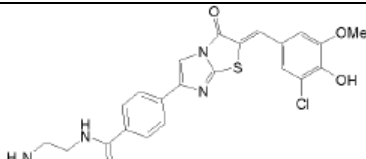
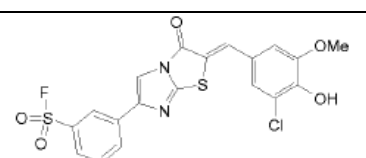
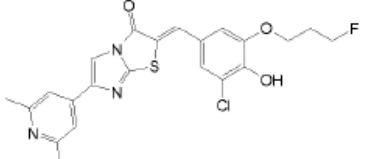
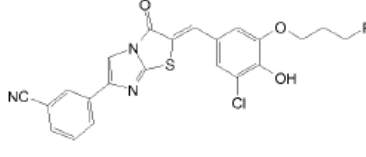
ES 2 587 745 T3

	4-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-N-metilbenzamida	0,006	0,352	114
	4-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-N-propilbenzamida	0,002	0,356	115
	4-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-N-(2-fluoroetil)-benzamida	0,003	0,820	116
	4-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-N-(3-fluoropropil)benzamida	0,005	0,643	117
	3-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-N-[2-(3-fluorofenil)-etil]-N-metilbenzamida	0,0129	>10	118
	2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-propoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3H-imidazol-4-il)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona	0,060	3,117	119
	3-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-N-(2-fluoroetil)-N-metilbenzamida	0,049		120
	3-{2-[1-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-benzamida	0,019	0,591	121
	2-[1-(3-fluoro-4-hidroxi-5-propoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-piridin-4-il-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona	0,0235	2,673	122

	2-[1-(3-cloro-5-(3-fluoropropoxi)-4-hidroxifenil)-met-(Z)-iliden]-6-piridin-4-il-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona	0,012	1,061	123
	2-[1-(3-fluoro-5-(3-fluoropropoxi)-4-hidroxifenil)-met-(Z)-iliden]-6-piridin-4-il-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona	0,017	1,225	124
	4-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxifenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-N-(2-fluoroetil)-N-metil-benzamida	0,017	0,621	125
	4-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxifenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-N,N-dimetil-benzamida	0,028	0,550	126
	2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxifenil)-met-(Z)-iliden]-6-[4-(4-fluoropiperidina-1-carbonil)-fenil]-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona	0,006	0,118	127
	4-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxifenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-N-metil-N-propil-benzamida	0,009	0,218	128
	2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-propoxifenil)-met-(Z)-iliden]-6-pyrazin-2-il-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona	0,064	2,216	129
	2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-propoxifenil)-met-(Z)-iliden]-6-pirimidin-5-il-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona	0,067	1,945	130

	2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-propoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-tiofen-3-il-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona	0,026	0,979	131
	2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-propoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-tiofen-2-il-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona	0,041	0,718	132
	4-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-N-(3-fluoropropoxi)-benzamida	0,002	0,086	133
	2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-[4-(3-fluoroazetidina-1-carbonil)-fenil]imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona	0,002	0,133	134
	2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-propoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(2,4-dimetiltiofen-3-il)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona	0,043	1,058	135
	2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-propoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-piridin-2-il-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona	0,030	0,293	136
	4-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-N-(3-fluoropropoxi)-N-metil-benzamida	0,007	0,332	137
	Acido 4-{2-[1-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-benzoico	0,014	0,898	138

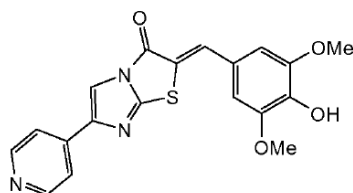
	6-[4-(3-fluoro-azetidina-1-carbonil)-fenil]-2-[1-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxifenil)-met-(Z)-iliden]-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona			139
	4-{2-[1-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxifenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-N-(2-fluoroetoxi) benzamida			140
	3-{2-[1-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxifenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-N-(3-fluoropropoxi)-N-metil-benzamida			141
	2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-[3-(3-fluoroazetidina-1-carbonil)-fenil]-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona			142
	2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-[3-(4-fluoropiperidina-1-carbono-fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona			143
	3-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-N-[2-(2-fluoroetoxi)-etil]-N-metil-benzamida			144
	2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(2-cloro-piridin-4-il)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona			145
	4-{2-[1-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxifenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-N-(2-fluoroetoxi)-N-metil-benzamida	0,048	1,010	146
	4-{2-[1-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxifenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-N-(2-fluoropropoxi)-N-metil-benzamida	0,041	0,448	147
	4-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-benzoato de 2-fluoroetilo	0,004	0,038	148

	4-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-benzoato de 3-fluoropropilo	0,002	0,168	149
	[2-(4-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-benzoilamino)-etil]-carbamato de terc-butilo	0,0018	0,118	150
	N-(2-Amino-etil)-4-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxifenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-benzamida	0,012	0,024	151
	fluoruro de 3-{ 2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il} bencenosulfonilo	0,007	0,019	152
	2-[1-[3-cloro-5-(3-fluoro-propoxi)-4-hidroxi-fenil]met-(Z)-iliden]-6-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona	0,046	0,605	153
	3-{2-[1-[3-cloro-5-(3-fluoro-propoxi)-4-hidroxi-fenil]met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-benzonitrilo			154

Ejemplo 1

2-[1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-piridin-4-il-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona

5



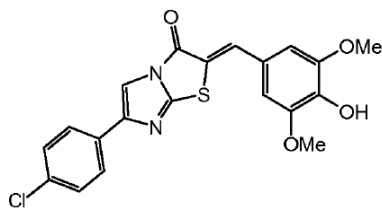
10

A una mezcla de 5-(piridin-4-il)-1H-imidazol-2-tiol (70 mg, 395 μ mol), se añadió 4-hidroxi-3,5-dimetoxibenzaldehído (72,0 mg, 395 μ mol), ácido cloroacético (37,3 mg, 26,6 μ l, 395 μ mol) acetato de sodio (64,8 mg, 790 μ mol) y ácido acético (1,5 ml). La suspensión resultante se calentó a 130 °C y se agitó durante la noche a esta temperatura en un tubo sellado. Después de enfriar a temperatura ambiente se añadió agua (2 ml) y la mezcla de reacción se centrifugó. El sobrenadante se eliminó y el residuo se lavó con agua (2 ml). La suspensión en hirviendo (2 ml) fue seguida por filtración. El lavado del sólido restante con etanol (2 ml) proporcionó el compuesto del título (20 mg, 13%) como un sólido amarillo. EM m/e: 382,1 [M+H]⁺

15

Ejemplo 2

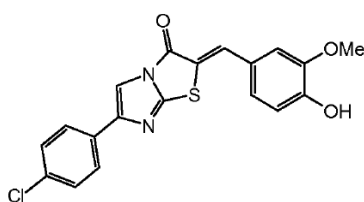
6-(4-cloro-fenil)-2-[1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona



En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 1) 5-(4-clorofenil)-1H-imidazol-2-tiol en lugar de 5-(piridin-4-il)-1H-imidazol-2-tiol se convirtió en el compuesto del título (23 mg, 17%) que se obtuvo como un sólido amarillo. EM m/e: 415,1 [M+H]⁺

Ejemplo 3

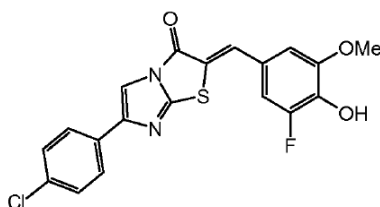
6-(4-cloro-fenil)-2-[1-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona



En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 1) 5-(4-clorofenil)-1H-imidazol-2-tiol se convirtió usando 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído en lugar de 4-hidroxi-3,5-dimetoxibenzaldehído en el compuesto del título (82 mg, 45%) que se obtuvo como un sólido de color amarillo claro. EM m/e: 385,0 [M+H]⁺

Ejemplo 4

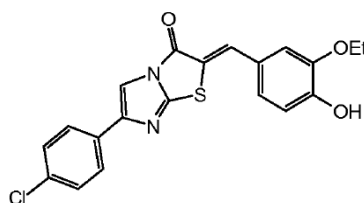
6-(4-cloro-fenil)-2-[1-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona



En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 1) 5-(4-clorofenil)-1H-imidazol-2-tiol se convirtió usando 3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-benzaldehído en lugar de 4-hidroxi-3,5-dimetoxibenzaldehído en el compuesto del título (64 mg, 34%) que se obtuvo como un sólido de color amarillo claro. EM m/e: 403,0 [M+H]⁺

Ejemplo 5

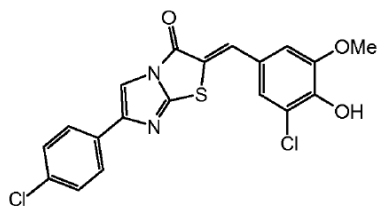
6-(4-cloro-fenil)-2-[1-(3-etoxi-4-hidroxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona



En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 1) 5-(4-clorofenil)-1H-imidazol-2-tiol se convirtió usando 3-etoxi-4-hidroxi-benzaldehído en lugar de 4-hidroxi-3,5-dimetoxibenzaldehído en el compuesto del título (58 mg, 31%) que se obtuvo como un sólido de color amarillo claro. EM m/e: 399,1 [M+H]⁺

Ejemplo 6

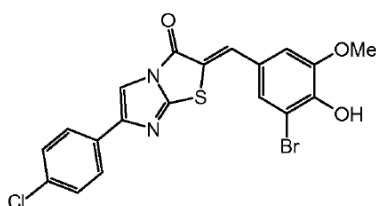
6-(4-cloro-fenil)-2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona



- 5 En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 1) 5-(4-clorofenil)-1H-imidazol-2-tiol se convirtió usando 3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-benzaldehído en lugar de 4-hidroxi-3, 5-dimetoxibenzaldehído el compuesto título (75 mg, 38%) que se obtuvo como un sólido de color marrón claro. EM m/e: 419,0 [M+H]⁺

Ejemplo 7

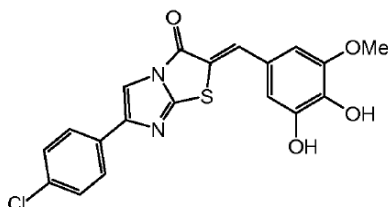
- 10 6-(4-cloro-fenil)-2-[1-(3-bromo-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona



- 15 En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 1) 5-(4-clorofenil)-1H-imidazol-2-tiol se convirtió usando 3-bromo-4-hidroxi-5-metoxi-benzaldehído en lugar de 4-hidroxi-3,5-dimetoxibenzaldehído en el compuesto del título (75 mg, 34%) que se obtuvo como un sólido de color marrón claro. EM m/e: 465,1 [M+H]⁺

Ejemplo 8

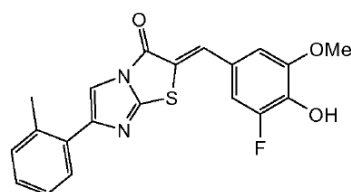
- 20 6-(4-cloro-fenil)-2-[1-(3,4-dihidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona



- 25 En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 1) 5-(4-clorofenil)-1H-imidazol-2-tiol se convirtió usando 3,4-dihidroxi-5-metoxi-benzaldehído en lugar de 4-hidroxi-3,5-dimetoxibenzaldehído en el compuesto del título (135 mg, 71%) que se obtuvo como un sólido de color marrón claro. EM m/e: 401,0 [M+H]⁺

Ejemplo 9

- 30 2-[1-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-o-tolil-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona



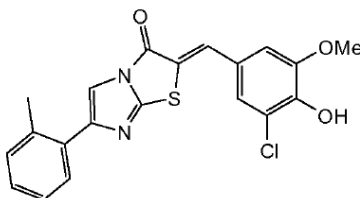
- 35 A una suspensión de 4-o-tolil-1H-imidazol-2(3H)-tione (100 mg, 526 μmol) y N, N-diisopropiletilamina (102 mg, 138 μl, 788 μmol) en dioxano (1,5 ml) se añadió a 10 °C gota a gota cloruro de cloroacetilo (71,2 mg, 50,5 μl, 631 μmol). Después de agitar durante 2 min se añadió 3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-benzaldehído (93,9 mg, 552 μmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a 110 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente se añadió agua (3 ml) y se agitó durante 15 min. La suspensión se centrifugó y la capa superior se pipeteó y el sólido se lavó con agua (2 ml). Después de la adición de etanol (3 ml) se agitó durante 1 h a 80 °C. Se centrifugó y la capa superior se

eliminó con una pipeta. El residuo se lavó dos veces con etanol (2 ml) proporcionando el compuesto del título (65 mg, 32%) como un sólido marrón claro. EM m/e: 383,2 [M+H]⁺

Ejemplo 10

5

2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-o-tolil-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona

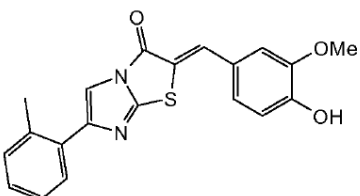


10 En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 9) 4-o-tolil-1H-imidazol-2(3H)-tiona se convirtió usando 3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibenzaldehído en lugar de 3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-benzaldehído en el compuesto del título (86 mg, 41%) que se obtuvo como un sólido de color marrón claro. EM m/e: 399,1 [M+H]⁺

Ejemplo 11

15

2-[1-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-o-tolil-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona

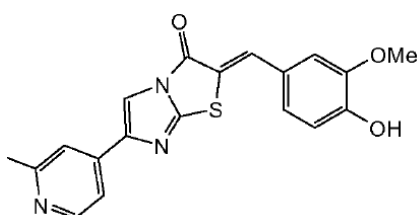


20 En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 9) 4-o-tolil-1H-imidazol-2(3H)-tiona se convirtió usando 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído en lugar de 3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxibenzaldehído en el compuesto del título (94 mg, 49%) que se obtuvo como un sólido amarillo. EM m/e: 365,1 [M+H]⁺

Ejemplo 12

25

2-[1-(4-Hidroxi-3-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(2-metil-piridin-4-il)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona

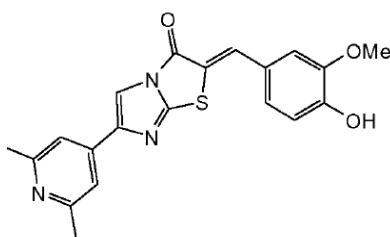


30 En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 9) 4-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2(3H)-tiona en lugar de 4-o-tolil-1H-imidazol-2(3H)-tiona se convirtió usando 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído en lugar de 3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-benzaldehído en el compuesto del título (22 mg, 8%) que se obtuvo como un sólido de color marrón claro. EM m/e: 364,1 [M+H]⁺

Ejemplo 13

35

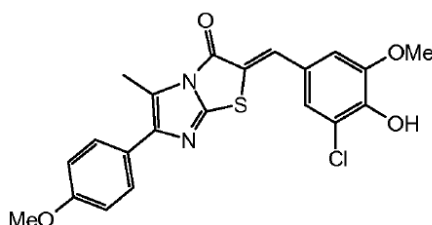
2-[1-(4-Hidroxi-3-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona



5 En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 9) 4-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2(3H)-tiona en lugar de 4-o-tolil-1H-imidazol-2(3H)-tiona se convirtió usando 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído en lugar de 3-fluoro 4-hidroxi-5-metoxi-benzaldehído en el compuesto del título (5 mg, 3%) que se obtuvo como un sólido marrón. EM m/e: 380,1 [M+H]⁺

Ejemplo 14

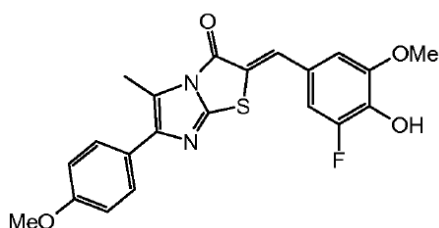
10 2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(4-metoxi-fenil)-5-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona



15 En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 9) 4-(4-metoxifenil)-5-metil-1H-imidazol 2(3H)-tiona en lugar de 4-o-tolil-1H-imidazol-2(3H)-tiona se convirtió usando 3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibenzaldehído en lugar de 3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-benzaldehído en el compuesto del título (46 mg, 24%) que se obtuvo como un sólido marrón. EM m/e: 429,1 [M+H]⁺

Ejemplo 15

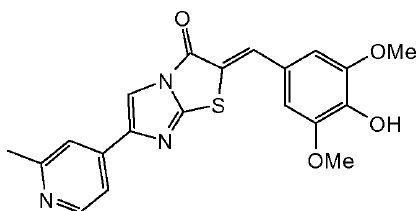
20 2-[1-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(4-metoxi-fenil)-5-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona



25 [0083] En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 9) 4-(4-metoxifenil)-5-metil-1H-imidazol 2(3H)-tiona en lugar de 4-o-tolil-1H-imidazol-2(3H)-tiona se convirtió en el compuesto del título (35 mg, 19%) que se obtuvo como un sólido marrón. EM m/e: 413,1 [M+H]⁺

Ejemplo 16

30 2-[1-(4-Hidroxi-3,5-dimetoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(2-metil-piridin-4-il)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona

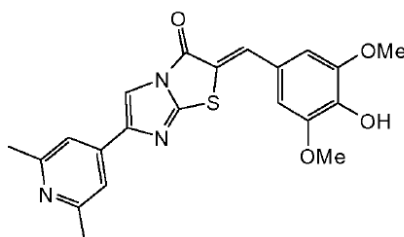


En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 9) 4-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2(3H)-tiona en lugar de 4-o-tolil-1H-imidazol-2(3H)-tiona se convirtió usando 4-hidroxi-3,5-dimetoxibenzaldehído en lugar de 3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-benzaldehído en el compuesto del título (25 mg, 17%) que se obtuvo como un sólido naranja. EM m/e: 396,1 [M+H]⁺

5

Ejemplo 17

2-[1-(4-Hidroxi-3,5-dimetoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona



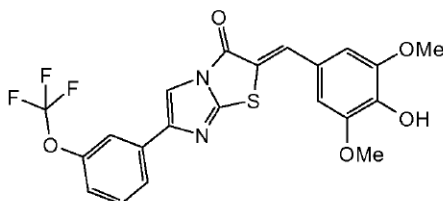
10

En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 9) 4-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2(3H)-tiona en lugar de 4-o-tolil-1H-imidazol-2(3H)-tiona se convirtió usando 4-hidroxi-3,5-dimetoxibenzaldehído en lugar de 3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-benzaldehído en el compuesto del título (14 mg, 7%) que se obtuvo como un sólido rojo. EM m/e: 410,1 [M+H]⁺

15

Ejemplo 18

2-[1-(4-Hidroxi-3,5-dimetoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3-trifluorometoxi-fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona



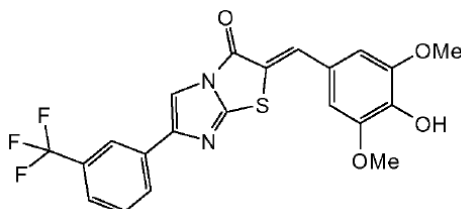
20

En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 9) 4-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1H-imidazol-2(3H)-tiona en lugar de 4-o-tolil-1H-imidazol-2(3H)-tiona se convirtió usando 4-hidroxi-3,5-dimetoxibenzaldehído en lugar de 3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-benzaldehído en el compuesto del título (35 mg, 20%) que se obtuvo como un sólido amarillo. EM m/e: 465,1 [M+H]⁺

25

Ejemplo 19

2-[1-(4-Hidroxi-3,5-dimetoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3-trifluorometil-fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona



30

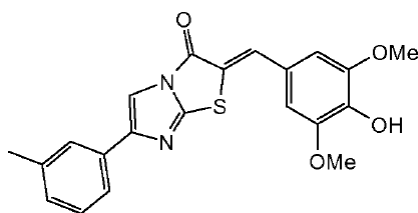
En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 9) 4-(3-(trifluorometil) fenil)-1H-imidazol-2(3H)-tiona en lugar de 4-o-tolil-1H-imidazol-2(3H)-tiona se convirtió usando 4-hidroxi-3,5-dimetoxibenzaldehído en lugar de 3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-benzaldehído en el compuesto del título (16 mg, 9%) que se obtuvo como un sólido naranja. EM m/e: 449,1 [M+H]⁺

35

Ejemplo 20

2-[1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-m-tolil-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona

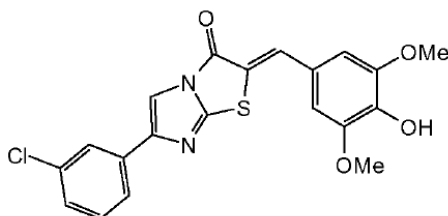
40



5 En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 9) 4-m-tolil-1H-imidazol-2(3H)-tiona en lugar de 4-otolil-1H-imidazol-2(3H)-tiona se convirtió usando 4-hidroxi-3,5-dimetoxibenzaldehído en lugar de 3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-benzaldehído en el compuesto del título (50 mg, 28%) que se obtuvo como un sólido amarillo. EM m/e: 395,1 [M+H]⁺

Ejemplo 21

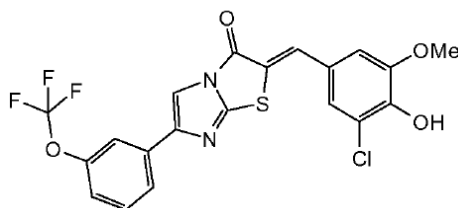
10 6-(3-cloro-fenil)-2-[1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona



15 En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 9) 4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2(3H)-tiona en lugar de 4-o-tolil-1H-imidazol-2(3H)-tiona se convirtió usando 4-hidroxi-3,5-dimetoxibenzaldehído en lugar de 3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-benzaldehído en el compuesto del título (60 mg, 31%) que se obtuvo como un sólido amarillo. EM m/e: 415,1 [M+H]⁺

Ejemplo 22

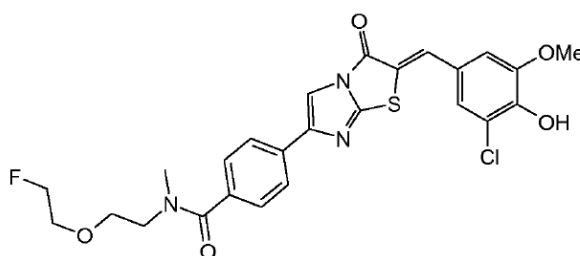
20 2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3-trifluorometoxi-fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona



25 En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 9) 4-(3-(trifluorometoxi) fenil)-1H-imidazol 2(3H)-tiona en lugar de 4-o-tolil-1H-imidazol-2(3H)-tiona se convirtió usando 3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibenzaldehído en lugar de 3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-benzaldehído en el compuesto del título (19 mg, 11%) que se obtuvo como un sólido de color naranja. EM m/e: 469,1 [M+H]⁺

Ejemplo 23

30 4-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-N-[2-(2-fluoro-etoxi)-etil]-N-metil-benzamida

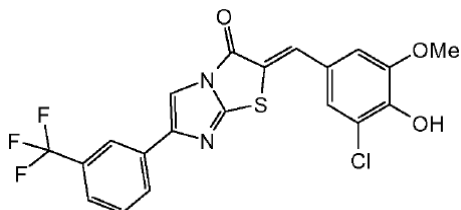


35

En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 10) de ácido (Z)-4-(2-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibencilideno)-3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-5-il)benzoico en lugar de ácido (Z)-3-(2-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibencilideno)-3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-5-il)benzoico se convirtió usando clorhidrato de 2-(2-fluoroetoxi)-N-metiletanamina en lugar de clorhidrato de 2-fluoroetilamina en el compuesto del título (33 mg, 24%) que se obtuvo como un sólido amarillo . EM m/e: 532,1 [M+H]⁺

Ejemplo 24

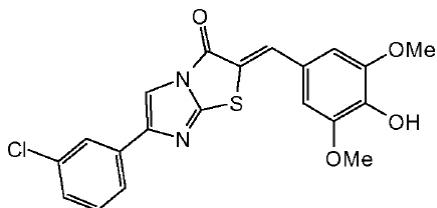
2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3-trifluorometil-fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona



En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 9) 4-(3-(trifluorometil) fenil)-1H-imidazol-2(3H)-tiona en lugar de 4-o-tolil-1H-imidazol-2(3H)-tiona se convirtió usando 3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibenzaldehído en lugar de 3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-benzaldehído en el compuesto del título (29 mg, 16%) que se obtuvo como un sólido amarillo. EM m/e: 453,1 [M+H]⁺

Ejemplo 25

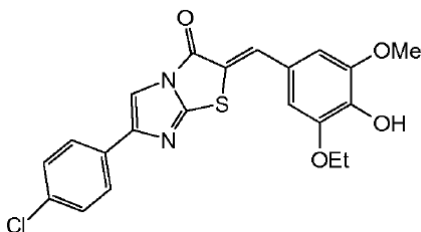
6-(3-cloro-fenil)-2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona



En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 9) 4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2(3H)-tiona en lugar de 4-o-tolil-1H-imidazol-2(3H)-tiona se convirtió usando 3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-benzaldehído en lugar de 3-fluoro 4-hidroxi-5-metoxi-benzaldehído en el compuesto del título (61 mg, 31%) que se obtuvo como un sólido amarillo. EM m/e: 419,1 [M+H]⁺

Ejemplo 26

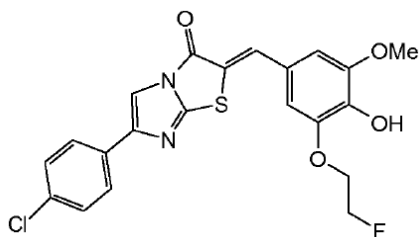
6-(4-cloro-fenil)-2-[1-(3-etoxi-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona



En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 9) 4-(4-clorofenil)-1H-imidazol-2(3H)-tiona en lugar de 4-o-tolil-1H-imidazol-2(3H)-tiona se convirtió usando 3-etoxi-4-hidroxi-5-metoxi-benzaldehído en lugar de 3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-benzaldehído en el compuesto del título (58 mg, 29%) que se obtuvo como un sólido amarillo. EM m/e: 429,1 [M+H]⁺

Ejemplo 27

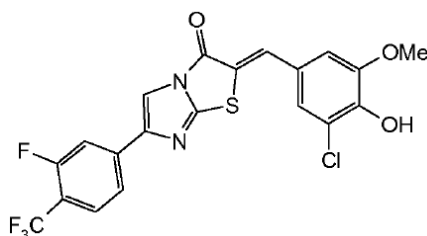
6-(4-cloro-fenil)-2-[1-(3-(2-fluoro-etoxi)-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona



5 En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 9) 4-(4-clorofenil)-1H-imidazol-2(3H)-tione en lugar de 4-o-tolil-1H-imidazol-2(3H)-tione se convirtió usando 3-(2-fluoro-etoxi)-4-hidroxi-5-metoxibenzaldehído en lugar de 3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-benzaldehído en el compuesto del título (71 mg, 34%) que se obtuvo como un sólido amarillo. EM m/e: 447,1 [M+H]⁺

Ejemplo 28

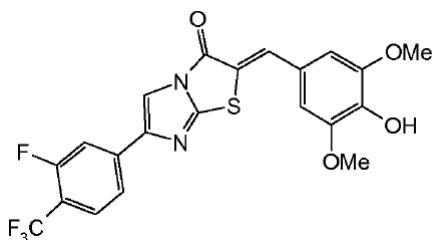
10 2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona



15 En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 9) 4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2(3H)-tione en lugar de 4-o-tolil-1H-imidazol-2(3H)-tione se convirtió usando 3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibenzaldehído en lugar de 3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-benzaldehído en el compuesto del título (62 mg, 35%) que se obtuvo como un sólido naranja. EM m/e: 469,1 [M+H]⁺

Ejemplo 29

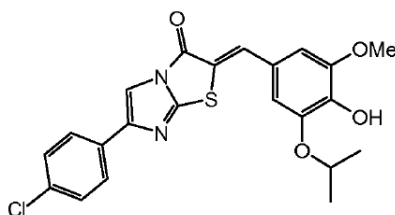
20 2-[1-(3-Hidroxi-3,5-dimetoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona



25 En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 9) 4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2(3H)-tione en lugar de 4-o-tolil-1H-imidazol-2(3H)-tione se convirtió usando 4-hidroxi-3,5-dimetoxibenzaldehído en lugar de 3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-benzaldehído en el compuesto del título (50 mg, 28%) que se obtuvo como un sólido amarillo. EM m/e: 467,1 [M+H]⁺

Ejemplo 30

30 6-(4-cloro-fenil)-2-[1-(4-hidroxi-3-isopropoxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona



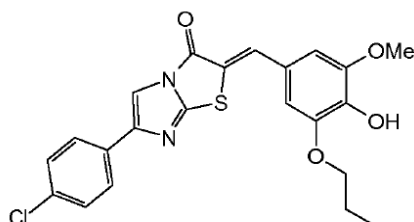
35

En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 9) 4-(4-cloro-fenil)-1H-imidazol-2(3H)-tione en lugar de 4-o-tolil-1H-imidazol-2(3H)-tione se convirtió usando 4-hidroxi-3-isopropoxi-5-metoxibenzaldehído en lugar de 3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-benzaldehído en el compuesto del título (37 mg, 18%) que se obtuvo como un sólido amarillo. EM m/e: 443,1 [M+H]⁺

5

Ejemplo 31

6-(4-cloro-fenil)-2-[1-(4-hidroxi-3-metoxi-5-propoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona



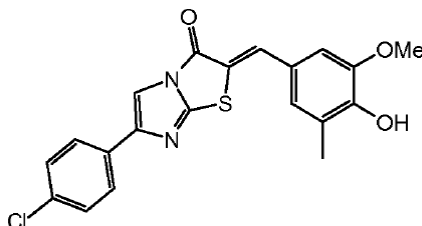
10

En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 9) 4-(4-cloro-fenil)-1H-imidazol-2(3H)-tione en lugar de 4-o-tolil-1H-imidazol-2(3H)-tione se convirtió usando 4-hidroxi-3-metoxi-5-propoxibenzaldehído en lugar de 3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-benzaldehído en el compuesto del título (45 mg, 21%) que se obtuvo como un sólido amarillo. EM m/e: 443,1 [M+H]⁺

15

Ejemplo 32

6-(4-cloro-fenil)-2-[1-(4-hidroxi-3-metoxi-5-metil-fenil)-met-(Z)-iliden]-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona



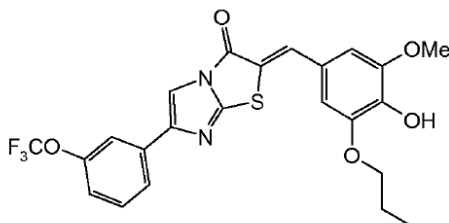
20

En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 1) 5-(4-clorofenil)-1H-imidazol-2-tiol en lugar de 5-(piridin-4-il)-1H-imidazol-2-tiol se convirtió usando 4-hidroxi-3-metoxi-5-metilbenzaldehído en lugar de 4-hidroxi-3,5-dimetoxibenzaldehído en el compuesto del título (31 mg, 26%) que se obtuvo como un sólido amarillo. EM m/e: 399,1 [M+H]⁺

25

Ejemplo 33

2-[1-(4-Hidroxi-3-metoxi-5-propoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3-trifluorometoxi-fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona



30

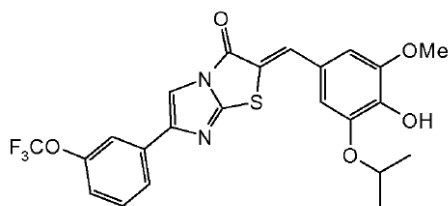
En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 1) 5-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-imidazol-2-tiol en lugar de 5-(piridin-4-il)-1H-imidazol-2-tiol se convirtió usando 4-hidroxi-3-metoxi-5-propoxibenzaldehído en lugar de 4-hidroxi-3,5-dimetoxibenzaldehído en el compuesto del título (65 mg, 34%) que se obtuvo como un sólido amarillo. EM m/e: 493,1 [M+H]⁺

35

Ejemplo 34

2-[1-(4-Hidroxi-3-metoxi-5-isopropoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3-trifluorometoxi-fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona

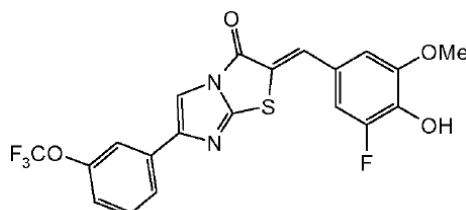
40



5 En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 1) 5-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-imidazol-2-tiol en lugar de 5-(piridin-4-il)-1H-imidazol-2-tiol se convirtió usando 4-hidroxi-3-metoxi-5-isopropoxibenzaldehído en lugar de 4-hidroxi-3,5-dimetoxibenzaldehído en el compuesto del título (29 mg, 15%) que se obtuvo como un sólido amarillo. EM m/e: 493,1 [M+H]⁺

Ejemplo 35

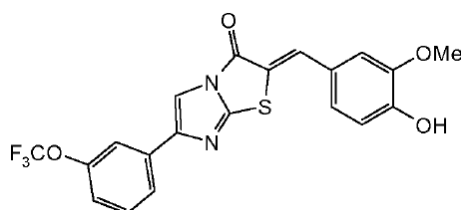
10 2-[1-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3-trifluorometoxi-fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona



15 En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 1) 5-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-imidazol-2-tiol en lugar de 5-(piridin-4-il)-1H-imidazol-2-tiol se convirtió usando 3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-benzaldehído en lugar de 4-hidroxi-3,5-dimetoxibenzaldehído en el compuesto del título (39 mg, 22%) que se obtuvo como un sólido amarillo. EM m/e: 453,1 [M+H]⁺

Ejemplo 36

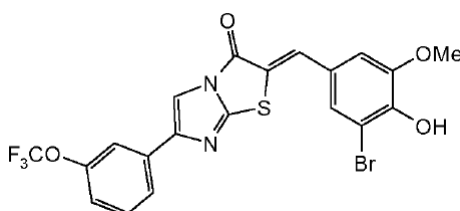
20 2-[1-(4-Hidroxi-3-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3-trifluorometoxi-fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona



25 En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 1) 5-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-imidazol-2-tiol en lugar de 5-(piridin-4-il)-1H-imidazol-2-tiol se convirtió usando 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído en lugar de 4-hidroxi-3,5-dimetoxibenzaldehído en el compuesto del título (35 mg, 21%) que se obtuvo como un sólido amarillo. EM m/e: 435,1 [M+H]⁺

Ejemplo 37

30 2-[1-(3-Bromo-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3-trifluorometoxi-fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona

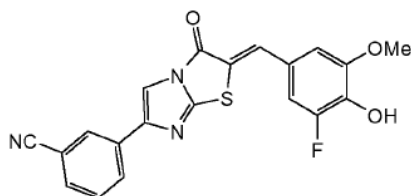


35 En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 1) 5-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-imidazol-2-tiol en lugar de

5-(piridin-4-il)-1H-imidazol-2-tiol se convirtió usando 3-bromo-4-hidroxi-5-metoxi-benzaldehído en lugar de 4-hidroxi-3,5-dimetoxibenzaldehído en el compuesto del título (62 mg, 31%) que se obtuvo como un sólido amarillo. EM m/e: 514,9 [M+H]⁺

5 Ejemplo 38

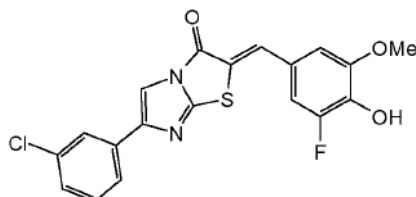
3-{2-[1-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-benzonitrilo



10 En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 1) 3-(2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il)benzonitrilo en lugar de 5-(piridin-4-il)-1H-imidazol-2-tiol se convirtió usando 3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-benzaldehído en lugar de 4-hidroxi-3,5-dimetoxibenzaldehído en el compuesto del título (62 mg, 32%) que se obtuvo como un sólido amarillo. EM m/e: 394,1 [M+H]⁺

15 Ejemplo 39

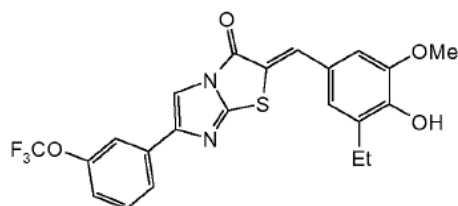
2-[1-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3-cloro-fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona



20 En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 1) 4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2(3H)-tione en lugar de 5-(piridin-4-il)-1H-imidazol-2-tiol se convirtió usando 3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-benzaldehído en lugar de 4-hidroxi-3,5-dimetoxibenzaldehído en el compuesto del título (58 mg, 30%) que se obtuvo como un sólido amarillo. EM m/e: 403,0 [M+H]⁺

25 Ejemplo 40

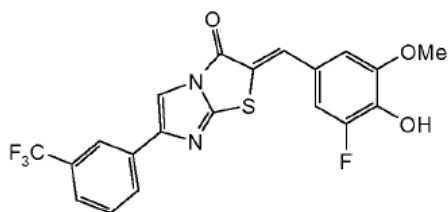
30 2-[1-(3-Etil-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3-trifluorometoxi-fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona



35 En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 1) 5-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-imidazol-2-tiol en lugar de 5-(piridin-4-il)-1H-imidazol-2-tiol se convirtió usando 3-etil-4-hidroxi-5-metoxi-benzaldehído en lugar de 4-hidroxi-3,5-dimetoxibenzaldehído en el compuesto del título (64 mg, 36%) que se obtuvo como un sólido amarillo. EM m/e: 463,1 [M+H]⁺

Ejemplo 41

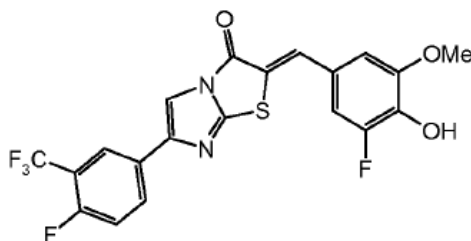
40 2-[1-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3-(trifluorometil)-fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona



5 En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 1) 4-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2(3H)-tione en lugar de 5-(piridin-4-il)-1H-imidazol-2-tiol se convirtió usando 3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-benzaldehído en lugar de 4-hidroxi-3,5-dimetoxibenzaldehído en el compuesto del título (56 mg, 31%) que se obtuvo como un sólido amarillo. EM m/e: 437,1 [M+H]⁺

Ejemplo 42

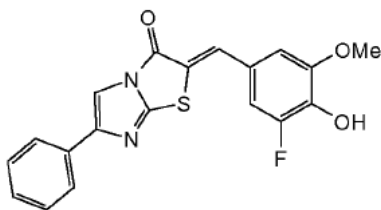
10 2-[1-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(4-fluoro-3-(trifluorometil)-fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona



15 En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 1) 4-(4-fluoro-3-(trifluorometil) fenil)-1H-imidazol 2(3H)-tione en lugar de 5-(piridin-4-il)-1H-imidazol-2-tiol se convirtió usando 3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-benzaldehído en lugar de 4-hidroxi-3,5-dimetoxibenzaldehído en el compuesto del título (45 mg, 19%) que se obtuvo como un sólido amarillo. EM m/e: 455,1 [M+H]⁺

Ejemplo 43

20 2-[1-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-fenil-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona

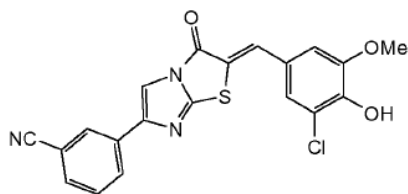


25 A una solución de acetofenona (19,7 mg, 19,1 μl, 164 μmol) en acetonitrilo (1 ml) se añadió [hidroxi(tosiloxi)yodo]benceno (64,3 mg, 164 μmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 3 h. La solución resultante se concentró a vacío y se añadió una suspensión de (Z)-2-amino-5-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxibencilideno)tiazol-4 (5H)-ona (44 mg, 164 μmol) en etanol (3 ml). La suspensión amarilla se agitó a 80 °C durante 3 h. Se diluyó con tetrahidrofurano (2 ml) y la solución resultante se agitó a 80 °C durante 18 h.

30 La mezcla de reacción se irradió además en el microondas a 140 °C durante 60 min. A temperatura ambiente se diluyó la solución con agua (10 ml), se centrifugó y la capa superior se eliminó con una pipeta. La purificación del residuo por cromatografía rápida (SiO₂ eluyente: heptano/diclorometano/metanol = 20:80:0 a 0:95:5) proporcionó el compuesto del título (4 mg, 8%) como un sólido amarillo. EM m/e: 369,07 [M+H]⁺

Ejemplo 44

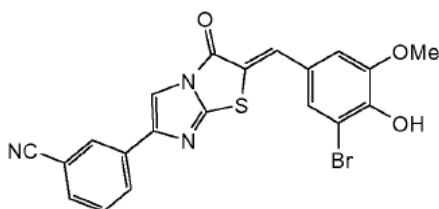
35 3-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-benzonitrilo



5 En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 1) 3-(2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il) benzonitrilo en lugar de 5-(piridin-4-il)-1H-imidazol-2-tiol se convirtió usando 3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-benzaldehído en lugar de 4-hidroxi-3,5-dimetoxibenzaldehído en el compuesto del título (34 mg, 17%) que se obtuvo como un sólido amarillo. EM m/e: 410,0 [M+H]⁺

Ejemplo 45

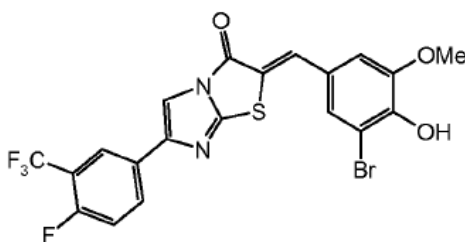
10 3-{2-[1-(3-Bromo-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-benzonitrilo



15 En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 1) 3-(2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il) benzonitrilo en lugar de 5-(piridin-4-il)-1H-imidazol-2-tiol se convirtió usando 3-bromo-4-hidroxi-5-metoxi-benzaldehído en lugar de 4-hidroxi-3,5-dimetoxibenzaldehído en el compuesto del título (80 mg, 35%) que se obtuvo como un sólido amarillo. EM m/e: 455,9 [M+H]⁺

Ejemplo 46

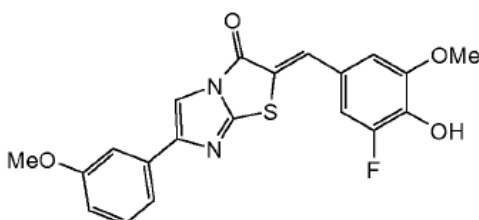
20 2-[1-(3-bromo-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(4-fluoro-3-(trifluorometil)-fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona



25 En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 1) 4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2(3H)-tionea en lugar de 5-(piridin-4-il)-1H-imidazol-2-tiol se convirtió usando 3-bromo-4-hidroxi-5-metoxi-benzaldehído en lugar de 4-hidroxi-3,5-dimetoxibenzaldehído en el compuesto del título (57 mg, 29%) que se obtuvo como un sólido amarillo. EM m/e: 516,9 [M+H]⁺

30 Ejemplo 47

2-[1-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3-metoxi-fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona



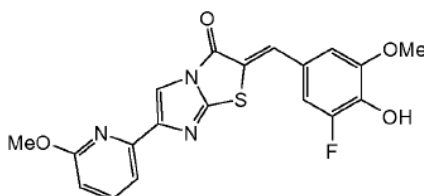
35

En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 43) 1-(3-metoxi-fenil)-etanona en lugar de acetofenona se convirtió en el compuesto del título (17 mg, 11%) que se obtuvo como un sólido amarillo. EM m/e: 399,1 [M+H]⁺

Ejemplo 48

5

2-[1-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(6-metoxi-piridin-2-il)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona

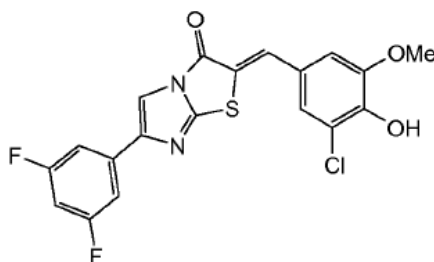


10 En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 43) 1-(6-metoxipiridin-2-il)-etanona en lugar de acetofenona se convirtió en el compuesto del título (5 mg, 3%) que se obtuvo como un sólido amarillo. EM m/e: 400,1 [M+H]⁺

Ejemplo 49

15

2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3,5-difluoro-fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona

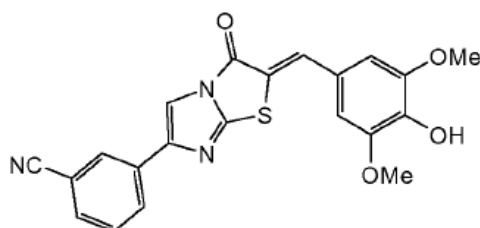


20 En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 43) 1-(3,5-difluorofenil) etanona en lugar de acetofenona se convirtió usando (Z)-2-amino-5-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibencilideno)tiazol-4(5H)-ona en lugar de (Z)-2-amino-5-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxibencilideno)tiazol-4(5H)-ona en el compuesto del título (24 mg, 16%) que se obtuvo como un sólido amarillo. EM m/e: 421,1 [M+H]⁺

Ejemplo 50

25

3-{2-[1-(4-Hidroxi-3,5-dimetoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-benzonitrilo



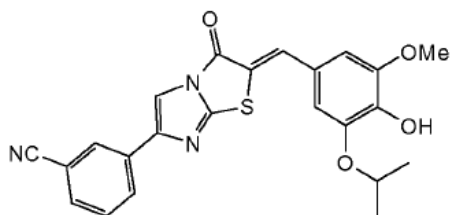
30

En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 1) 3-(2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il) benzonitrilo en lugar de 5-(piridin-4-il)-1H-imidazol-2-tiol se convirtió en el compuesto del título (53 mg, 26%) que se obtuvo como un sólido amarillo. EM m/e: 406,1 [M+H]⁺

Ejemplo 51

35

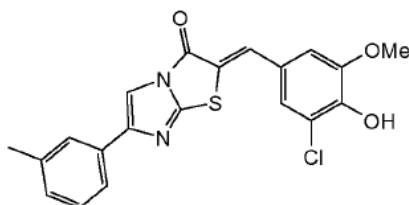
3-{2-[1-(4-Hidroxi-3-metoxi-5-isopropoxifenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-benzonitrilo



5 En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 1) 3-(2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il) benzonitrilo en lugar de 5-(piridin-4-il)-1H-imidazol-2-tiol se convirtió usando 4-hidroxi-3-metoxi-5-isopropoxi-benzaldehído en lugar de 4-hidroxi-3,5-dimetoxibenzaldehído en el compuesto del título (27 mg, 13%) que se obtuvo como un sólido amarillo. EM m/e: 434,1 [M+H]⁺

Ejemplo 52

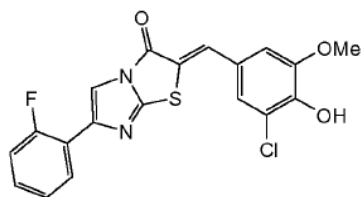
10 2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-m-tolil-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona



15 En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 43) 1-m-toliletanona en lugar de acetofenona se convirtió usando (Z)-2-amino-5-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibencilideno)tiazol-4(5H)-ona en lugar de (Z)-2-amino-5-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxibencilideno)tiazol-4(5H)-ona en el compuesto del título (16 mg, 11%) que se obtuvo como un sólido de color amarillo. EM m/e: 399,1 [M+H]⁺

Ejemplo 53

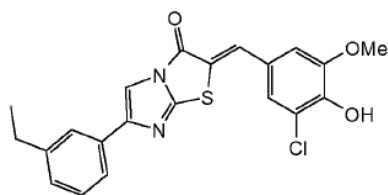
20 2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(2-fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona



25 En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 43) 1-(2-fluorofenil)etanona en lugar de acetofenona se convirtió usando (Z)-2-amino-5-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibencilideno)tiazol-4(5H)-ona en lugar de (Z)-2-amino-5-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxibencilideno)tiazol-4(5H)-ona en el compuesto del título (11 mg, 8 %) que se obtuvo como un sólido amarillo. EM m/e: 403,0 [M+H]⁺

Ejemplo 54

35 2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3-etil-fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona



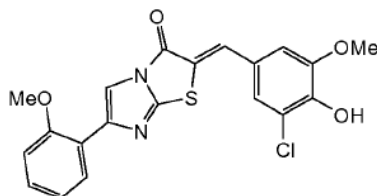
En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 43) 1-(3-etilfenil) etanona en lugar de acetofenona se convirtió usando (Z)-2-amino-5-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibencilideno)tiazol-4(5H)-ona en lugar de (Z)-2-amino-5-(3-

fluoro-4-hidroxi-5-metoxibencilideno)tiazol-4(5H)-ona en el compuesto del título (17 mg, 12 %) que se obtuvo como un sólido amarillo. EM m/e: 412,1 [M+H]⁺

Ejemplo 55

5

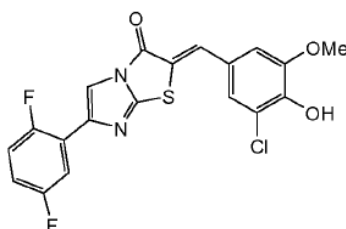
2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(2-metoxi-fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona



10 En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 43) 1-(2-metoxifenil) etanona en lugar de acetofenona se convirtió usando (Z)-2-amino-5-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibencilideno)tiazol-4(5H)-ona en lugar de (Z)-2-amino-5-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxibencilideno)tiazol-4(5H)-ona en el compuesto del título (3 mg, 2 %) que se obtuvo como un sólido amarillo. EM m/e: 415,1 [M+H]⁺

15 Ejemplo 56

2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(2,5-difluoro-fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona

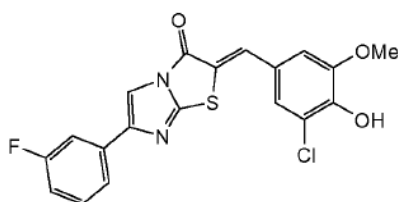


20 En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 43) 1-(2,5-difluorofenil)etanona en lugar de acetofenona se convirtió usando (Z)-2-amino-5-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibencilideno)tiazol-4(5H)-ona en lugar de (Z)-2-amino-5-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxibencilideno)tiazol-4(5H)-ona en el compuesto del título (5 mg, 4%) que se obtuvo como un sólido amarillo. EM m/e: 421,0 [M+H]⁺

25

Ejemplo 57

2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3-fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona



30

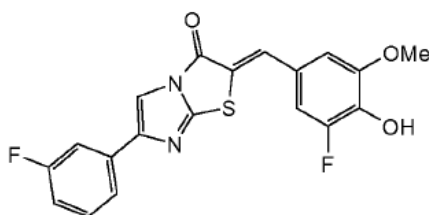
35 En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 1) 4-(3-fluorofenil)-1H-imidazol-2(3H)-tione en lugar de 5-(piridin-4-il)-1H-imidazol-2-tiol se convirtió usando 3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-benzaldehído en lugar de 4-hidroxi-3,5-dimetoxibenzaldehído en el compuesto del título (58 mg, 28%) que se obtuvo como un sólido amarillo. EM m/e: 403,1 [M+H]⁺

35

Ejemplo 58

2-[1-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3-fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona

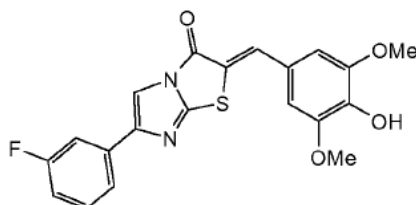
40



5 En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 1) 4-(3-fluorofenil)-1H-imidazol-2(3H)-tiona en lugar de 5-(piridin-4-il)-1H-imidazol-2-tiol se convirtió usando 3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-benzaldehído en lugar de 4-hidroxi-3,5-dimetoxibenzaldehído en el compuesto del título (54 mg, 27%) que se obtuvo como un sólido amarillo. EM m/e: 387,1 [M+H]⁺

Ejemplo 59

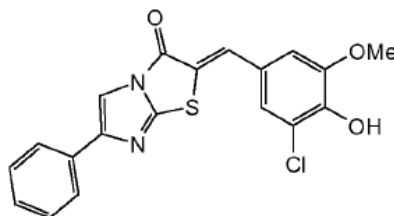
10 2-[1-(4-Hidroxi-3,5-dimetoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3-fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona



15 En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 1) 4-(3-fluorofenil)-1H-imidazol-2(3H)-tiona en lugar de 5-(piridin-4-il)-1H-imidazol-2-tiol se convirtió en el compuesto del título (26 mg, 13%) que se obtuvo como un sólido amarillo. EM m/e: 380,1 [M+H]⁺

Ejemplo 60

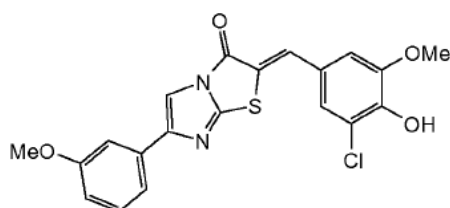
20 2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-fenil-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona



25 En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 43) acetofenona se convirtió usando (Z)-2-amino-5-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibencilideno)tiazol-4(5H)-ona en lugar de (Z)-2-amino-5-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxibencilideno)tiazol-4(5H)-ona en el compuesto del título (17 mg, 13%) que se obtuvo como un sólido amarillo. EM m/e: 385,0 [M+H]⁺

Ejemplo 61

30 2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3-metoxi-fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona



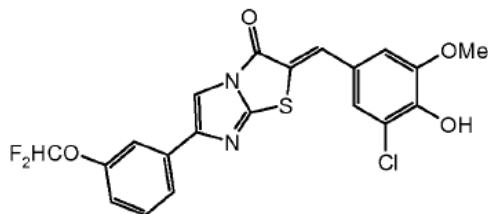
35 En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 43) 1-(3-metoxifenil) etanona en lugar de acetofenona se convirtió usando (Z)-2-amino-5-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibencilideno)tiazol-4(5H)-ona en lugar de (Z)-2-amino-5-(3-

fluoro-4-hidroxi-5-metoxibencilideno)tiazol-4(5H)-ona en el compuesto del título (20 mg, 14 %) que se obtuvo como un sólido amarillo. EM m/e: 415,1 [M+H]⁺

Ejemplo 62

5

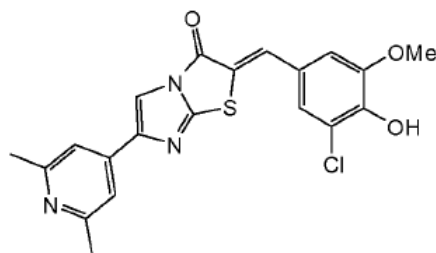
2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3-(difluorometoxi)-fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona



10 En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 43) 1-(3-(difluoro)metoxifenil)etanona en lugar de acetofenona se convirtió usando (Z)-2-amino-5-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibenziliden)tiazol-4(5H)-ona en lugar de (Z)-2-amino-5-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxibencilideno)tiazol-4(5H)-ona en el compuesto del título (32 mg, 20%) que se obtuvo como un sólido amarillo. EM m/e: 451,0 [M+H]⁺

15 Ejemplo 63

2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona

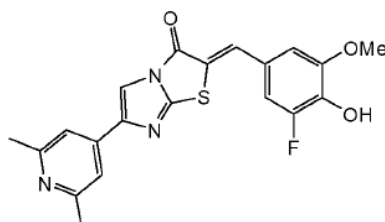


20 En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 9) 4-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2(3H)-tione en lugar de 4-o-tolil-1H-imidazol-2(3H)-tione se convirtió usando 3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibenzaldehído en lugar de 3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-benzaldehído en el compuesto del título (172 mg, 57%) que se obtuvo como un sólido marrón. EM m/e: 414,1 [M+H]⁺

25

Ejemplo 64

2-[1-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona



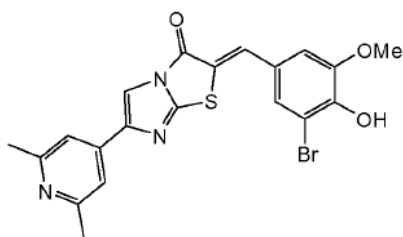
30

En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 9) 4-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2(3H)-tione en lugar de 4-o-tolil-1H-imidazol-2(3H)-tione se convirtió en el compuesto del título (69 mg, 24%) que se obtuvo como un sólido marrón. EM m/e: 398,1 [M+H]⁺

35

Ejemplo 65

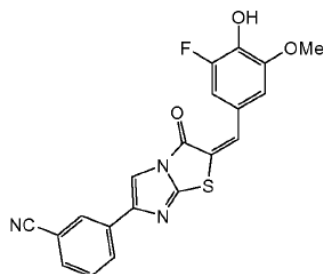
2-[1-(3-Bromo-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona



5 En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 9) 4-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2(3H)-tiona en lugar de 4-o-tolil-1H-imidazol-2(3H)-tiona se convirtió usando 3-bromo-4-hidroxi-5-metoxibenzaldehído en el compuesto del título (217 mg, 65%) que se obtuvo como un sólido marrón . EM m/e: 459,1 [M+H]⁺

Ejemplo 66

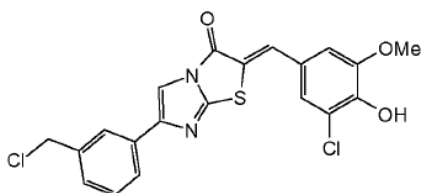
10 (Z)-3-(2-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxibenziliden)-3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-5-il)benzonitrilo



15 Una suspensión de (Z)-3-(2-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxibenziliden)-3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-5-il) benzonitrilo (40 mg, 102 μmol) en metanol (30 ml) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y después durante 24 horas a 50 °C. La suspensión se concentró a vacío y se secó. El sólido rojo resultante se suspendió en acetonitrilo (30 ml) a 50 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente se filtró sobre un filtro de Satorius. La concentración al vacío proporcionó el compuesto del título (33 mg, 83%) como un sólido rojo. EM m/e: 394,1 [M+H]⁺

20 Ejemplo 67

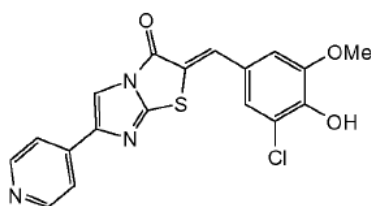
2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3-(clorometil)fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona



25 En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 43) 1-(3-(clorometil)fenil)etanona en lugar de acetofenona se convirtió usando (Z)-2-amino-5-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibenziliden)tiazol-4(5H)-ona en lugar de (Z)-2-amino-5-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxibenzilideno)tiazol-4(5H)-ona en el compuesto del título (26 mg, 17%) que se obtuvo como un sólido amarillo. EM m/e: 433,2 [M+H]⁺

30 Ejemplo 68

2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(piridin-4-il)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona



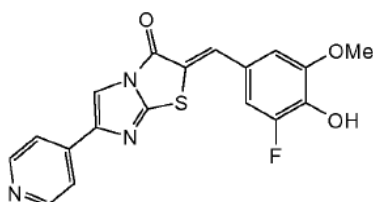
35

En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 9) 4-(piridin-4-il)-1H-imidazol-2(3H)-tiona en lugar de 4-otolil-1H-imidazol-2(3H)-tiona se convirtió usando 3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-benzaldehído en lugar de 3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-benzaldehído en el compuesto del título (74 mg, 23%) que se obtuvo como un sólido marrón. EM m/e: 486,1 [M+H]⁺

5

Ejemplo 69

2-[1-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(piridin-4-il)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona



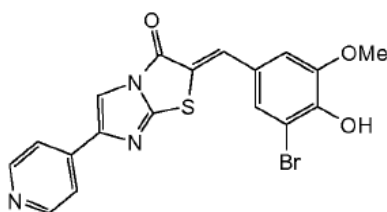
10

En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 9) 4-(piridin-4-il)-1H-imidazol-2(3H)-tiona en lugar de 4-otolil-1H-imidazol-2(3H)-tiona se convirtió en el compuesto del título (74 mg, 24%) que se obtuvo como un sólido marrón. EM m/e: 370,1 [M+H]⁺

15

Ejemplo 70

2-[1-(3-Bromo-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(piridin-4-il)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona



20

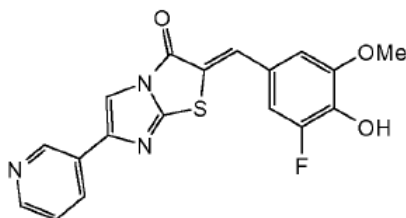
En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 9) 4-(piridin-4-il)-1H-imidazol-2(3H)-tiona en lugar de 4-otolil-1H-imidazol-2(3H)-tiona se convirtió usando 3-bromo-4-hidroxi-5-metoxi-benzaldehído en lugar de 3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-benzaldehído en el compuesto del título (95 mg, 26%) que se obtuvo como un sólido marrón. EM m/e: 431,1 [M+H]⁺

25

Ejemplo 71

2-[1-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(piridin-3-il)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona

30



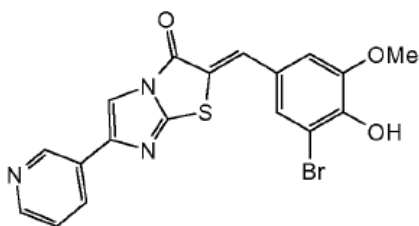
35

En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 9) 4-(piridin-3-il)-1H-imidazol-2(3H)-tiona en lugar de 4-otolil-1H-imidazol-2(3H)-tiona se convirtió en el compuesto del título (101 mg, 32%) que se obtuvo como un sólido marrón. EM m/e: 370,1 [M+H]⁺

Ejemplo 72

2-[1-(3-Bromo-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(piridin-3-il)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona

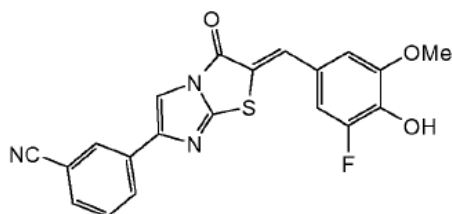
40



5 En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 9) 4-(piridin-3-il)-1H-imidazol-2(3H)-tiona en lugar de 4-otolil-1H-imidazol-2(3H)-tiona se convirtió usando 3-bromo-4-hidroxi-5-metoxi-benzaldehído en lugar de 3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-benzaldehído en el compuesto del título (149 mg, 41%) que se obtuvo como un sólido marrón. EM m/e: 431,1 [M+H]⁺

Ejemplo 73

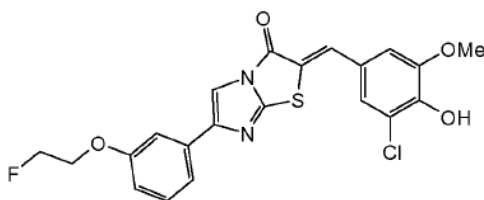
10 3-{2-[1-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-benzonitrilo



15 En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 1) 3-(2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il)benzonitrilo en lugar de 5-(piridin-4-il)-1H-imidazol-2-tiol se convirtió usando 3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-benzaldehído en lugar de 4-hidroxi-3,5-dimetoxibenzaldehído en el compuesto del título (126 mg, 17%) que se obtuvo como un sólido marrón. EM m/e: 378,9 [M+H]⁺

Ejemplo 74

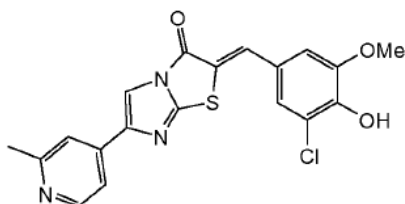
20 2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3-(2-fluoroetoxi)fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona



25 En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 43) 1-(3-(2-fluoroetoxi)fenil)etanona en lugar de acetofenona se convirtió usando (Z)-2-amino-5-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibencilideno)tiazol-4(5H)-ona en lugar de (Z)-2-amino-5-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxibencilideno)tiazol-4(5H)-ona en el compuesto del título (4 mg, 3%) que se obtuvo como un sólido amarillo. EM m/e: 447,1 [M+H]⁺

Ejemplo 75

30 2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(2-metilpiridin-4-il)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona

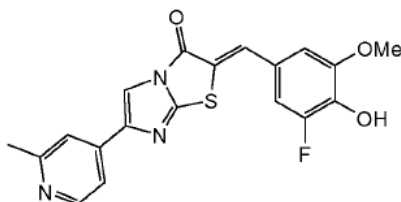


35 En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 9) 4-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2(3H)-tiona en lugar

de 4-o-tolil-1H-imidazol-2(3H)-tiona se convirtió usando 3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibenzaldehído en lugar de 3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-benzaldehído en el compuesto del título (38 mg, 12%) que se obtuvo como un sólido marrón. EM m/e: 400,1 [M+H]⁺

5 Ejemplo 76

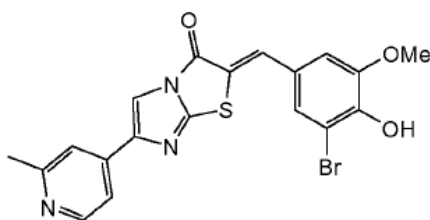
2-[1-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(2-metilpiridin-4-il)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona



10 En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 9) 4-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2(3H)-tiona en lugar de 4-o-tolil-1H-imidazol-2(3H)-tiona se convirtió en el compuesto del título (60 mg, 20%) que se obtuvo como un sólido marrón. EM m/e: 384,1 [M+H]⁺

15 Ejemplo 77

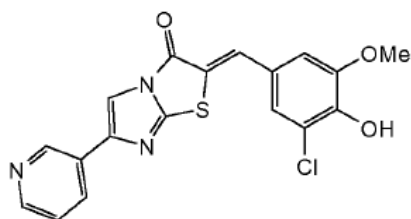
2-[1-(3-Bromo-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(2-metilpiridin-4-il)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona



20 En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 9) 4-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2(3H)-tiona en lugar de 4-o-tolil-1H-imidazol-2(3H)-tiona se convirtió usando 3-bromo-4-hidroxi-5-metoxibenzaldehído en lugar de 3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-benzaldehído en el compuesto del título (111 mg, 32%) que se obtuvo como un sólido marrón. EM m/e: 445,1 [M+H]⁺

25 Ejemplo 78

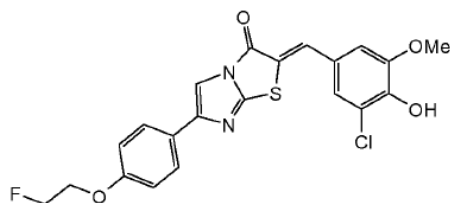
2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(piridin-3-il)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona



30 En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 9) 4-(piridin-3-il)-1H-imidazol-2(3H)-tiona en lugar de 4-o-tolil-1H-imidazol-2(3H)-tiona se convirtió usando 3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-benzaldehído en lugar de 3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-benzaldehído en el compuesto del título (115 mg, 35%) que se obtuvo como un sólido marrón. EM m/e: 386,1 [M+H]⁺

35 Ejemplo 79

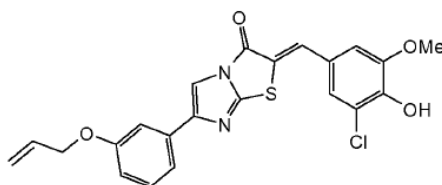
40 2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(4-(2-fluoroetoxi)fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona



5 En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 43) 1-(4-(2-fluoroetoxi) fenil) etanona en lugar de acetofenona se convirtió usando (Z)-2-amino-5-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibencilideno)tiazol-4(5H)-ona en lugar de (Z)-2-amino-5-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxibencilideno)tiazol-4(5H)-ona en el compuesto del título (20 mg, 13%) que se obtuvo como un sólido amarillo. EM m/e: 447,1 [M+H]⁺

Ejemplo 80

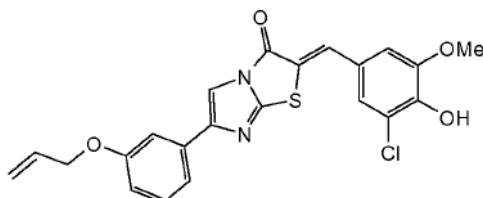
10 2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3-(aliloxi)fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona



15 En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 43) 1-(3-(aliloxi)fenil)etanona en lugar de acetofenona se convirtió usando (Z)-2-amino-5-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibencilideno)tiazol-4(5H)-ona en lugar de (Z)-2-amino-5-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxibencilideno)tiazol-4(5H)-ona en el compuesto del título (42 mg, 16%) que se obtuvo como un sólido amarillo. EM m/e: 441,1 [M+H]⁺

Ejemplo 81

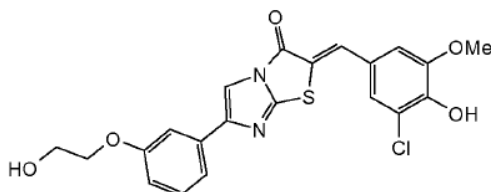
20 2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3-propoxifenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona



25 En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 43) 1-(3-propoxifenil) etanona en lugar de acetofenona se convirtió usando (Z)-2-amino-5-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibencilideno)tiazol-4(5H)-ona en lugar de (Z)-2-amino-5-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxibencilideno)tiazol-4(5H)-ona en el compuesto del título (13 mg, 8 %) que se obtuvo como un sólido marrón. EM m/e: 415,1 [M+H]⁺

Ejemplo 82

30 2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(2-(hidroxietoxi)fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona

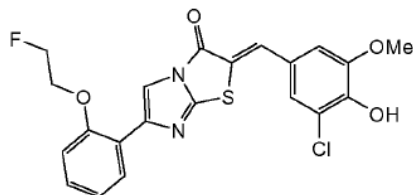


35 En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 43) 1-(3-(2-hidroxietoxi)fenil)etanona en lugar de acetofenona se convirtió usando (Z)-2-amino-5-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibencilideno)tiazol-4(5H)-ona en lugar de (Z)-2-amino-5-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxibencilideno)tiazol-4(5H)-ona en el compuesto del título (23 mg, 9%) que se

obtuvo como un sólido amarillo. EM m/e: 445,2 [M+H]⁺

Ejemplo 83

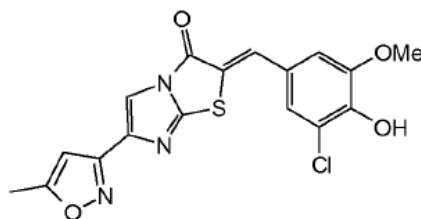
5 2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(2-(2-fluoroetoxi)fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona



10 En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 43) 1-(2-(2-fluoroetoxi) fenil) etanona en lugar de acetofenona se convirtió usando (Z)-2-amino-5-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibencilideno)tiazol-4(5H)-ona en lugar de (Z)-2-amino-5-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxibencilideno)tiazol-4(5H)-ona en el compuesto del título (70 mg, 27%) que se obtuvo como un sólido amarillo. EM m/e: 445,1 [M+H]⁺

Ejemplo 84

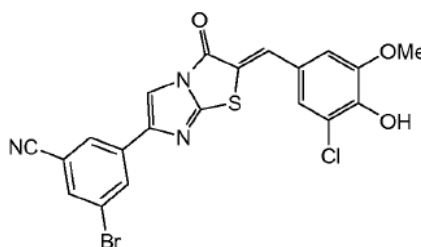
15 2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(5-metil-isoxazol-3-il)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona



20 En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 1) 4-(5-metilisoxazol-3-il)-1H-imidazol-2(3H)-tiona en lugar de 5-(piridin-4-il)-1H-imidazol-2-tiol se convirtió usando 3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-benzaldehído en lugar de 4-hidroxi-3,5-dimetoxibenzaldehído en el compuesto del título (207 mg, 64%) que se obtuvo como un sólido amarillo. EM m/e: 390,1 [M+H]⁺

Ejemplo 85

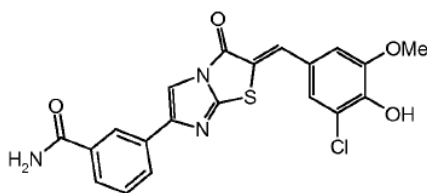
25 3-Bromo-5-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-benzonitrilo



30 A una mezcla de (Z)-2-amino-5-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibencilideno)tiazol-4(5H)-ona (200 mg, 702 μmol) y 3-bromo-5-(2-bromoacetil)benzonitrilo (213 mg, 702 μmol) se añadió 2-propanol (4 ml). La mezcla de reacción se irradió en el microondas a 160 °C durante 30 min. La suspensión amarilla resultante se diluyó con agua (2 ml) y se separó por filtración. El sólido se lavó dos veces con una solución acuosa de hidrógeno carbonato de sodio (1 M, 2 ml), dos veces con una solución acuosa de ácido cítrico (5%, 2 ml) y dos veces con agua (3 ml), produciendo el compuesto del título (218 mg, 64%) como un sólido amarillo. EM m/e: 490,0 [M+H]⁺

Ejemplo 86

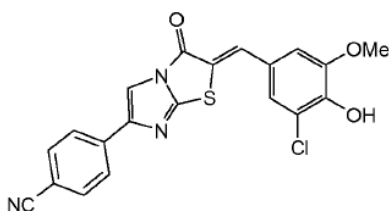
40 3-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-benzamida



5 En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 1) 3-(2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il)benzamida en lugar de 5-(piridin-4-il)-1H-imidazol-2-tiol se convirtió usando 3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-benzaldehído en lugar de 4-hidroxi-3,5-dimetoxibenzaldehído en el compuesto del título (102 mg, 29%) que se obtuvo como un sólido amarillo. EM m/e: 428,1 [M+H]⁺

Ejemplo 87

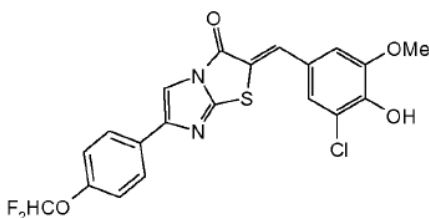
10 4-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-benzonitrilo



15 En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 85) (Z)-2-amino-5-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibencilideno)tiazol-4(5H)-ona se convirtió usando 4-(2-bromoacetil) benzonitrilo en lugar de que se obtuvo como un sólido amarillo 3-bromo-5-(2-bromoacetil)benzonitrilo en el compuesto del título (81 mg, 56%). EM m/e: 410,2 [M+H]⁺

Ejemplo 88

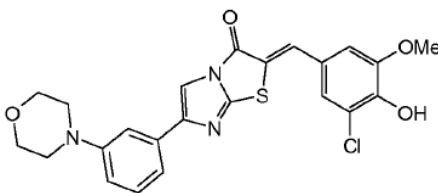
20 2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(4-(difluorometoxi)fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona



25 En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 85) (Z)-2-amino-5-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibencilideno)tiazol-4(5H)-ona se convirtió usando 2-bromo-1-(4-(difluorometoxi)fenil)etanona en lugar de 3-bromo-5-(2-bromoacetil)benzonitrilo en el compuesto del título (81 mg, 56%) que se obtuvo como un sólido amarillo. EM m/e: 410,2 [M+H]⁺

30 Ejemplo 89

2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3-morfolinofenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona

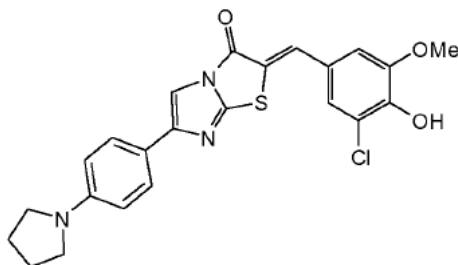


35 En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 85) (Z)-2-amino-5-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibencilideno)tiazol-4(5H)-ona se convirtió usando 2-bromo-1-(3-morfolinofenil)etanona en lugar de 3-bromo-5-(2-bromoacetil)benzonitrilo en el compuesto del título (95 mg, 47%) que se obtuvo como un sólido amarillo. EM m/e:

470,1 [M+H]⁺

Ejemplo 90

5 2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(4-(pirrolidin-1-il)fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona

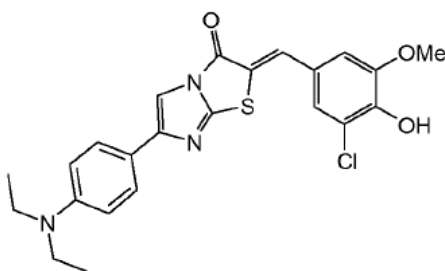


10 En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 85) (Z)-2-amino-5-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibencilideno)tiazol-4(5H)-ona se convirtió usando 2-bromo-1-(4-(pirrolidin-1-il)fenil)etanona en lugar de 3-bromo-5-(2-bromoacetil)benzonitrilo en el compuesto del título (56 mg, 29%) que se obtuvo como un sólido marrón. EM m/e: 454,2 [M+H]⁺

Ejemplo 91

15

2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(4-(dietilamino)fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona

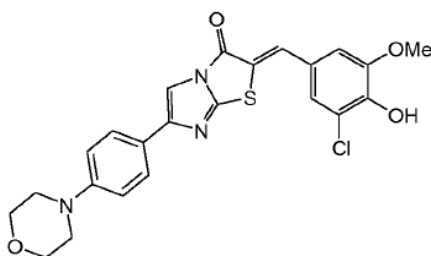


20 En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 85) (Z)-2-amino-5-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibencilideno)tiazol-4(5H)-ona se convirtió usando 2-bromo-1-(4-(dietilamino)fenil)etanona en lugar de 3-bromo-5-(2-bromoacetil)benzonitrilo en el compuesto del título (89 mg, 54%) que se obtuvo como un sólido marrón. EM m/e: 456,2 [M+H]⁺

Ejemplo 92

25

2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(4-morfolinofenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona



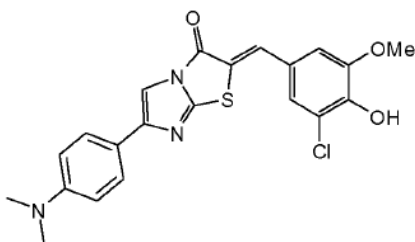
30

En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 85) (Z)-2-amino-5-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibencilideno)tiazol-4(5H)-ona se convirtió usando 2-bromo-1-(4-morfolinofenil)etanona en lugar de 3-bromo-5-(2-bromoacetil)benzonitrilo en el compuesto del título (18 mg, 8%) que se obtuvo como un sólido marrón. EM m/e: 470,1 [M+H]⁺

35

Ejemplo 93

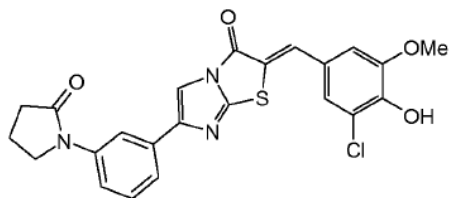
2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(4-(dimetilamino)fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona



5 En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 85) (Z)-2-amino-5-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibencilideno)tiazol-4(5H)-ona se convirtió usando 2-bromo-1-(4-(dimetilamino)fenil)etanona en lugar de 3-bromo-5-(2-bromoacetil)benzonitrilo en el compuesto del título (37 mg, 17%) que se obtuvo como un sólido marrón. EM m/e: 428,2 [M+H]⁺

10 Ejemplo 94

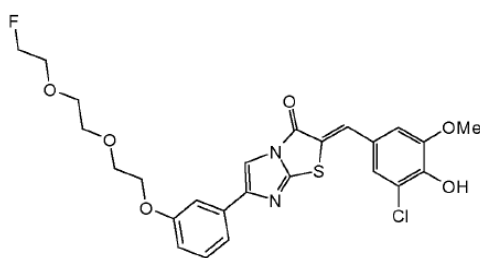
2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-fenil]-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona



15 En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 85) (Z)-2-amino-5-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibencilideno)tiazol-4(5H)-ona se convirtió usando 1-(3-(2-bromoacetil)fenil)pirrolidin-2-ona en lugar de 3-bromo-5-(2-bromoacetil)benzonitrilo en el compuesto del título (99 mg, 54%) que se obtuvo como un sólido naranja. EM m/e: 468,2 [M+H]⁺

20 Ejemplo 95

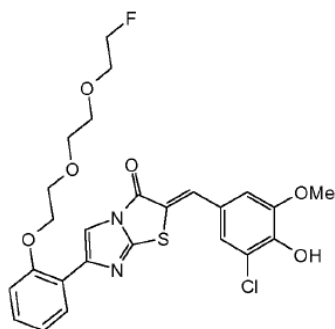
2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]6-(3-{2-[2-(2-fluoroetoxi)-etoxi]etoxi}-fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona



25 En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 85) (Z)-2-amino-5-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibencilideno)tiazol-4(5H)-ona se convirtió usando 2-bromo-1-(3-(2-(2-(2-fluoroetoxi)etoxi)etoxi)fenil)etanona en lugar de 3-bromo-5-(2-bromoacetil)benzonitrilo en el compuesto del título (24 mg, 31%) que se obtuvo como un sólido de color amarillo. EM m/e: 535,1 [M+H]⁺

30 Ejemplo 96

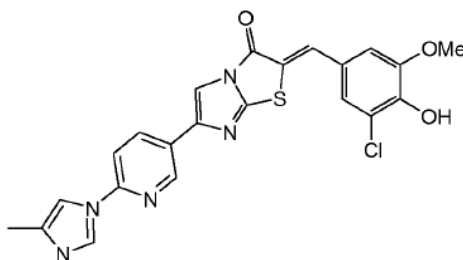
35 2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(2-{2-[2-(2-fluoroetoxi)-etoxi]etoxi}-fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona



5 En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 85) (Z)-2-amino-5-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibencilideno)tiazol-4(5H)-ona se convirtió usando 2-bromo-1-(2-(2-(2-(2-fluoroetoxi)etoxi)etoxi)fenil)etanona en lugar de 3-bromo-5-(2-bromoacetil)benzonitrilo en el compuesto del título (34 mg, 20%) que se obtuvo como un sólido de color amarillo. EM m/e: 470,1 [M+H]⁺

Ejemplo 97

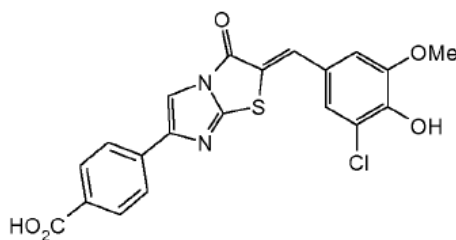
10 2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-[6-(4-metil-3H-imidazol-1-il)-piridin-3-il]-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona



15 En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 85) (Z)-2-amino-5-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibencilideno)tiazol-4(5H)-ona se convirtió usando 2-bromo-1-(6-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-il)etanona en lugar de 3-bromo-5-(2-bromoacetil)benzonitrilo en el compuesto del título (94 mg, 69%), que se obtuvo como un sólido de color amarillo. EM m/e: 466,2 [M+H]⁺

20 Ejemplo 98

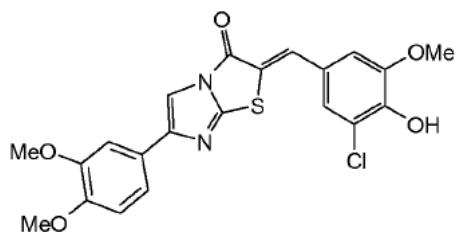
Ácido 4-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-benzoico



25 En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 85) (Z)-2-amino-5-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibencilideno)tiazol-4(5H)-ona se convirtió usando ácido 4-(2-bromoacetil)benzoico en lugar de 3-bromo-5-(2-bromoacetil)benzonitrilo en el compuesto del título (49 mg, 35%) que se obtuvo como un sólido amarillo. EM m/e: 427,1 [M+H]⁺

30 Ejemplo 99

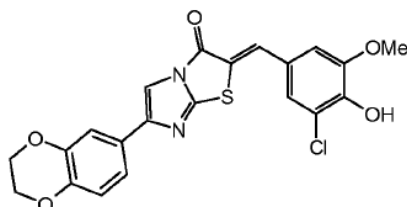
2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3,4-dimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona



En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 85) (Z)-2-amino-5-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibencilideno)tiazol-4(5H)-ona se convirtió usando 2-bromo-1-(3,4-dimetoxifenil)etanona en lugar de 3-bromo-5-(2-bromoacetil)benzonitrilo en el compuesto del título (43 mg, 21%) que se obtuvo como un sólido amarillo. EM m/e: 443,2 [M+H]⁺

Ejemplo 100

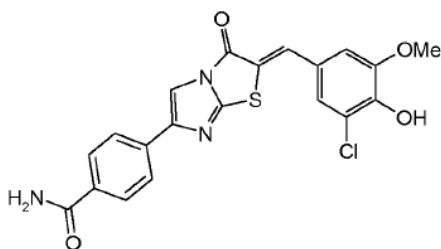
2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona



En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 85) (Z)-2-amino-5-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibencilideno)tiazol-4(5H)-ona se convirtió usando 2-bromo-1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etanona en lugar de 3-bromo-5-(2-bromoacetil)benzonitrilo en el compuesto del título (40 mg, 25%) que se obtuvo como un sólido de color amarillo. EM m/e: 443,2 [M+H]⁺

Ejemplo 101

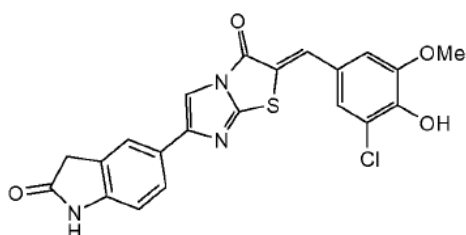
4-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-benzamida



En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 85) (Z)-2-amino-5-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibencilideno)tiazol-4(5H)-ona se convirtió usando 4-(2-bromoacetil)benzamida en lugar de 3-bromo-5-(2-bromoacetil)benzonitrilo en el compuesto del título (140 mg, 79%) que se obtuvo como un sólido amarillo. EM m/e: 426,1 [M+H]⁺

Ejemplo 102

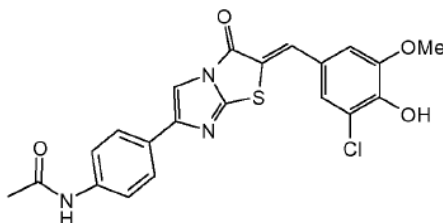
5-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-1,3-dihidro-indol-2-ona



En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 85) (Z)-2-amino-5-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibencilideno)tiazol-4(5H)-ona se convirtió usando 5-(2-bromoacetil)indolin-2-ona en lugar de 3-bromo-5-(2-bromoacetil)benzonitrilo en el compuesto del título (96 mg, 67%) que se obtuvo como un sólido naranja. EM m/e: 440,2 [M+H]⁺

Ejemplo 103

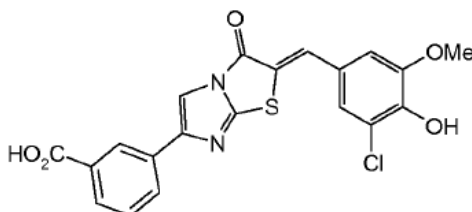
N-(4-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-fenil)-acetamida



En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 85) (Z)-2-amino-5-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibencilideno)tiazol-4(5H)-ona se convirtió usando N-(4-(2-bromoacetil)fenil)acetamida en lugar de 3-bromo-5-(2-bromoacetil)benzonitrilo en el compuesto del título (64 mg, 44%) que se obtuvo como un sólido naranja. EM m/e: 442,2 [M+H]⁺

Ejemplo 104

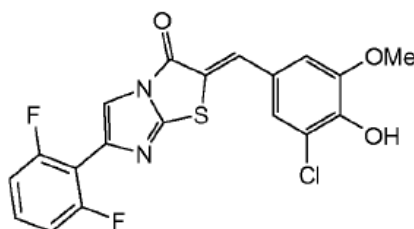
3-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-benzoico



En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 85) (Z)-2-amino-5-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibencilideno)tiazol-4(5H)-ona se convirtió usando ácido 3-(2-bromoacetil)benzoico en lugar de 3-bromo-5-(2-bromoacetil)benzonitrilo en el compuesto del título (952 mg, 65%) que se obtuvo como un sólido amarillo. EM m/e: 429,1 [M+H]⁺

Ejemplo 105

2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(2,6-difluoro-fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona

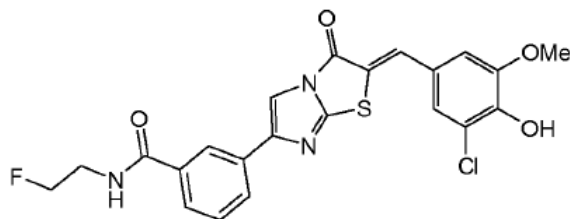


En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 85) (Z)-2-amino-5-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibencilideno)tiazol-4(5H)-ona se convirtió usando 2-bromo-1-(2,6-difluorofenil)etanona en lugar de 3-bromo-5-(2-bromoacetil)benzonitrilo en el compuesto del título (38 mg, 25%) que se obtuvo como un sólido amarillo. EM m/e: 421,0 [M+H]⁺

Ejemplo 106

3-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-N-(2-fluoro-etil)-

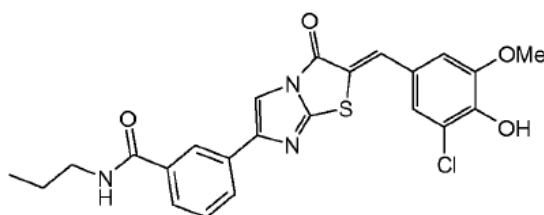
benzamida



5 A una solución de ácido (Z)-3-(2-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibenciliden)-3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-5-il)benzoico (96 mg, 224 μ mol) en N-metil-2-pirrolidiona (1 ml) se añadió bajo una atmósfera de nitrógeno tetrafluoroborato de 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (79,1 mg, 246 μ mol) y clorhidrato de 2-fluoroetilamina (22,3 mg, 224 μ mol). Después de la adición de N,N-diisopropiletilamina (63,7 mg, 86,0 μ l, 492 μ mol) el color cambió de amarillo a rojo. La solución se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de
10 reacción se diluyó con diclorometano (15 ml) y se lavó con agua (15 ml) y una solución acuosa de ácido cítrico (5%, 15 ml). Las capas acuosas se extrajeron tres veces con diclorometano (15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio. La purificación por cromatografía (SiO₂, eluyente: diclorometano: acetato de etilo = 100:0 a 70:30) proporcionó el compuesto del título (28 mg, 26%) como un sólido amarillo. EM m/e: 474,1 [M+H]⁺

Ejemplo 107

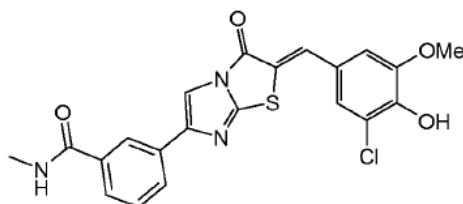
3-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-N-propil-benzamida



20 En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 105) ácido (Z)-3-(2-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibencilideno)-3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-5-il)benzoico se convirtió usando propan-1-amina en lugar de clorhidrato de 2-fluoroetilamina en el compuesto del título (35 mg, 27%) que se obtuvo como un sólido amarillo. EM m/e: 470,2 [M+H]⁺

Ejemplo 108

3-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-N-metil-benzamida

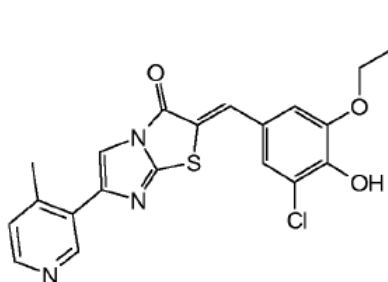


30 En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 105) ácido (Z)-3-(2-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibencilideno)-3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-5-il)benzoico se convirtió usando clorhidrato de metilamina en lugar de clorhidrato de 2-fluoroetilamina en el compuesto del título (30 mg, 18%) que se obtuvo como un sólido
35 amarillo. EM m/e: 442,1 [M+H]⁺

Ejemplo 109

2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-propoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(4-metil-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona

40

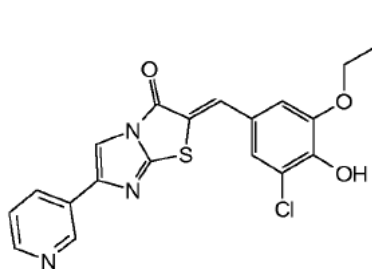


5 En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 85) (Z)-2-amino-5-(3-cloro-4-hidroxi-5-propoxibenziliden)tiazol-4(5H)-ona en lugar de (Z)-2-amino-5-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibencilideno)tiazol-4(5H)-ona se convirtió usando 2-promo-1-(4-metilpiridin-3-il)etanona en lugar de bromhidrato de 3 bromo-5-(2-bromoacetil)benzonitrilo en el compuesto del título (17 mg, 9%) que se obtuvo como un sólido amarillo. EM m/e: 428,1 [M+H]⁺

Ejemplo 110

10

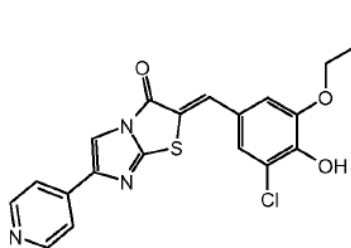
2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-propoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-piridin-3-il-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona



15 En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 85) (Z)-2-amino-5-(3-cloro-4-hidroxi-5-propoxibenziliden)tiazol-4(5H)-ona en lugar de (Z)-2-amino-5-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibencilideno)tiazol-4(5H)-ona se convirtió usando bromhidrato de 2-bromo-1-(piridin-3-il)etanona en lugar de 3-bromo-5-(2-bromoacetil)benzonitrilo en el compuesto del título (35 mg, 19%) que se obtuvo como un sólido amarillo. EM m/e: 414,2 [M+H]⁺

20 Ejemplo 111

2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-propoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-piridin-4-il-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona

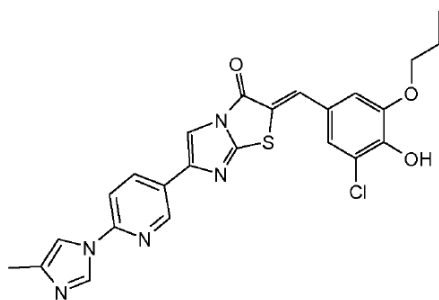


25 En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 85) (Z)-2-amino-5-(3-cloro-4-hidroxi-5-propoxibenziliden)tiazol-4(5H)-ona en lugar de (Z)-2-amino-5-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibencilideno)tiazol-4(5H)-ona se convirtió usando bromhidrato de 2-bromo-1-(piridin-4-il) etanona en lugar de 3-bromo-5-(2-bromoacetil) benzonitrilo en el compuesto del título (15 mg, 9%) que se obtuvo como un sólido amarillo. EM m/e: 414,1 [M+H]⁺

30

Ejemplo 112

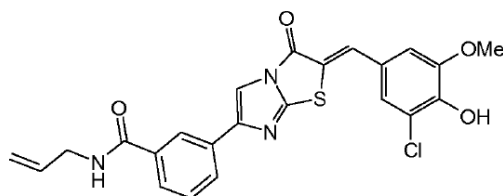
2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-propoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-[6-(4-metil-imidazol-1-il) piridin-3-il]-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona



5 En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 85) (Z)-2-amino-5-(3-cloro-4-hidroxi-5-propoxibenziliden)thiazol-4(5H)-ona en lugar de (Z)-2-amino-5-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibenzilideno)thiazol-4(5H)-ona se convirtió usando acetato de 2-bromo-1-(6-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-il)etanona en lugar de 3-bromo-5-(2-bromoacetil)benzonitrilo en el compuesto del título (39 mg, 23%) que se obtuvo como un sólido amarillo. EM m/e: 494,3 [M+H]⁺

10 Ejemplo 113

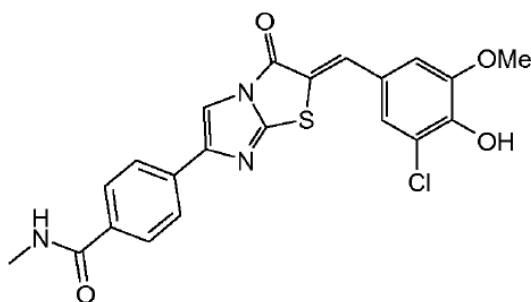
N-Alil-3-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-benzamida



15 En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 105) ácido (Z)-3-(2-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibenzilideno)-3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-5-il)benzoico se convirtió usando prop-2-en-1-amina en lugar de clorhidrato de 2-fluoroetilamina en el compuesto del título (49 mg, 42%) que se obtuvo como un sólido amarillo. EM m/e: 468,2 [M+H]⁺

20 Ejemplo 114

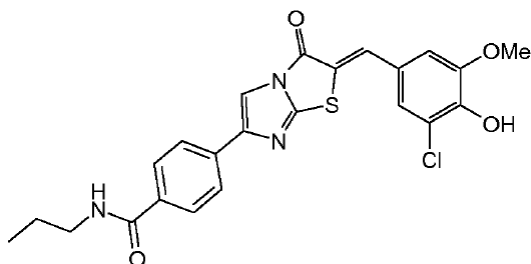
4-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-N-metil-benzamida



25 En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 105) ácido (Z)-4-(2-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibenzilideno)-3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-5-il)benzoico en lugar de ácido (Z)-3-(2-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibenzilideno)-3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-5-il)benzoico se convirtió usando clorhidrato de metilamina
30 amarillo. EM m/e: 442,1 [M+H]⁺

Ejemplo 115

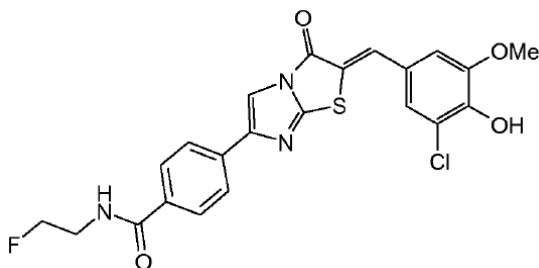
35 4-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-N-propil-benzamida



5 En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 105) ácido (Z)-4-(2-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibencilideno)-3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-5-il)benzoico en lugar de ácido (Z)-3-(2-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibencilideno)-3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-5-il)benzoico se convirtió usando propan-1-amina en lugar de clorhidrato de 2-fluoroetilamina en el compuesto del título (46 mg, 28%) que se obtuvo como un sólido amarillo. EM m/e: 470,2 [M+H]⁺

10 Ejemplo 116

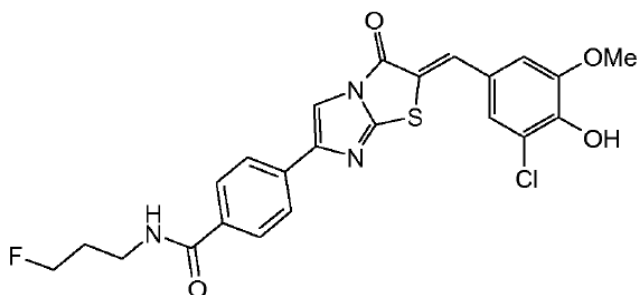
4-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il]-N-(2-fluoro-etil)-benzamida



15 En analogía con el procedimiento experimental del Ejemplo 105) ácido (Z)-4-(2-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibencilideno)-3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-5-il)benzoico en lugar de ácido (Z)-3-(2-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibencilideno)-3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-5-il)benzoico se convirtió en el compuesto del título (80 mg, 48%) que se obtuvo como un sólido amarillo. EM m/e: 474,2 [M+H]⁺

20 Ejemplo 117

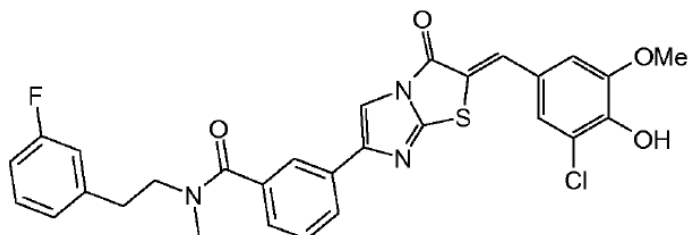
4-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il]-N-(3-fluoro-propil)-benzamida



25 En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 105) ácido (Z)-4-(2-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibencilideno)-3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-5-il)benzoico en lugar de ácido (Z)-3-(2-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibencilideno)-3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-5-il)benzoico se convirtió usando clorhidrato de 3-fluoropropan-1-amina en lugar de clorhidrato de 2-fluoroetilamina en el compuesto del título (55 mg, 42%) que se obtuvo como un sólido amarillo. EM m/e: 488,2 [M+H]⁺

30 Ejemplo 118

35 3-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il]-N-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-N-metil-benzamida

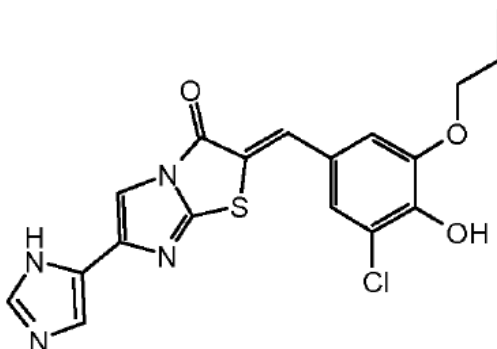


5 En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 105) ácido (Z)-3-(2-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibencilideno)-3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-5-il)benzoico se convirtió usando [2-(3-fluoro-fenil)-etil] metilamina en lugar de clorhidrato de 2-fluoroetilamina en el compuesto del título (59 mg, 36%) que se obtuvo como un sólido amarillo. EM m/e: 564,3 [M+H]⁺

Ejemplo 119

10

2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-propoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3H-imidazol-4-il)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona



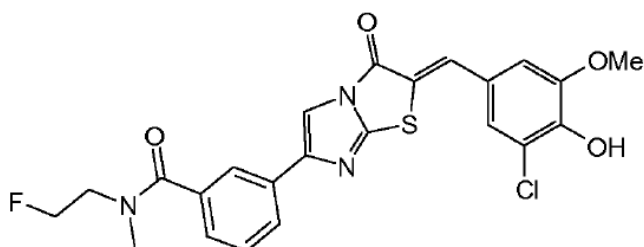
15 En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 85) (Z)-2-amino-5-(3-cloro-4-hidroxi-5-propoxibenciliden)tiazol-4(5H)-ona en lugar de (Z)-2-amino-5-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibencilideno)tiazol-4(5H)-ona se convirtió usando 2-bromo-1-(1H-imidazol-5-il)etanona en lugar de bromhidrato de 3-bromo-5-(2-bromoacetil)benzonitrilo en el compuesto del título (8 mg, 7%) que se obtuvo como un sólido amarillo. EM m/e: 403,3 [M+H]⁺

20

Ejemplo 120

3-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-N-(2-fluoro-etil)-N-metil-benzamida

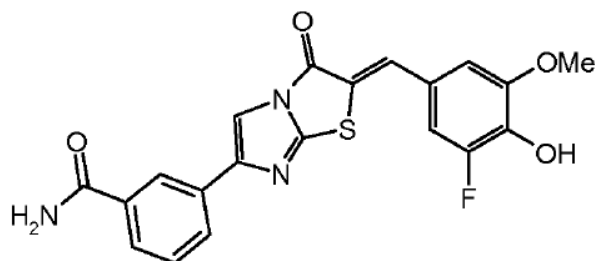
25



30 En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 105) ácido (Z)-3-(2-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibencilideno)-3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-5-il)benzoico se convirtió usando clorhidrato de 2-fluoro-N-metiletanamina lugar de clorhidrato de 2-fluoroetilamina en el compuesto del título (54 mg, 38%) que se obtuvo como un sólido amarillo. EM m/e: 488,1 [M+H]⁺

Ejemplo 121

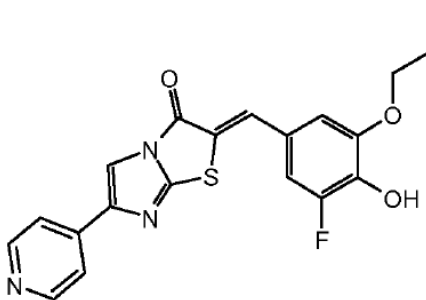
35 3-{2-[1-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-benzamida



5 En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 1) 3-(2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il)benzamida en lugar de 5-(piridin-4-il)-1H-imidazol-2-tiol se convirtió usando 3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-benzaldehído en lugar de 4-hidroxi-3,5-dimetoxibenzaldehído en el compuesto del título (19 mg, 6%) que se obtuvo como un sólido de color rojo oscuro. EM m/e: 412,2 [M+H]⁺

Ejemplo 122

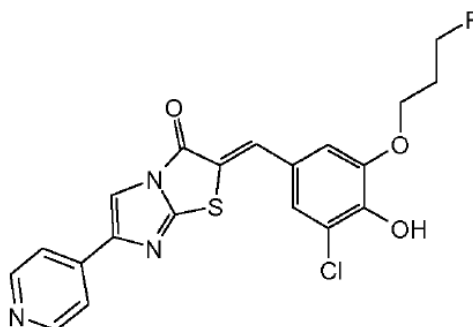
10 2-[1-(3-fluoro-4-hidroxi-5-propoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-piridin-4-il-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona



15 En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 9) 4-(piridin-4-il)-1H-imidazol-2(3H)-tiona en lugar de 4-otolil-1H-imidazol-2(3H)-tiona se convirtió usando 3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-benzaldehído en lugar de 3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-benzaldehído en el compuesto del título (28 mg, 14%) que se obtuvo como un sólido rojo. EM m/e: 398,2 [M+H]⁺

Ejemplo 123

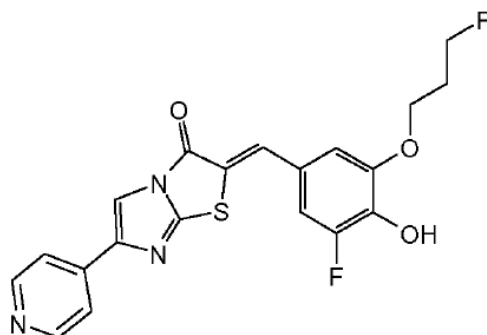
20 2-[1-(3-cloro-5-(3-fluoropropoxi)-4-hidroxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-piridin-4-il-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona



25 En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 9) 4-(piridin-4-il)-1H-imidazol-2(3H)-tiona en lugar de 4-otolil-1H-imidazol-2(3H)-tiona se convirtió usando 3-cloro-5-(3-fluoropropoxi)-4-hidroxi-benzaldehído en vez de 3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-benzaldehído en el compuesto del título (32 mg, 13%) que se obtuvo como un sólido rojo. EM m/e: 432,3 [M+H]⁺

30 Ejemplo 124

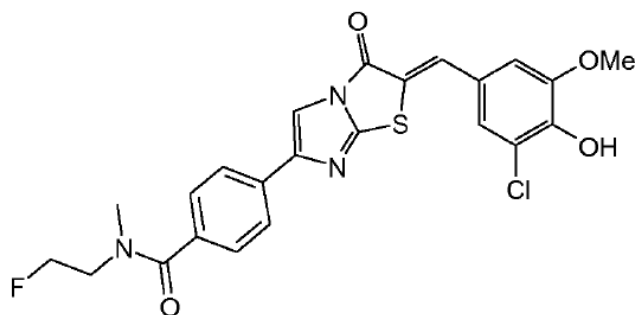
2-[1-(3-fluoro-5-(3-fluoropropoxi)-4-hidroxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-piridin-4-il-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona



5 En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 9) 4-(piridin-4-il)-1H-imidazol-2(3H)-tiona en lugar de 4-otolil-1H-imidazol-2(3H)-tiona se convirtió usando 3-fluoro-5-(3-fluoropropoxi)-4-hidroxibenzaldehído en vez de 3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-benzaldehído en el compuesto del título (13 mg, 5%) el cual fue obtenido como un sólido marrón. EM m/e: 416,2 [M+H]⁺

Ejemplo 125

10 4-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-N-(2-fluoro-etil)-N-metil-benzamida



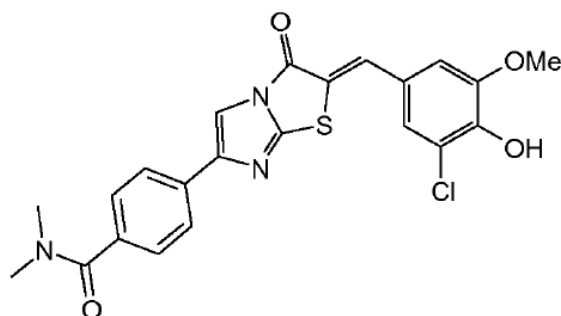
15 En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 105) ácido (Z)-4-(2-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibencilideno)-3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-5-il)benzoico en lugar de ácido (Z)-3-(2-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibencilideno)-3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-5-il)benzoico se convirtió usando clorhidrato de 2-fluoro-N-metiletanamina lugar de clorhidrato de 2-fluoroetilamina en el compuesto del título (45 mg, 36%) que se obtuvo como un sólido rojo. EM m/e: 488,2 [M+H]⁺

20

Ejemplo 126

25 4-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-N,N-dimetil-benzamida

30

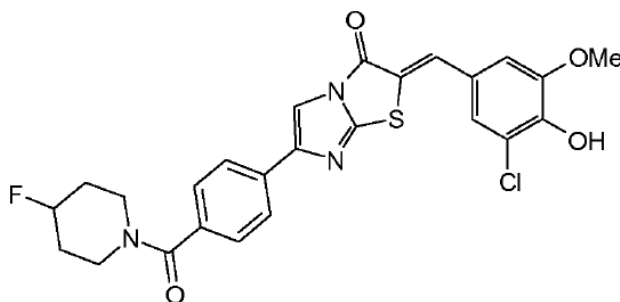


30 En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 105) ácido (Z)-4-(2-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibencilideno)-3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-5-il)benzoico en lugar de ácido (Z)-3-(2-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibencilideno)-3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-5-il)benzoico se convirtió usando dimetilamina (2 M en tetrahidrofurano) en lugar de clorhidrato de 2-fluoroetilamina en el compuesto del título (43 mg, 38%) que se obtuvo

como un sólido amarillo. EM m/e: 456,2 [M+H]⁺

Ejemplo 127

- 5 2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-[4-(4-fluoropiperidina-1-carbonil)-fenil]-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona

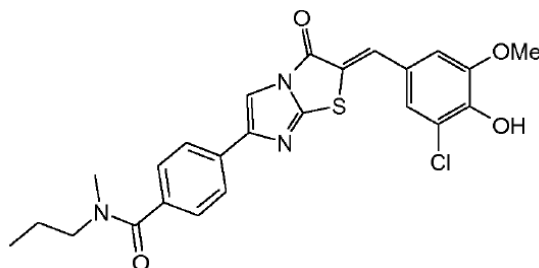


- 10 [0307] En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 105) ácido (Z)-4-(2-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibencilideno)-3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-5-il)benzoico en lugar de ácido (Z)-3-(2-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibencilideno)-3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-5-il)benzoico se convirtió usando 4-fluoropiperidina en lugar de clorhidrato de 2-fluoroetilamina en el compuesto del título (34 mg, 31%) que se obtuvo como un sólido amarillo. EM m/e: 514,3 [M+H]⁺

Ejemplo 128

- 15 4-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-N-metil-N-propilbenzamida

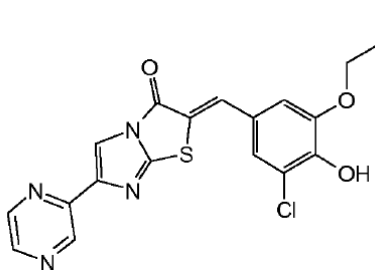
20



- 25 En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 105) ácido (Z)-4-(2-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibencilideno)-3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-5-il)benzoico en lugar de ácido (Z)-3-(2-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibencilideno)-3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-5-il)benzoico se convirtió usando N-metil-1-amina en lugar de clorhidrato de 2-fluoroetilamina en el compuesto del título (45 mg, 32%) que se obtuvo como un sólido rojo. EM m/e: 484,3 [M+H]⁺

Ejemplo 129

- 30 2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-propoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-pyrazin-2-il-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona

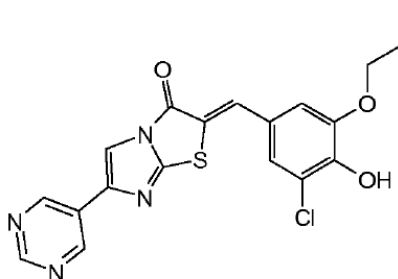


- 35 En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 85) (Z)-2-amino-5-(3-cloro-4-hidroxi-5-propoxibencilideno)tiazol-4(5H)-ona en lugar de (Z)-2-amino-5-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibencilideno)tiazol-4(5H)-ona se convirtió usando bromhidrato de 2-bromo-1-(pirazin-2-il)etanona en lugar de 3-bromo-5-(2-bromoacetil)

benzonitrilo en el compuesto del título (8 mg, 6%) que se obtuvo como un sólido amarillo. EM m/e: 415,1 [M+H]⁺

Ejemplo 130

5 2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-propoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-pirimidin-5-il-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona

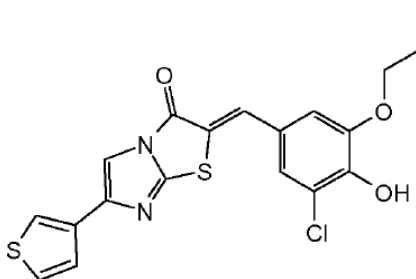


10 En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 85) (Z)-2-amino-5-(3-cloro-4-hidroxi-5-propoxibenziliden)tiazol-4(5H)-ona en lugar de (Z)-2-amino-5-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibenzilideno)tiazol-4(5H)-ona se convirtió usando 2-cloro-1-(pirimidin-5-il)etanona en lugar de 3-bromo-5-(2-bromoacetil)benzonitrilo en el compuesto del título (1 mg, 1%) que se obtuvo como un sólido amarillo. EM m/e: 415,1 [M+H]⁺

Ejemplo 131

15

2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-propoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-tiofen-3-il-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona

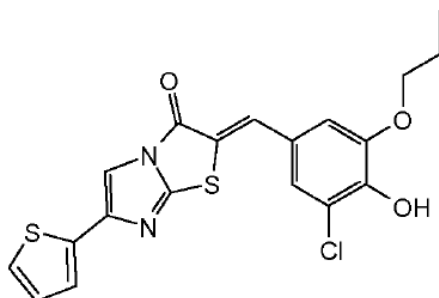


20 En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 85) (Z)-2-amino-5-(3-cloro-4-hidroxi-5-propoxibenziliden)tiazol-4(5H)-ona en lugar de (Z)-2-amino-5-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibenzilideno)tiazol-4(5H)-ona se convirtió usando 2-bromo-1-(tiofen-3-il)etanona en lugar de 3-bromo-5-(2-bromoacetil)benzonitrilo en el compuesto del título (51 mg, 32%) que se obtuvo como un sólido amarillo. EM m/e: 419,1 [M+H]⁺

Ejemplo 132

25

2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-propoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-tiofen-2-il-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona

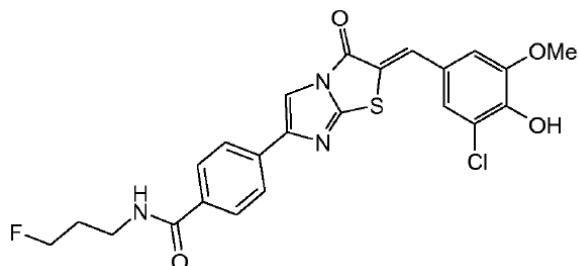


30

En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 85) (Z)-2-amino-5-(3-cloro-4-hidroxi-5-propoxibenziliden)tiazol-4(5H)-ona en lugar de (Z)-2-amino-5-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibenzilideno)tiazol-4(5H)-ona se convirtió usando 2-bromo-1-(tiofen-2-il)etanona en lugar de 3-bromo-5-(2-bromoacetil)benzonitrilo en el compuesto del título (58 mg, 37%) que se obtuvo como un sólido amarillo. EM m/e: 419,1 [M+H]⁺

Ejemplo 133

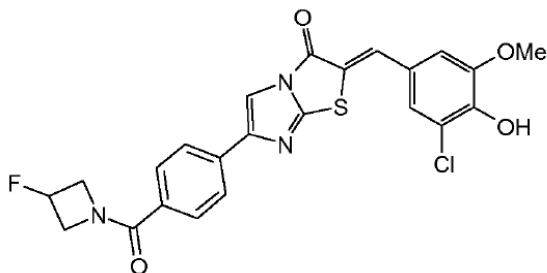
5 4-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-N-(3-fluoropropoxi)-benzamida



10 En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 105) ácido (Z)-4-(2-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibencilideno)-3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-5-il)benzoico en lugar de ácido (Z)-3-(2-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibencilideno)-3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-5-il)benzoico se convirtió usando clorhidrato de 3-fluoropropan-1-amina en lugar de clorhidrato de 2-fluoroetilamina en el compuesto del título (39 mg, 31%) que se obtuvo como un sólido rojo. EM m/e: 488,2 [M+H]⁺

15 Ejemplo 134

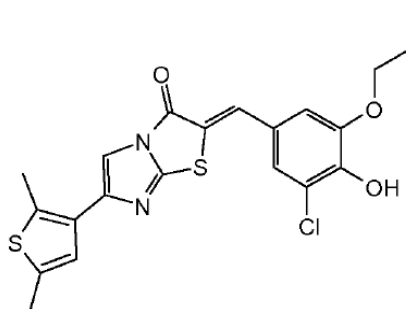
2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-[4-(3-fluoro-azetidina-1-carbonil)-fenil]-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona



20 En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 105) ácido (Z)-4-(2-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibencilideno)-3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-5-il)benzoico en lugar de ácido (Z)-3-(2-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibencilideno)-3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-5-il)benzoico se convirtió usando clorhidrato de 3-fluoroazetidina en lugar de clorhidrato de 2-fluoroetilamina en el compuesto del título (49 mg, 33%) que se obtuvo como un sólido rojo. EM m/e: 486,3 [M+H]⁺

Ejemplo 135

30 2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-propoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(2,4-dimetiltiofen-3-il)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona



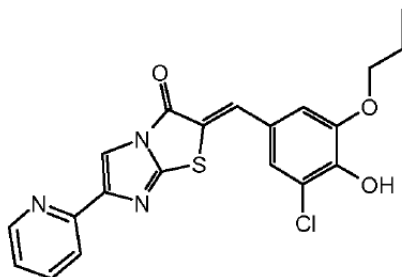
35 En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 85) (Z)-2-amino-5-(3-cloro-4-hidroxi-5-propoxibencilideno)tiazol-4(5H)-ona en lugar de (Z)-2-amino-5-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibencilideno)tiazol-4(5H)-ona

se convirtió usando 2-bromo-1-(2,4-dimetiltiofen-3-il)etanona en lugar de 3-bromo-5-(2-bromoacetil)benzonitrilo en el compuesto del título (34 mg, 23%) que se obtuvo como un sólido amarillo. EM m/e: 447,1 [M+H]⁺

Ejemplo 136

5

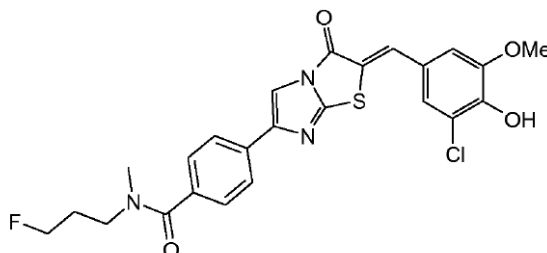
2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-propoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-piridin-2-il-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona



10 En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 85) (Z)-2-amino-5-(3-cloro-4-hidroxi-5-propoxibenziliden)tiazol-4(5H)-ona en lugar de (Z)-2-amino-5-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibenzilideno)tiazol-4(5H)-ona se convirtió usando 2-bromo-1-(piridin-2-il)etanona en lugar de bromhidrato de 3-bromo-5-(2-bromoacetil)benzonitrilo en el compuesto del título (19 mg, 13%) que se obtuvo como un sólido amarillo. EM m/e: 414,2 [M+H]⁺

15 Ejemplo 137

4-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-N-(3-fluoropropoxi)-N-metil-benzamida



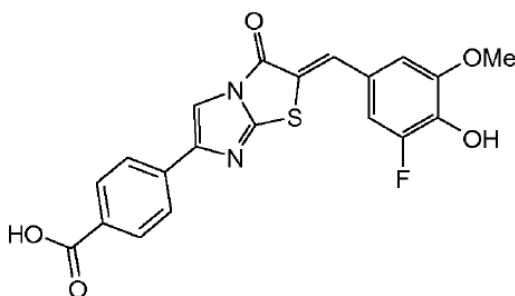
20

En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 105) ácido (Z)-4-(2-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibenzilideno)-3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-5-il)benzoico en lugar de ácido (Z)-3-(2-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibenzilideno)-3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-5-il)benzoico se convirtió usando clorhidrato de 3-fluoro-N-metil-1-amina en lugar de clorhidrato 2-fluoroetilamina en el compuesto del título (49 mg, 38%) que se obtuvo como un sólido amarillo. EM m/e: 502,2 [M+H]⁺

25

Ejemplo 138

30 Ácido 4-{2-[1-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-benzoico



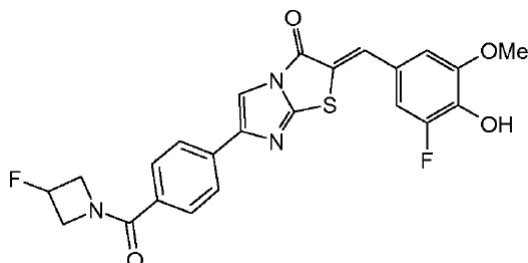
35

En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 85) (Z)-2-amino-5-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxibenzilideno)tiazol-4(5H)-ona en lugar de (Z)-2-amino-5-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibenzilideno)tiazol-4(5H)-ona se convirtió usando ácido 4-(2-bromoacetil)benzoico en lugar de 3-bromo-5-(2-bromoacetil)benzonitrilo en el

compuesto del título (497 mg, 53%) que se obtuvo como un sólido amarillo. EM m/e: 413,2 [M+H]⁺

Ejemplo 139

- 5 6-[4-(3-fluoro-azetidina-1-carbonil)-fenil]-2-[1-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona

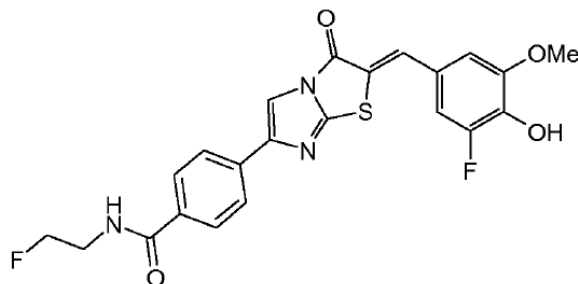


- 10 En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 105) ácido (Z)-4-(2-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxibencilideno)-3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-5-il)benzoico en lugar de ácido (Z)-3-(2-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibencilideno)-3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-5-il)benzoico se convirtió usando clorhidrato de 3-fluoroazetidina en lugar de clorhidrato de 2-fluoroetilamina en el compuesto del título (72 mg, 59%) que se obtuvo como un sólido amarillo. EM m/e: 470,2 [M+H]⁺

Ejemplo 140

- 15 4-{2-[1-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-N-(2-fluoroetoxi)-benzamida

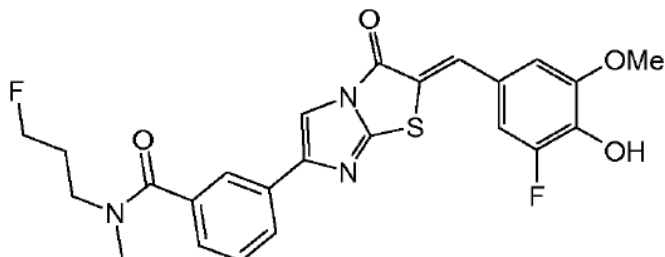
20



- 25 En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 105) ácido (Z)-4-(2-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxibencilideno)-3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-5-il)benzoico en lugar de ácido (Z)-3-(2-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibencilideno)-3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-5-il)benzoico se convirtió en el compuesto del título (40 mg, 33%) que se obtuvo como un sólido amarillo. EM m/e: 458,3 [M+H]⁺

Ejemplo 141

- 30 3-{2-[1-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-N-(3-fluoropropoxi)-N-metil-benzamida

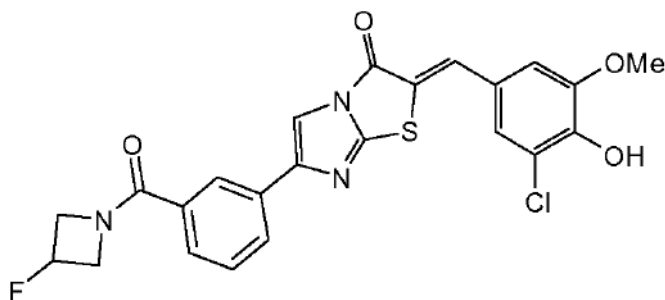


- 35 En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 105) ácido (Z)-4-(2-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxibencilideno)-3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-5-il)benzoico en lugar de ácido (Z)-3-(2-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibencilideno)-3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-5-il)benzoico se convirtió usando clorhidrato de 3-fluoro-N-

metil-1-amina en lugar de clorhidrato de 2-fluoroetanamina en el compuesto del título (53 mg, 37%) que se obtuvo como un sólido amarillo. EM m/e: 502,2 [M+H]⁺

Ejemplo 142

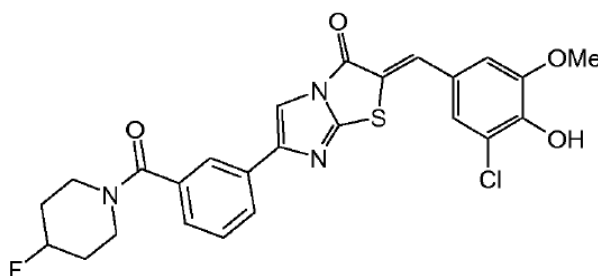
2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-[3-(3-fluoro-azetidina-1-carbonil)-fenil]-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona



En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 105) ácido (Z)-3-(2-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibencilideno)-3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-5-il)benzoico se convirtió usando clorhidrato de 3-fluoroazetidina en lugar de clorhidrato de 2-fluoroetilamina en el compuesto del título (73 mg, 52%) que se obtuvo como un sólido amarillo. EM m/e: 486,2 [M+H]⁺

Ejemplo 143

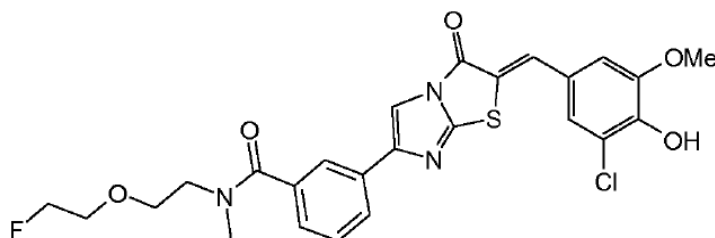
2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-[3-(4-fluoro-piperidina-1-carbonil)-fenil]-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona



En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 105) ácido (Z)-3-(2-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibencilideno)-3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-5-il)benzoico se convirtió usando clorhidrato de 4-fluoropiperidina en lugar de clorhidrato de 2-fluoroetilamina en el compuesto del título (52 mg, 38%) que se obtuvo como un sólido amarillo. EM m/e: 514,3 [M+H]⁺

Ejemplo 144

3-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-N-[2-(2-fluoroetoxi)-etil]-N-metil-benzamida

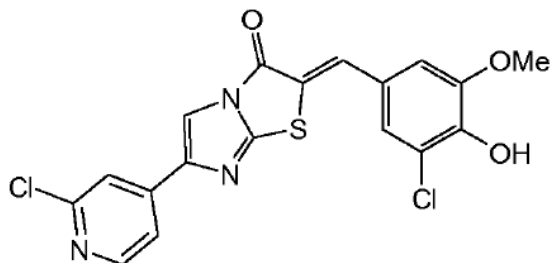


En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 105) ácido (Z)-3-(2-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibencilideno)-3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-5-il)benzoico se convirtió usando 2-(2-fluoroetoxi)-N-metiletanamina en lugar de clorhidrato de 2-fluoroetilamina en el compuesto del título (38 mg, 26%) que se obtuvo

como un sólido amarillo. EM m/e: 532,1 [M+H]⁺

Ejemplo 145

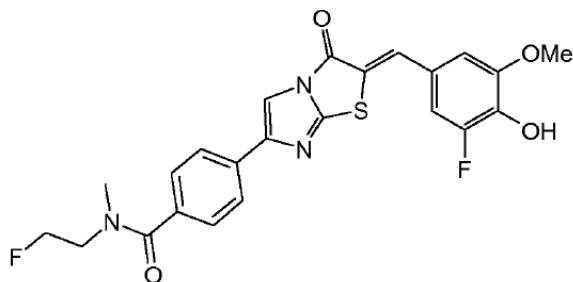
5 2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(2-cloro-piridin-4-il)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona



10 En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 85) (Z)-2-amino-5-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibencilideno)tiazol-4(5H)-ona se convirtió usando 2-bromo-1-(2-cloropiridin-4-il)etanona en lugar de 3-bromo-5-(2-bromoacetil)benzonitrilo en el compuesto del título (214 mg, 73%) que se obtuvo como un sólido amarillo. EM m/e: 420,0 [M+H]⁺

Ejemplo 146

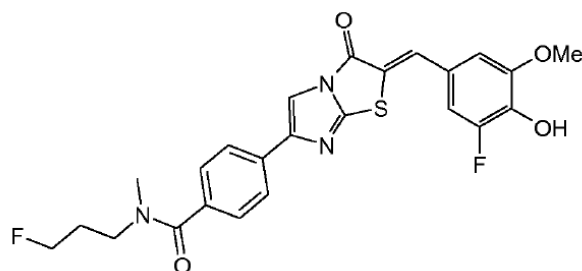
15 4-{2-[1-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-N-(2-fluoroetoxi)-N-metil-benzamida



20 En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 105) ácido (Z)-4-(2-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxibencilideno)-3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-5-il)benzoico en lugar de ácido (Z)-3-(2-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibencilideno)-3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-5-il)benzoico se convirtió usando clorhidrato de 2-fluoro-N-metiletanamina en lugar de clorhidrato de 2-fluoroetanamina en el compuesto del título (69 mg, 66%) que se obtuvo como un sólido amarillo. EM m/e: 472,3 [M+H]⁺

Ejemplo 147

30 4-{2-[1-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-N-(2-fluoropropoxi)-N-metil-benzamida

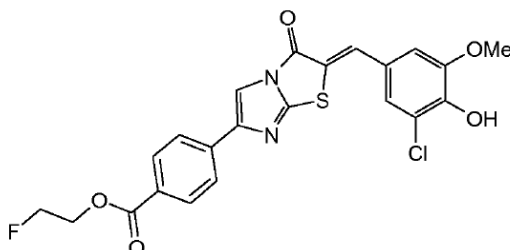


35 En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 105) ácido (Z)-4-(2-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxibencilideno)-3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-5-il)benzoico en lugar de ácido (Z)-3-(2-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibencilideno)-3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-5-il)benzoico se convirtió usando clorhidrato de 3-fluoro-N-metil-1-amina en lugar de clorhidrato de 2-fluoroetanamina en el compuesto del título (49 mg, 46%) que se obtuvo

como un sólido amarillo. EM m/e: 486,4 [M+H]⁺

Ejemplo 148

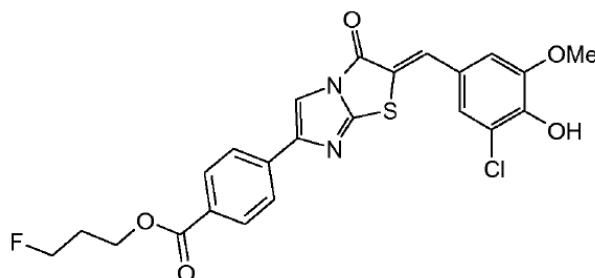
- 5 4-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il]-benzoato de 2-fluoro-etilo



- 10 En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 105) ácido (Z)-3-(2-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibencilideno)-3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-5-il)benzoico se convirtió usando 2-fluoroetanol en lugar de clorhidrato de 2-fluoroetanamina en el compuesto del título (26 mg, 19%) que se obtuvo como un sólido naranja. EM m/e: 475,1 [M+H]⁺

15 Ejemplo 149

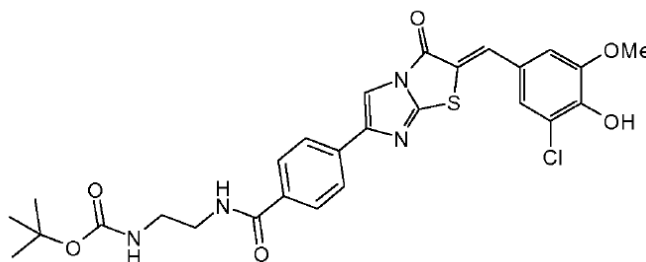
- 4-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il]-benzoato de 3-fluoro-propilo



- 20 En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 105) ácido (Z)-3-(2-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibencilideno)-3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-5-il)benzoico se convirtió usando 3-fluoropropan-1-ol en lugar de clorhidrato de 2-fluoroetanamina en el compuesto del título (15 mg, 12%) que se obtuvo como un sólido naranja. EM m/e: 489,3 [M+H]⁺

Ejemplo 150

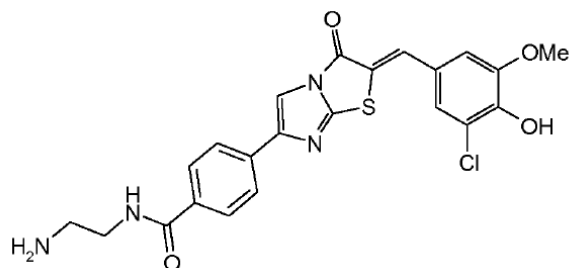
- 30 [2-(4-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il}benzoilamino)]-etil]carbamato de terc-butilo



- 35 En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 105) ácido (Z)-3-(2-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibencilideno)-3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-5-il)benzoico se convirtió usando 2-aminoetilcarbamato de terc-butilo en lugar de clorhidrato de 2-fluoroetanamina en el compuesto del título (101 mg, 38%) que se obtuvo como un sólido amarillo. EM m/e: 571,2 [M+H]⁺

Ejemplo 151

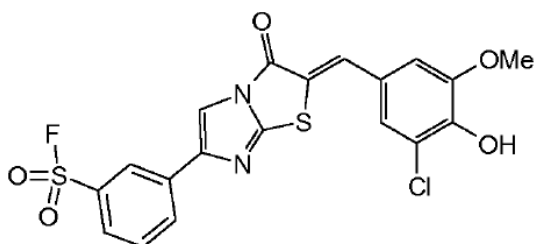
N-(2-Amino-etil)-4-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-benzamida



5 A una suspensión de 2-(4-(2-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibenzilideno)-3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-5-il)benzamido)etilcarbamato de (Z)-terc-butilo (95 mg, 166 μ mol) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió bajo una atmósfera de nitrógeno ácido clorhídrico acuoso (4 M en dioxano, 416 μ l, 1,66 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. La suspensión se centrifugó y la capa superior se eliminó con una pipeta. El secado del residuo al vacío proporcionó el compuesto del título (76 mg, 90%) como un sólido amarillo. EM m/e: 469,07 [M-H]⁻

Ejemplo 152

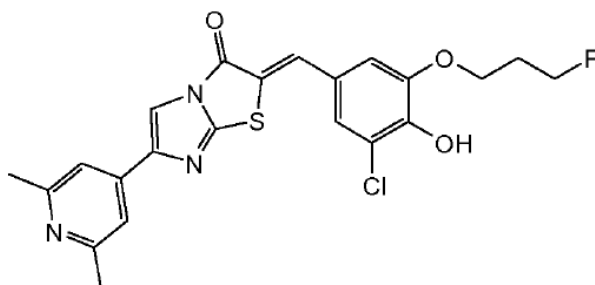
15 Fluoruro de 3-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-bencenosulfonilo



20 En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 85) (Z)-2-amino-5-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibenzilideno)tiazol-4(5H)-ona se convirtió usando fluoruro de 3-(2-bromoacetil)benzeno-1-sulfonilo en lugar de 3-bromo-5-(2-bromoacetil)benzonitrilo en el compuesto del título (82 mg, 28%) que se obtuvo como un sólido amarillo. EM m/e: 467,2 [M+H]⁺

Ejemplo 153

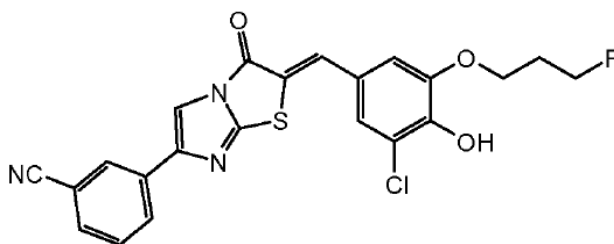
2-[1-[3-cloro-5-(3-fluoro-propoxi)-4-hidroxi-fenil]-met-(Z)-iliden]-6-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona



30 En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 9) 4-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2(3H)-tiona en lugar de 4-o-tolil-1H-imidazol-2(3H)-tiona se convirtió usando 3-cloro-5-(3-fluoropropoxi)-4-hidroxibenzaldehído en lugar de 3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-benzaldehído en el compuesto del título (83 mg, 22%) que se obtuvo como un sólido rojo. EM m/e: 460,5 [M+H]⁺

Ejemplo 154

3-{2-[1-[3-cloro-5-(3-fluoro-propoxi)-4-hidroxi-fenil]-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-benzonitrilo



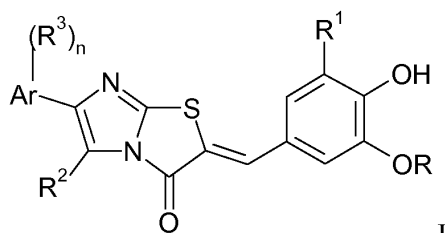
5

En analogía con el procedimiento experimental del ejemplo 9) 3-(2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il) benzonitrilo en lugar de 4-o-tolil-1H-imidazol-2(3H)-tione se convirtió usando 3-cloro-5-(3-fluoropropoxi)-4-hidroxi-benzaldehído en lugar de 3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-benzaldehído en el compuesto del título (35 mg, 8%) que se obtuvo como un sólido de color amarillo. EM m/e: 456,5 [M+H]⁺

10

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula



5

en el que

Ar es fenilo, piridinilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, 1,3-dihidro-indol-2-ona, pirazinilo, isoxazol-3-ilo, imidazolilo, tiofenilo o pirimidinilo;

R es alquilo-C₁₋₇ o alquilo-C₁₋₇ sustituido por halógeno;

R¹ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi-C₁₋₇, alquilo-C₁₋₇ y alcoxi-C₁₋₇ sustituido por halógeno;

R² es hidrógeno, alquilo-C₁₋₇;

R³ es hidrógeno, halógeno, alquilo-C₁₋₇, alquilo-C₁₋₇ sustituido por halógeno, alcoxi-C₁₋₇, alcoxi-C₁₋₇ sustituido por halógeno, O(CH₂)_mO(CH₂)_mO-alquilo-C₁₋₇ sustituido por halógeno, ciano, alcoxi-C₁₋₇ sustituido por hidroxilo,

alquenilo-C₁₋₇, C(O)OH, heterocicloalquilo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo o pirrolidin-2-ona, o es heteroarilo seleccionado entre imidazolilo sustituido por alquilo-C₁₋₇, o es NR'R" y R'/R" son independientemente uno del otro hidrógeno o alquilo-C₁₋₇ o-C(O)-alquilo-C₁₋₇; o es-C(O)NR⁴R⁵ y R⁴ es hidrógeno o alquilo-C₁₋₇ y R⁵ es

hidrógeno, alquilo-C₁₋₇, alqueno-C₁₋₇, -(CH₂)_mO-alquilo-C₁₋₇ sustituido por halógeno, alquilo-C₁₋₇ sustituido por halógeno, -(CH₂)_n-fenilo opcionalmente sustituido por halógeno, -(CH₂)_mNHC(O)-alquilo-C₁₋₇, o-(CH₂)_mNH₂, o R⁴ y R⁵

pueden formar junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de piperidina o azetidina, que puede estar sustituido por halógeno; o es-C(O)O-alquilo-C₁₋₇ sustituido por halógeno;

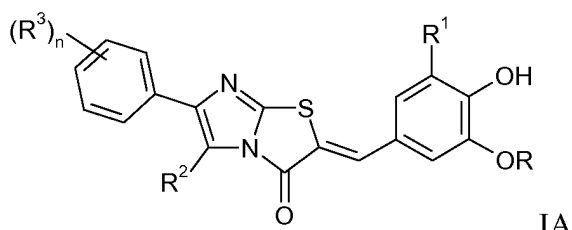
n es 1 o 2;

m es 1, 2 o 3;

o a una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, a una mezcla racémica o su correspondiente enantiómero y/o isómeros ópticos de los mismos.

2. Un compuesto de fórmula IA según la reivindicación 1

30



IA

en el que

R es alquilo-C₁₋₇ o alquilo-C₁₋₇ sustituido por halógeno;

R¹ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi-C₁₋₇, alquilo-C₁₋₇ y alcoxi-C₁₋₇ sustituido por halógeno;

R² es hidrógeno, alquilo-C₁₋₇;

R³ es hidrógeno, halógeno, alquilo-C₁₋₇, alquilo-C₁₋₇ sustituido por halógeno, alcoxi-C₁₋₇, alcoxi-C₁₋₇ sustituido por halógeno, O(CH₂)_mO(CH₂)_mO-alquilo-C₁₋₇ sustituido por halógeno, ciano, alcoxi-C₁₋₇ sustituido por hidroxilo,

alquenilo-C₁₋₇, C(O)OH, heterocicloalquilo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo o pirrolidin-2-ona, o es heteroarilo seleccionado entre imidazolilo sustituido por alquilo-C₁₋₇, o es NR'R" y R'/R" son independientemente uno del otro hidrógeno o alquilo-C₁₋₇ o-C(O)-alquilo-C₁₋₇; o es-C(O)NR⁴R⁵ y

R⁴ es hidrógeno o alquilo-C₁₋₇ y R⁵ es hidrógeno, alquilo-C₁₋₇, alqueno-C₁₋₇, -(CH₂)_mO-alquilo-C₁₋₇ sustituido por halógeno, alquilo-C₁₋₇ sustituido por halógeno, -(CH₂)_n-fenilo opcionalmente sustituido por halógeno, -(CH₂)_mNHC(O)-alquilo-C₁₋₇, o-(CH₂)_mNH₂, o

R⁴ y R⁵ pueden formar junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de piperidina o azetidina, que puede estar sustituido por halógeno; o es-C(O)O-alquilo-C₁₋₇ sustituido por halógeno;

n es 1 o 2;

m es 1, 2 o 3;

o a una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, a una mezcla racémica o su correspondiente enantiómero y/o isómeros ópticos de los mismos.

50

o una sal de ácido de adición farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica o su correspondiente enantiómero y/o isómeros ópticos de los mismos,

en el que R es alquilo C1-7 o alquilo C1-7 sustituido con halógeno; R1 es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, C1-7-alcoxi, alquilo C1-7 y C1-7-alcoxi sustituido con halógeno; R2 es hidrógeno, alquilo C1-7; R3 es hidrógeno, halógeno, alquilo C1-7, alquilo C1-7 sustituido con halógeno, C1-7-alcoxi, C1-7-alcoxi sustituido por halógeno, O(CH₂)_mO(CH₂)_nO-C1-7-alquilo sustituido con halógeno, ciano, alcoxi C1-7-sustituido con hidroxilo, C1-7-alquenoiloxi, C (o) OH, heterocicloalquilo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo o pirrolidin-2-ona, o es heteroarilo seleccionado entre imidazolilo sustituido por alquilo de 1-7-alquilo, o es NR'R "y R ' / R' son independientemente uno del otro hidrógeno o alquilo C1-7 o-C (o)-C1-7-alquilo; o es-C (O) NR₄R₅ y R₄ es hidrógeno o alquilo C1-7 y R₅ es hidrógeno, C1-7-alquilo, C1-7-alquenoil-,-(CH₂)_mO-alquilo C1-7 sustituido con halógeno, alquilo C1-7 sustituido por halógeno,-(CH₂)_n-fenilo opcionalmente sustituido por halógeno,-CH₂)_mNHC (o)-C1-7-alquilo, o-(CH₂)_mNH₂, o R₄ y R₅ pueden formar junto con el átomo de N al que están unidos un anillo de piperidina o azetidina, que puede estar sustituido por halógeno; o es-C (O) O-alquilo C1-7 sustituido con halógeno; n es 1 o 2; m es 1, 2 o 3; o una sal farmacéuticamente aceptable de adición de ácido, una mezcla racémica o su correspondiente enantiómero y/o isómeros ópticos de los mismos.

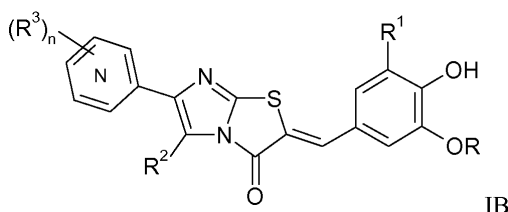
3. Un compuesto de fórmula IA de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que los compuestos son

6-(4-cloro-fenil)-2-[1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 6-(4-cloro-fenil)-2-[1-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 6-(4-cloro-fenil)-2-[1-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 6-(4-cloro-fenil)-2-[1-(3-etoxi-4-hidroxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 6-(4-cloro-fenil)-2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 6-(4-cloro-fenil)-2-[1-(3-bromo-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 6-(4-cloro-fenil)-2-[1-(3,4-dihidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 2-[1-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-o-tolil-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-o-tolil-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 2-[1-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-o-tolil-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(4-metoxi-fenil)-5-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 2-[1-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(4-metoxi-fenil)-5-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 2-[1-(4-Hidroxi-3,5-dimetoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3-trifluorometoxi-fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona 2-[1-(4-Hidroxi-3,5-dimetoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3-trifluorometil-fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 2-[1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-m-tolil-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 6-(3-cloro-fenil)-2-[1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3-trifluorometoxi-fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 4-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-N-[2-(2-fluoro-etoxi)-etil]-N-metil-benzamida
 2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3-trifluorometil-fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 6-(3-cloro-fenil)-2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 6-(4-cloro-fenil)-2-[1-(3-etoxi-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 6-(4-cloro-fenil)-2-[1-(3-(2-fluoro-etoxi)-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3-fluoro-4-trifluorometilfenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 2-[1-(3-Hidroxi-3,5-dimetoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 6-(4-cloro-fenil)-2-[1-(4-hidroxi-3-isopropoxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona 6-(4-cloro-fenil)-2-[1-(4-hidroxi-3-metoxi-5-propoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 6-(4-cloro-fenil)-2-[1-(4-hidroxi-3-metoxi-5-metil-fenil)-met-(Z)-iliden]-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 2-[1-(4-Hidroxi-3-metoxi-5-propoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3-trifluorometoxi-fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 2-[1-(4-Hidroxi-3-metoxi-5-isopropoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3-trifluorometoxi-fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 2-[1-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3-trifluorometoxi-fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 2-[1-(4-Hidroxi-3-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3-trifluorometoxi-fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 2-[1-(3-Bromo-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3-trifluorometoxi-fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 3-{2-[1-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-benzonitrilo 2-[1-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3-cloro-fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 2-[1-(3-Etil-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3-trifluorometoxi-fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 2-[1-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3-trifluorometil-fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 2-[1-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(4-fluoro-3-(trifluorometil)-fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 2-[1-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-fenil-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 3-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-benzonitrilo
 3-{2-[1-(3-Bromo-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-benzonitrilo
 2-[1-(3-bromo-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(4-fluoro-3-(trifluorometil)-fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 2-[1-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3-metoxi-fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3,5-difluoro-fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 3-{2-[1-(4-Hidroxi-3,5-dimetoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-benzonitrilo
 3-{2-[1-(4-Hidroxi-3-metoxi-5-isopropoxifenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-benzonitrilo 2-

- [1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-m-tolil-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(2-fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3-etil-fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(2-metoxi-fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 5 2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(2,5-difluoro-fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3-fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3-fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 2-[1-(4-Hidroxi-3,5-dimetoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3-fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-fenil-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 10 2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3-metoxi-fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3-(difluorometoxi)-fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 (Z)-3-(2-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxibenziliden)-3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-5-il)benzonitrilo
 2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3-(clorometil)fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 3-{2-[1-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-6-il)-benzonitrilo
 15 2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3-(2-fluoroetoxi)fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(4-(2-fluoroetoxi)fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(2-(2-fluoroetoxi)fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 3-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-benzamida
 4-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-benzonitrilo
 20 2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(4-(difluorometoxi)fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3-morfolinofenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(4-(pirrolidin-1-il)fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(4-(dietilamino)fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(4-morfolinofenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 25 2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(4-(dimetilamino)fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-fenil]-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 ácido 4-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-benzoico
 2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3,4-dimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 4-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-benzamida
 30 N-(4-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-fenil)-acetamida
 ácido 3-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-benzoico
 2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(2,6-difluoro-fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 3-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-N-(2-fluoro-etil)-
 benzamida
 35 3-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-Npropyl-benzamida
 3-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-Nmetil-benzamida
 N-Allyl-3-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-benzamida
 4-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-N-metil-benzamida
 4-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-Npropyl-benzamida
 40 4-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-N-(2-fluoro-etil)-
 benzamida
 4-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-N-(3-fluoro-propil)-
 benzamida 3-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-N-[2-(3-
 fluoro-fenil)-etil]-N-metil-benzamida
 45 3-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-N-(2-fluoro-etil)-N-
 metil-benzamida
 3-{2-[1-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-benzamida
 4-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-N-(2-fluoro-etil)-N-
 metil-benzamida
 50 4-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-N,N-dimetil-
 benzamida
 2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-[4-(4-fluoro-piperidina-1-carbonil)-fenil]-imidazo[2,1-b]tiazol-3-
 ona
 4-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-N-metil-N-propil-
 benzamida
 55 4-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-N-(3-fluoropropoxi)-
 benzamida
 2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-[4-(3-fluoro-azetidina-1-carbonil)-fenil]-imidazo[2,1-b]tiazol-3-
 ona
 60 4-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-N-(3-fluoropropoxi)-
 N-metil-benzamida
 4-{2-[1-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-benzoico
 6-[4-(3-fluoro-azetidina-1-carbonil)-fenil]-2-[1-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-imidazo[2,1-b]tiazol-3-
 ona
 65 4-{2-[1-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-N-(2-fluoroetoxi)-
 benzamida

- 3-{2-[1-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-N-(3-fluoropropoxi)-N-metil-benzamida
 2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-[3-(3-fluoro-azetidina-1-carbonil)-fenil]-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 5 2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-[3-(4-fluoro-piperidina-1-carbon-fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 3-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-N-[2-(2-fluoro-etoxi)-etil]-N-metil-benzamida
 4-{2-[1-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-N-(2-fluoroetoxi)-N-metil-benzamida
 10 4-{2-[1-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-N-(2-fluoropropoxi)-N-metil-benzamida
 4-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-benzoato de 2-fluoro-etilo
 15 4-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-benzoato de 3-fluoro-propilo
 [2-(4-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-benzoilamino)-etil]-carbamato de terc-butilo
 N-(2-amino-etil)-4-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-benzamida
 20 fluoruro de 3-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il} bencenosulfonilo
 3-{2-[1-(3-cloro-5-(3-fluoro-propoxi)-4-hidroxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-benzonitrilo
 25 3-bromo-5-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-benzonitrilo
 2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3-{2-[2-(2-fluoro-etoxi)-etoxi]-etoxi}-fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona o
 30 2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(2-{2-[2-(2-fluoro-etoxi)-etoxi]-etoxi}-fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona.

4. Un compuesto de la fórmula IB de acuerdo con la reivindicación 1



35 en el que el átomo de N del grupo piridinilo puede estar en diferentes posiciones, y en el que

- R es alquilo-C₁₋₇ o alquilo-C₁₋₇ sustituido por halógeno;
 R¹ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi-C₁₋₇, alquilo-C₁₋₇ y alcoxi-C₁₋₇ sustituido por halógeno;
 40 R² es hidrógeno, alquilo-C₁₋₇;
 R³ es hidrógeno, halógeno, alquilo-C₁₋₇, alquilo-C₁₋₇ sustituido por halógeno, alcoxi-C₁₋₇, alcoxi-C₁₋₇ sustituido por halógeno, O(CH₂)_mO(CH₂)_mO-alquilo-C₁₋₇ sustituido por halógeno, ciano, alcoxi-C₁₋₇ sustituido por hidroxilo, alquenilo-C₁₋₇, C(O)OH, heterocicloalquilo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo o pirrolidin-2-ona, o es heteroarilo seleccionado entre imidazolilo sustituido por alquilo-C₁₋₇, o es NR'R'' y R'/R'' son independientemente uno
 45 del otro hidrógeno o alquilo-C₁₋₇ o-C(O)-alquilo-C₁₋₇; o es-C(O)NR⁴R⁵ y R⁴ es hidrógeno o alquilo-C₁₋₇ y R⁵ es hidrógeno, alquilo-C₁₋₇, alquenilo-C₁₋₇, -(CH₂)_mO-alquilo-C₁₋₇ sustituido por halógeno, alquilo-C₁₋₇ sustituido por halógeno, -(CH₂)_n-fenilo opcionalmente sustituido por halógeno, -(CH₂)_mNHC(O)-alquilo-C₁₋₇, o-(CH₂)_mNH₂, o R⁴ y R⁵ pueden formar junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de piperidina o azetidina, que puede estar sustituido por halógeno; o es-C(O)O-alquilo-C₁₋₇ sustituido por halógeno;
 50 n es 1 o 2;
 m es 1, 2 o 3;

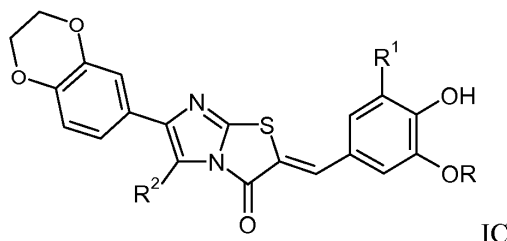
o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica o su correspondiente enantiómero y/o isómeros ópticos de los mismos, por ejemplo

55 5. Un compuesto de fórmula IB de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 4, en el que los compuestos son

2-[1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-piridin-4-il-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona

- 2-[1-(4-Hidroxi-3-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(2-metil-piridin-4-il)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 2-[1-(4-Hidroxi-3-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 2-[1-(4-Hidroxi-3,5-dimetoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(2-metil-piridin-4-il)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 2-[1-(4-Hidroxi-3,5-dimetoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 5 2-[1-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(6-metoxi-piridin-2-il)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 2-[1-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 2-[1-(3-Bromo-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(piridin-4-il)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 10 2-[1-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(piridin-4-il)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 2-[1-(3-Bromo-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(piridin-4-il)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 2-[1-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(piridin-3-il)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 2-[1-(3-Bromo-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(piridin-3-il)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 15 2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(2-metilpiridin-4-il)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 2-[1-(3-Bromo-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(2-metilpiridin-4-il)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(piridin-3-il)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-[6-(4-metil-3H-imidazol-1-il)-piridin-3-il]-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 20 2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-propoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(4-metil-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-propoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-piridin-3-il-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-propoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-piridin-4-il-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-propoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-[6-(4-metil-imidazol-1-il)-piridin-3-il]-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 25 2-[1-(3-fluoro-4-hidroxi-5-propoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-piridin-4-il-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 2-[1-(3-cloro-5-(3-fluoropropoxi)-4-hidroxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-piridin-4-il-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 2-[1-(3-fluoro-5-(3-fluoropropoxi)-4-hidroxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-piridin-4-il-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-propoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-piridin-2-il-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(2-cloro-piridin-4-il)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona o
 2-[1-(3-cloro-5-(3-fluoro-propoxi)-4-hidroxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona.

30 6. Un compuesto de la fórmula IC de acuerdo con la reivindicación 1,



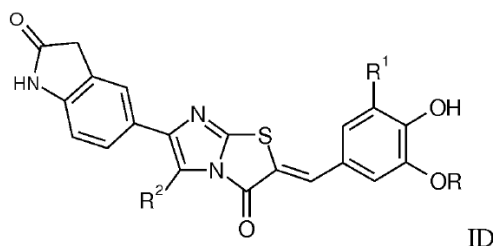
35 en el que

- R es alquilo-C₁₋₇ o alquilo-C₁₋₇ sustituido por halógeno;
 R¹ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi-C₁₋₇, alquilo-C₁₋₇ y alcoxi-C₁₋₇ sustituido por halógeno;
 R² es hidrógeno, alquilo-C₁₋₇;

40 o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica o su correspondiente enantiómero y/o isómeros ópticos de los mismos.

45 7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 6, en el que el compuesto es 2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona.

8. Un compuesto de la fórmula ID de acuerdo con la reivindicación 1,



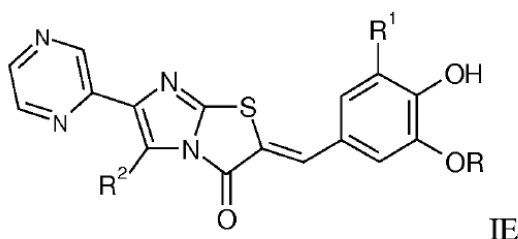
50 en el que

R es alquilo-C₁₋₇ o alquilo-C₁₋₇ sustituido con halógeno;
 R¹ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi-C₁₋₇, alquilo-C₁₋₇ y alcoxi-C₁₋₇ sustituido con halógeno;
 R² es hidrógeno, alquilo-C₁₋₇;

5 o una sal farmacéuticamente aceptable de adición de ácido, una mezcla racémica o su correspondiente enantiómero y/o isómeros ópticos de los mismos.

10 9. Un compuesto de fórmula ID de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 8, en el que el compuesto es 5-{2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-3-oxo-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il}-1,3-dihidro-indol-2-ona.

10. Un compuesto de la fórmula IE de acuerdo con la reivindicación 1,



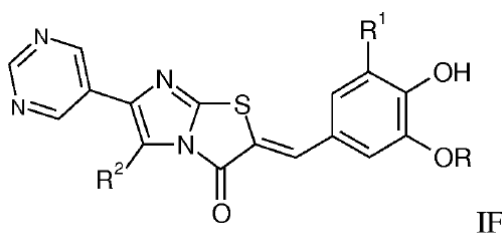
15 en el que

R es alquilo-C₁₋₇ o alquilo-C₁₋₇ sustituido con halógeno;
 R¹ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi-C₁₋₇, alquilo-C₁₋₇ y alcoxi-C₁₋₇ sustituido con halógeno;
 R² es hidrógeno, alquilo-C₁₋₇;

o una sal farmacéuticamente aceptable de adición de ácido, una mezcla racémica o su correspondiente enantiómero y/o isómeros ópticos de los mismos.

25 11. Un compuesto de fórmula IE de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 10 en el que el compuesto es 2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-propoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-pirazin-2-il-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona.

12. Un compuesto de la fórmula IF de acuerdo con la reivindicación 1,



30 en el que

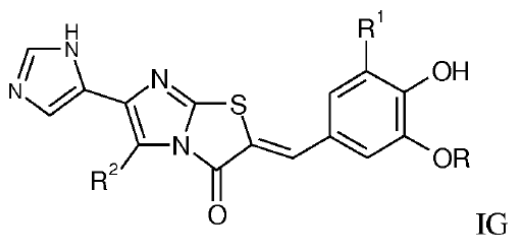
R es alquilo-C₁₋₇ o alquilo-C₁₋₇ sustituido con halógeno;
 R¹ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi-C₁₋₇, alquilo-C₁₋₇ y alcoxi-C₁₋₇ sustituido con halógeno;
 R² es hidrógeno, alquilo-C₁₋₇;

o una sal farmacéuticamente aceptable de adición de ácido, una mezcla racémica o su correspondiente enantiómero y/o isómeros ópticos de los mismos.

40 13. Un compuesto de fórmula IF de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 12, en el que el compuesto es 2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-propoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-pirimidin-5-il-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona.

14. Un compuesto de fórmula IG, de acuerdo con la reivindicación 1,

45



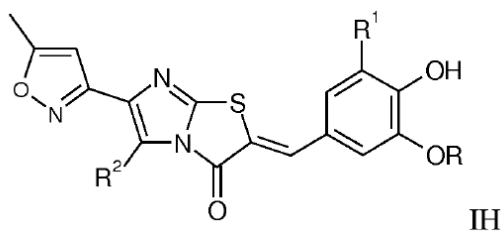
en el que

- 5 R es alquilo-C₁₋₇ o alquilo-C₁₋₇ sustituido con halógeno;
 R¹ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi-C₁₋₇, alquilo-C₁₋₇ y alcoxi-C₁₋₇ sustituido con halógeno;
 R² es hidrógeno, alquilo-C₁₋₇;

10 o una sal farmacéuticamente aceptable de adición de ácido, una mezcla racémica o su correspondiente enantiómero y/o isómeros ópticos de los mismos.

15. Un compuesto de la fórmula IG de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 14, en el que el compuesto es 2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-propoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(3H-imidazol-4-il)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona.

- 15 16. Un compuesto de fórmula IH de acuerdo con la reivindicación 1,



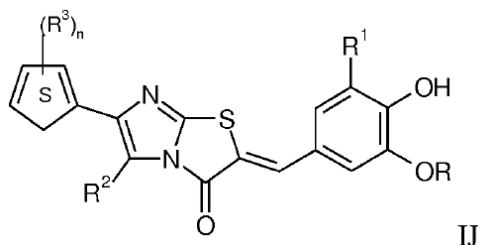
en el que

- 20 R es alquilo-C₁₋₇ o alquilo-C₁₋₇ sustituido con halógeno;
 R¹ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi-C₁₋₇, alquilo-C₁₋₇ y alcoxi-C₁₋₇ sustituido con halógeno;
 R² es hidrógeno, alquilo-C₁₋₇;

25 o una sal farmacéuticamente aceptable de adición de ácido, una mezcla racémica o su correspondiente enantiómero y/o isómeros ópticos de los mismos.

17. Un compuesto de fórmula IH de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 16, en el que el compuesto es 2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(5-metil-isoxazol-3-il)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona.

- 30 18. Un compuesto de fórmula IJ de acuerdo con la reivindicación 1,



35 en el que

R³ es hidrógeno o alquilo-C₁₋₇
 n es 1 o 2

- 40 R es alquilo-C₁₋₇ o alquilo-C₁₋₇ sustituido con halógeno;
 R¹ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi-C₁₋₇, alquilo-C₁₋₇ y alcoxi-C₁₋₇ sustituido con halógeno;
 R² es hidrógeno, alquilo-C₁₋₇;

o una sal farmacéuticamente aceptable de adición de ácido, una mezcla racémica o su correspondiente enantiómero y/o isómeros ópticos de los mismos.

- 5 19. Un compuesto de fórmula IJ de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 18, en el que los compuestos son
- 10 2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-propoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-tiofen-3-il-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona
 2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-propoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-tiofen-2-il-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona o
 2-[1-(3-cloro-4-hidroxi-5-propoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-6-(2,4-dimetiltiofen-3-il)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-ona.
20. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 para su uso en la unión y formación de imágenes de los agregados de tau, los agregados beta-amiloides o agregados de alfa-sinucleína
- 15 21. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 para su uso en la unión y formación de imágenes de los agregados de tau en pacientes con Alzheimer.
22. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 para su uso en un estudio de unión a tau.
- 20 23. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 para el uso en el diagnóstico por imagen de agregados tau en el cerebro de un mamífero.
- 25 24. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-19 y un vehículo farmacéutico aceptable.
25. Un método de formación de imágenes de depósitos de agregado de tau, que comprende
- 30 -la introducción en un mamífero de una cantidad detectable de una composición de acuerdo con la reivindicación 24;
 -dar el tiempo suficiente para que el compuesto de fórmula I se asocie con el depósito de agregado de tau, y
 -detectar el compuesto asociado con uno o más depósitos de agregado de tau.
26. El uso de un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-19 para el diagnóstico por imagen de los depósitos de agregado de tau en el cerebro de un mamífero.