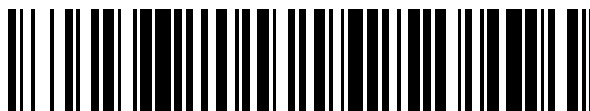


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 555 224**

51 Int. Cl.:

C07D 417/06 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.12.2010 E 10805355 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.09.2015 EP 2516425**

54 Título: **Inhibidores de aminopirimidina cinasa**

30 Prioridad:

23.12.2009 US 289685 P

15.04.2010 US 324481 P

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

29.12.2015

73 Titular/es:

JASCO PHARMACEUTICALS LLC (100.0%)
400 TradeCenter, Suite 5900
Woburn MA 01801, US

72 Inventor/es:

BALDINO, CARMEN M.;
CASERTA, JUSTIN L.;
LEE, CHEE-SENG;
NICEWONGER, ROBERT B.;
FLANDERS, YVONNE L. y
DUMAS, STEPHANE A.

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 555 224 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

Inhibidores de aminopirimidina cinasa

Solicitudes relacionadas

5 Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la solicitud de patente provisional de los Estados Unidos con número de serie 61/289.685 presentada el 23 de diciembre de 2009; y la solicitud de patente provisional de los Estados Unidos con número de serie 61/324.481 presentada el 15 de abril de 2010.

Antecedentes de la invención

10 La caseína cinasa 1 (CK1) es una familia de serina/treonina cinasas conservadas evolutivamente que incluye siete miembros conocidos en vertebrados (CK1 α , β , γ 1, γ 2, γ 3, δ y ϵ). Las CK1 contienen un dominio cinasa típico seguido por una región de cola C-terminal, que se ha implicado en la regulación de la localización de CK1, selectividad de sustrato y actividad cinasa. Se ha encontrado que una pluralidad de proteínas se fosforilan por las CK1, que están implicadas en una amplia gama de funciones celulares, incluyendo tráfico vesicular, reparación de daño del ADN, progresión del ciclo celular, citocinesis y ritmos circadianos (revisado por Gross y Anderson (1998); Vielhaber y Virshup (2001); Knippschild *et al.* (2005)). Además, los miembros de la familia de CK1 ($-\alpha$, $-\delta/\epsilon$ y $-\gamma$) modulan las actividades de rutas de señalización principales (por ejemplo, Wnt y Shh) a través de varios mecanismos (Peters *et al.*, 1999; Liu *et al.*, 2002; Price y Kalderon, 2002; Davidson *et al.*, 2005; Zeng *et al.*, 2005 y revisado por Price (2006)).

20 En mamíferos, se han descrito siete isoformas de CK1, concretamente CK1 α , β , γ 1-3, δ y ϵ , y varias variantes de corte y empalme. Todas contienen un dominio cinasa altamente conservado, un dominio N-terminal corto de 6 a 76 aminoácidos y un dominio C-terminal altamente variable de 24 a más de 200 aminoácidos. La actividad fosfotransferasa constitutiva de las isoformas de CK1 está fuertemente controlada por varios mecanismos. Por ejemplo, las isoformas estrechamente relacionadas CK1 δ y ϵ , que comparten una identidad del 98% a nivel de aminoácidos en su dominio catalítico, están reguladas por autofosforilación, desfosforilación y escisión proteolítica. Se encuentran miembros de la familia de CK1 en el núcleo, el citoplasma y en la membrana plasmática. Mediante la fosforilación de muchos sustratos diferentes que portan una secuencia consenso o bien canónica o bien no canónica, modulan la actividad de proteínas reguladoras clave implicadas en muchos procesos celulares tales como diferenciación celular, proliferación celular, apoptosis, ritmo circadiano, segregación cromosómica y transporte de vesículas.

30 La familia de Pim cinasa contiene tres isoformas, Pim-1, Pim-2 y Pim-3, y han surgido recientemente como dianas de interés en oncología y regulación inmunitaria. Estudios en marcha han identificado un papel de estas proteínas en la supervivencia y proliferación celulares, tanto funcional como mecanísticamente, y se ha observado sobreexpresión en varios estados inflamatorios y cánceres humanos. El documento WO2009/064486 da a conocer inhibidores de Pim proteína cinasas que se basan en 5-[benciliden]tiazolidin-2,4-dionas.

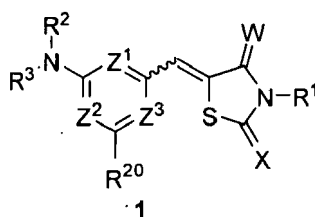
35 Las Pim cinasas suprimen la apoptosis y regulan la progresión del ciclo celular. Se han notificado niveles elevados de Pim cinasas en tumores sólidos tales como cáncer de próstata y cáncer de páncreas. Pim-1 se descubrió inicialmente en leucemia murina y varios estudios independientes han mostrado que esta cinasa está regulada por incremento en cáncer de próstata humano. Pim-1, 2 y 3 componen una familia diferenciada y altamente homóloga de serina/treonina cinasas pertenecientes a la familia relacionada con proteína cinasa dependiente de calmodulina (CAMK). Además de las tres proteínas codificadas genéticamente, también se han notificado varias variantes traduccionales para Pim-1 y 2 que resultan de la utilización de codones de iniciación alternativos. El nombre Pim se refiere a la identificación original del gen pim-1 como sitio de inserción proviral frecuente en linfomas de células T inducidos por el virus de la leucemia murina de Moloney, y posteriormente se encontró que el gen que codifica para Pim-2 tiene una susceptibilidad similar. Pim-3, designada originariamente como cinasa inducida por despolarización (KID)-1, se renombró posteriormente debido a la alta similitud de secuencia con Pim-1 (identidad del 71% a nivel de aminoácidos). Considerando las tres isoformas, las proteínas Pim se expresan ampliamente con altos niveles en tejido hematopoyético y se expresan de manera aberrante en una variedad de tumores malignos humanos. Las Pim cinasas regulan positivamente la supervivencia y proliferación celulares, proporcionando oportunidades terapéuticas en oncología. Las Pim proteína cinasas se sobreexpresan frecuentemente en cáncer de próstata y ciertas formas de leucemia y linfoma.

50 También se ha observado un papel desempeñado por las Pim cinasas en la regulación inmunitaria. Se ha notificado que Pim-2 tiene niveles de expresión potenciados en una variedad de estados inflamatorios y puede funcionar como regulador positivo de interleucina-6 (IL-6), mediante lo cual la sobreexpresión de la cinasa aumenta los niveles de IL-6 inducida por estímulos. Pim-1 y 2 también se han implicado en el crecimiento y la supervivencia de células T inducidas por citocinas. Comparando la sensibilidad de células T estimuladas de ratones Pim-1-/-Pim-2-/- con ratones de tipo natural tras el tratamiento con el inmunosupresor rapamicina, se encontró que la actividad de células

T se veía afectada significativamente por la deficiencia en Pim-1/Pim-2, lo que sugiere que las Pim cinasas fomentan el crecimiento y la supervivencia de linfocitos a través de una PI3K/AKT (PKB, proteína cinasa B)/diana de mamífero de la ruta independiente de rapamicina (mTOR). También se han notificado otras funciones paralelas pero independientes y especificidad de sustrato solapante para proteínas en estas rutas, incluyendo la regulación positiva de la transcripción de genes que responden al factor nuclear kappa-B (NF-κB), que tienen implicaciones tanto en inflamación como en oncología. Por tanto, las Pim cinasas son dianas atractivas para ambas áreas terapéuticas. Además, se ha notificado que las Pim cinasas desempeñan un papel en la protección de la glicoproteína P (Pgp; ABCB1) transportadora del casete unión a ATP (ABC) frente a la degradación proteolítica y proteasómica. Se sabe que Pgp media en el flujo de salida de fármacos y, como tal, los inhibidores de Pim cinasas pueden proporcionar un enfoque novedoso para suprimir la resistencia a fármacos.

Sumario de la invención

Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos que inhiben caseína cinasa 1 y/o caseína cinasa 2 y/o una PIM cinasa. Por ejemplo, una realización se refiere a un compuesto de fórmula 1:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que independientemente para cada aparición:

W y X son independientemente oxígeno o azufre;

Z¹, Z² y Z³ son independientemente C-R²⁰ o N, siempre que al menos uno de Z¹ y Z² sea N;

R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo, heteroaralquilo, heterociclolalquilo, -COR⁶, -C(O)OR⁶, -SO₂(R⁶), -C(O)N(R⁶)(R⁷), -SO₂N(R⁶)(R⁷) y -[C(R⁴)₂]_p-R⁵;

R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo, heteroaralquilo, heterociclolalquilo, -[C(R⁴)₂]_p-R⁵, -COR⁶, -C(O)OR⁶, -SO₂(R⁶), -C(O)N(R⁶)(R⁷), -SO₂N(R⁶)(R⁷), -P(O)(OR⁶)(OR⁷); o R² y R³ se unen juntos para formar un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido;

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclolalquilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo;

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en arilo, heteroarilo, heterociclilo, -N(R⁸)(R⁹), -N(R⁸)COR⁹, -N(R⁸)C(O)OR⁹, -N(R⁸)SO₂(R⁹), -CON(R⁸)(R⁹), -OC(O)N(R⁸)(R⁹), -SO₂N(R⁸)(R⁹), -OC(O)OR⁸, -COOR⁹, -C(O)N(OH)(R⁸), -OS(O)₂OR⁸, -S(O)₂OR⁸, -S(O)₂R⁸, -OR⁸, -COR⁸, -OP(O)(OR⁸)(OR⁸), -P(O)(OR⁸)(OR⁸) y -N(R⁸)P(O)(OR⁹)(OR⁹);

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo, heteroaralquilo y heterociclolalquilo;

R⁷ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo, heteroaralquilo y heterociclolalquilo;

R⁸ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo, heteroaralquilo y heterociclolalquilo;

R⁹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo, heteroaralquilo y heterociclolalquilo; o R⁸ y R⁹ se unen juntos para formar un anillo heterocíclico;

R²⁰ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo, heteroaralquilo, heterociclolalquilo, halógeno, haloalquilo, trifluorometilo, fluoroalquilo, perfluoroalquilo, tio, ciano, hidroxilo, metoxilo, alcoxilo, fenoxilo, ariloxilo, heteroariloxilo, carboxilo, alcoxycarbonilo, acilo, nitro, amino, alquilamino, arilamino, heteroarilamino, amido, acilamino, sulfato, sulfonato, sulfonilo, sulfóxido, sulfonamido, sulfamoilo, -[C(R⁴)₂]_p-R⁵, NR¹⁴R¹⁵, OR¹⁶, O-[C(R⁴)₂]_p-R⁵, NR¹⁴-[C(R⁴)₂]_p-R⁵ y SR¹⁶.

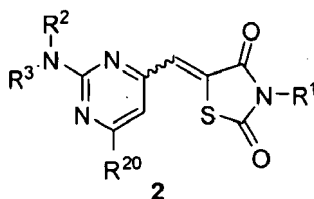
R¹⁴ y R¹⁵ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo, heteroaralquilo, heterocicilalquilo, $-\text{C}(\text{R}^4)_2\text{p}-\text{R}^5$, $-\text{COR}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{SO}_2(\text{R}^6)$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^7)$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^7)$ y $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^6)(\text{OR}^7)$; o R¹⁴ y R¹⁵ se unen juntos para formar un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido;

- 5 R¹⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo, heteroaralquilo, heterocicilalquilo, $-\text{C}(\text{R}^4)_2\text{p}-\text{R}^5$, $-\text{COR}^6$ y $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^7)$; y

p es 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;

en la que uno cualquiera de los alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo, heteroaralquilo y heterocicilalquilo mencionados anteriormente puede estar opcionalmente sustituido.

- 10 Una realización se refiere a un compuesto de fórmula 2:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que independientemente para cada aparición:

- 15 R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo, heteroaralquilo, heterocicilalquilo, $-\text{COR}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{SO}_2(\text{R}^6)$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^7)$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^7)$ y $-\text{C}(\text{R}^4)_2\text{p}-\text{R}^5$;

R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo, heteroaralquilo, heterocicilalquilo, $-\text{C}(\text{R}^4)_2\text{p}-\text{R}^5$, $-\text{COR}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{SO}_2(\text{R}^6)$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^7)$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^7)$ - $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^6)(\text{OR}^7)$; o R² y R³ se unen juntos para formar un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido;

- 20 R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterocicilalquilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo;

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-\text{N}(\text{R}^8)(\text{R}^9)$, $-\text{N}(\text{R}^8)\text{COR}^9$, $-\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{N}(\text{R}^8)\text{SO}_2(\text{R}^9)$, $-\text{CON}(\text{R}^8)(\text{R}^9)$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)(\text{R}^9)$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^8)(\text{R}^9)$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^8$, $-\text{COOR}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OH})(\text{R}^8)$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{OR}^8$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^8$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$, $-\text{OR}^8$, $-\text{COR}^8$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^8)(\text{OR}^9)$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^8)(\text{OR}^9)$ y $-\text{N}(\text{R}^8)\text{P}(\text{O})(\text{OR}^8)(\text{OR}^9)$;

- 25 R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo, heteroaralquilo y heterocicilalquilo;

R⁷ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo, heteroaralquilo y heterocicilalquilo; o R⁶ y R⁷ se unen juntos para formar un anillo heterocíclico;

- 30 R⁸ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo, heteroaralquilo y heterocicilalquilo;

R⁹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo, heteroaralquilo y heterocicilalquilo; o R⁸ y R⁹ se unen juntos para formar un anillo heterocíclico;

- 35 R²⁰ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo, heteroaralquilo, heterocicilalquilo, halógeno, haloalquilo, trifluorometilo, fluoroalquilo, perfluoroalquilo, tio, ciano, hidroxilo, metoxilo, alcoxilo, fenoxilo, ariloxilo, heteroariloxilo, carboxilo, alcocarbonilo, acilo, nitro, amino, alquilamino, arilamino, heteroarilamino, amido, acilamino, sulfato, sulfonato, sulfonilo, sulfóxido, sulfonamido, sulfamoilo, $-\text{C}(\text{R}^4)_2\text{p}-\text{R}^5$; NR¹⁴R¹⁵, OR¹⁶ y SR¹⁶;

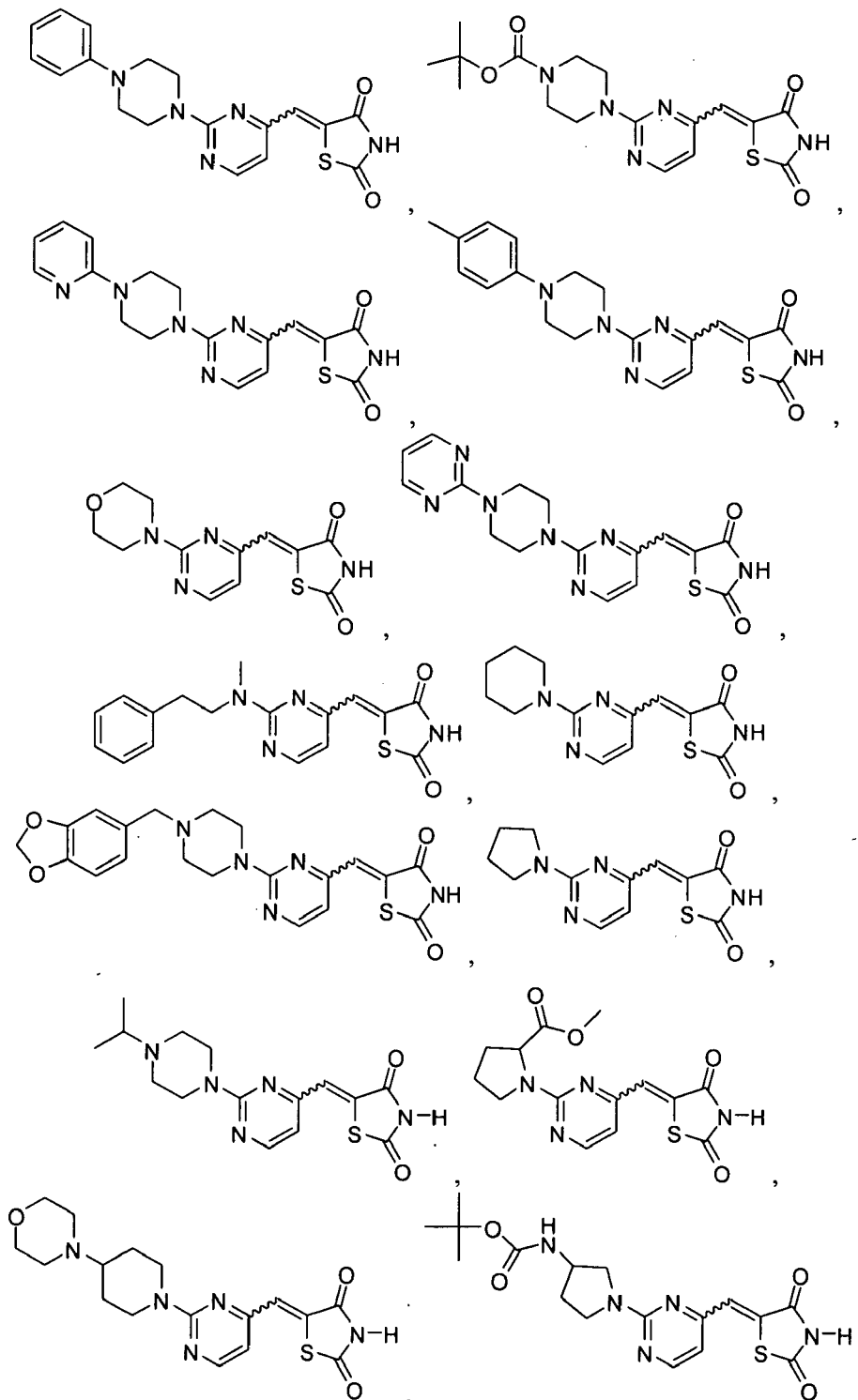
- 40 R¹⁴ y R¹⁵ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo, heteroaralquilo, heterocicilalquilo, $-\text{C}(\text{R}^4)_2\text{p}-\text{R}^5$, $-\text{COR}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{SO}_2(\text{R}^6)$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^7)$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^7)$ y $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^6)(\text{OR}^7)$; o R¹⁴ y R¹⁵ se unen juntos para formar un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido;

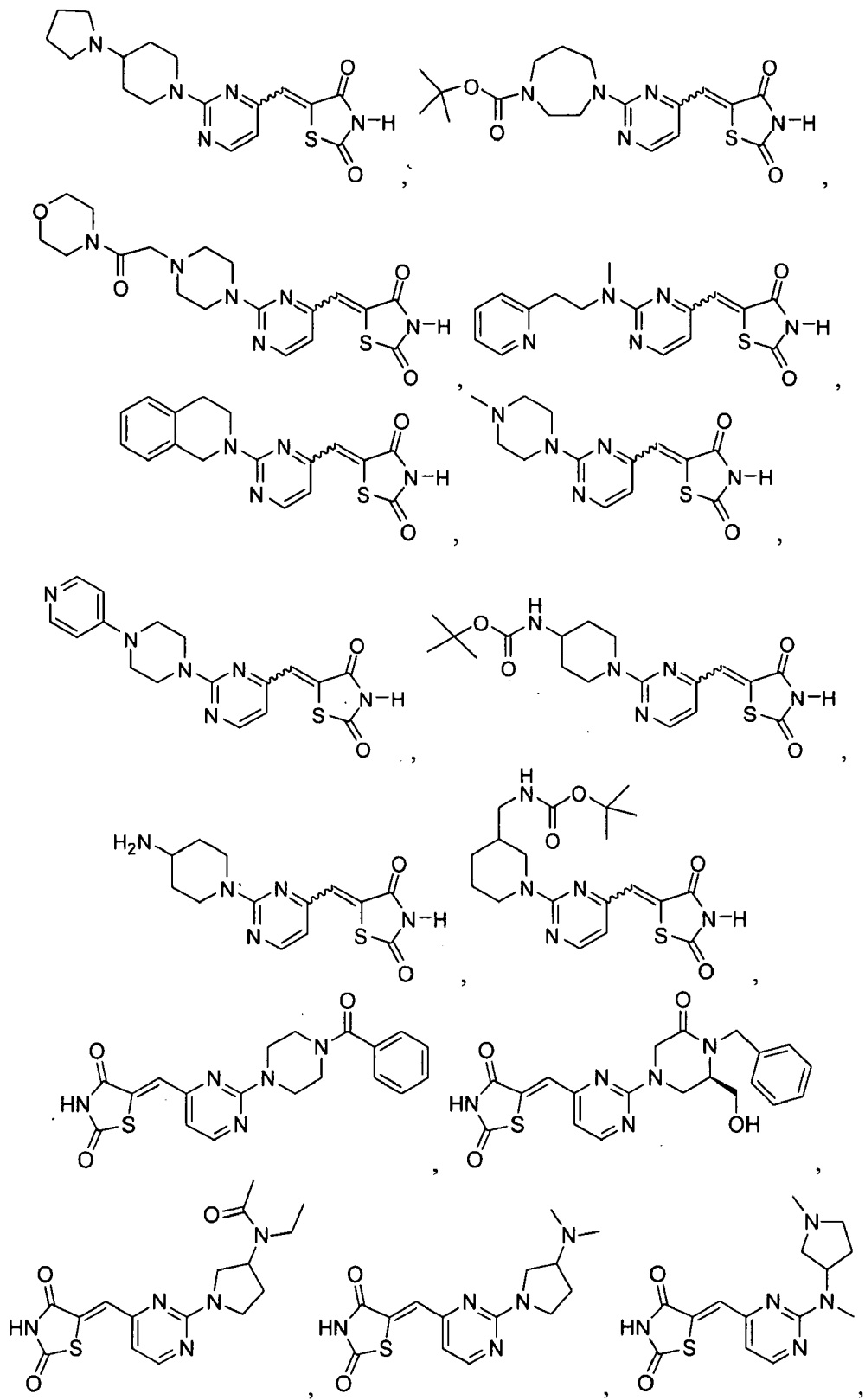
R¹⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenoilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo, heteroaralquilo, heterocicliilalquilo, $-\text{C}(\text{R}^4)_2\text{p}-\text{R}^5$, $-\text{COR}^6$ y $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^7)$; y

p es 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;

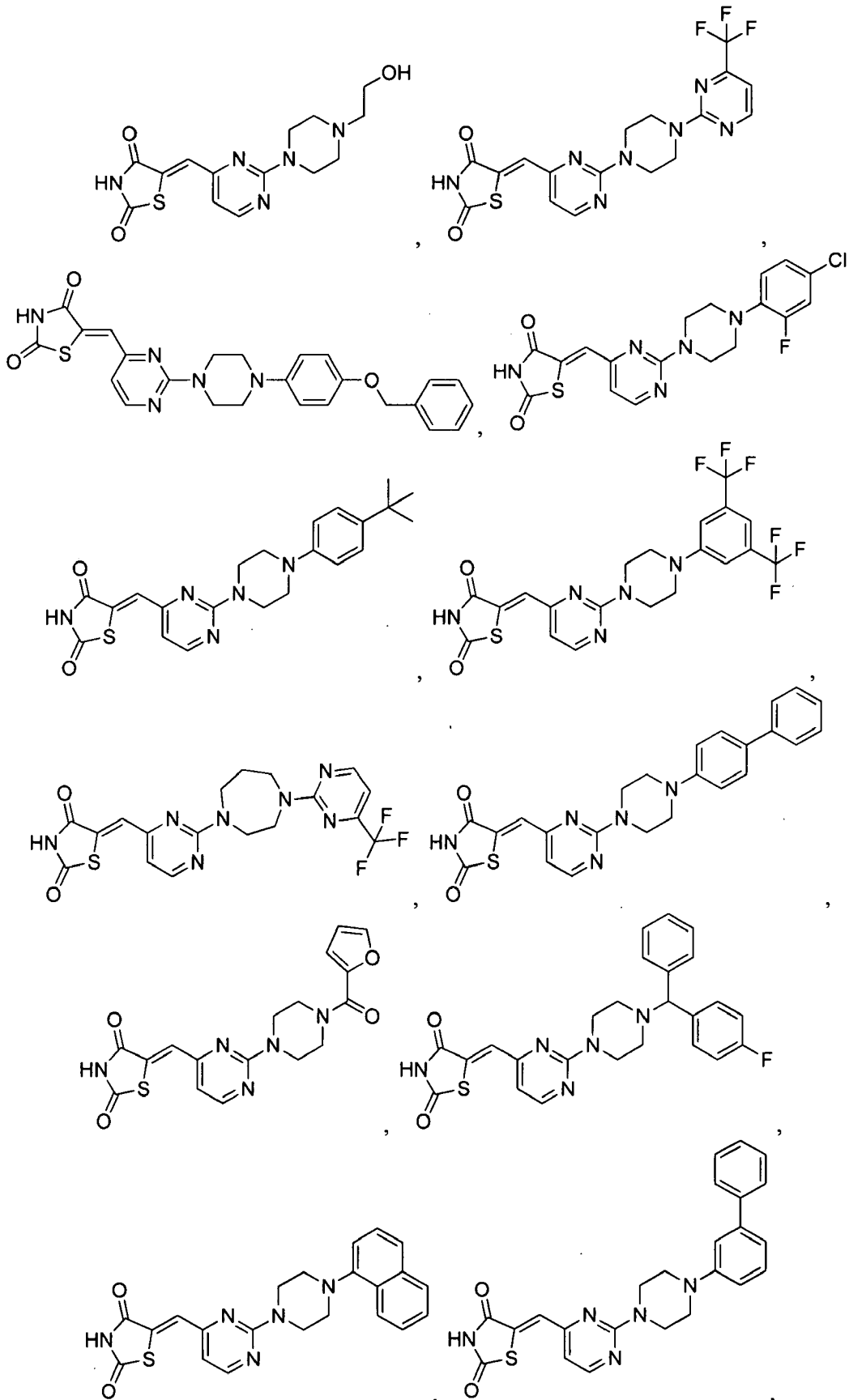
5 en la que uno cualquiera de los alquilo, alquenoilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo, heteroaralquilo y heterocicliilalquilo mencionados anteriormente puede estar opcionalmente sustituido.

Un aspecto de la invención se refiere a un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado del grupo que consiste en:

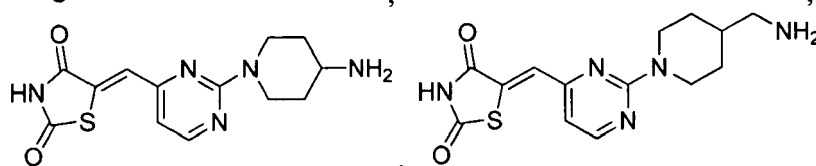
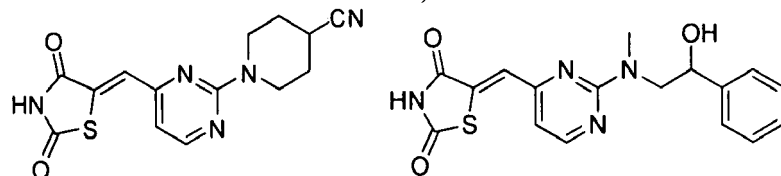
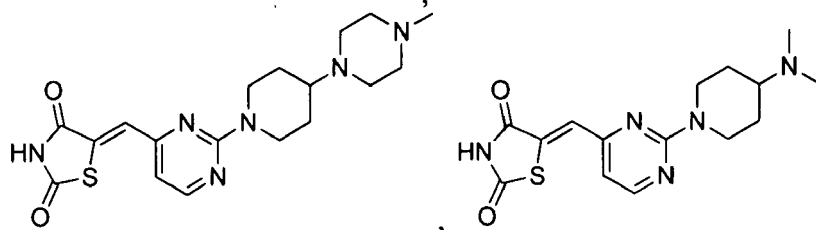
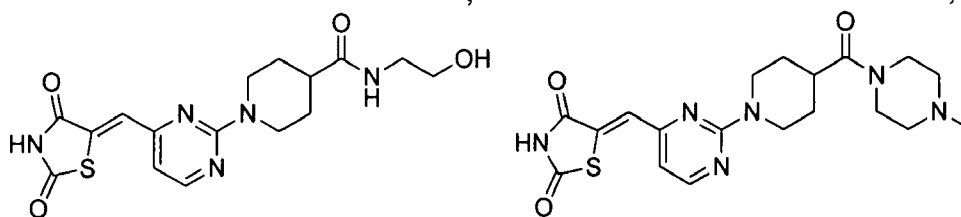
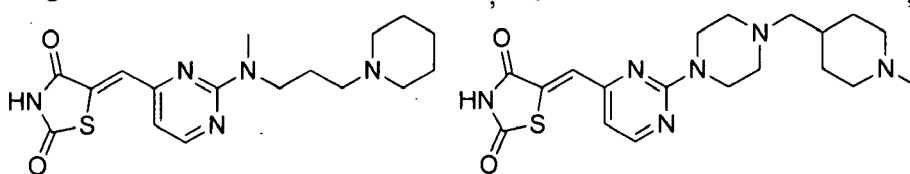
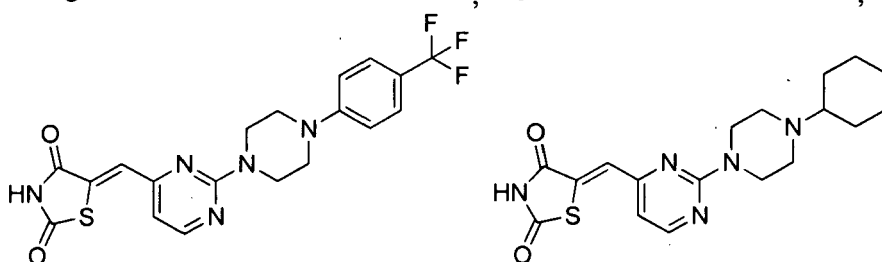
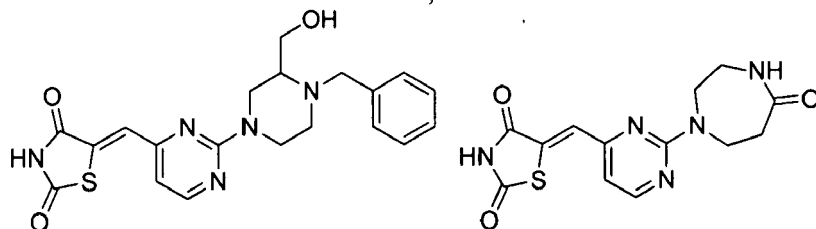
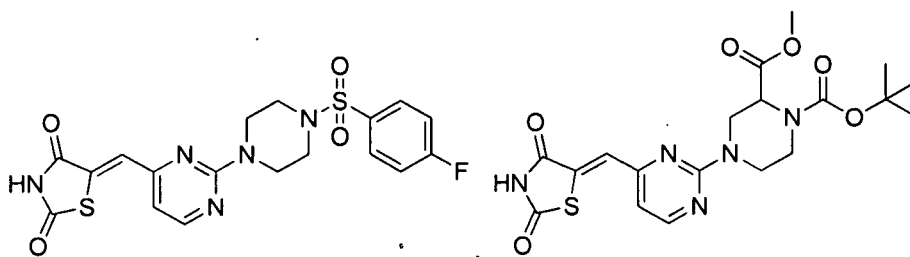




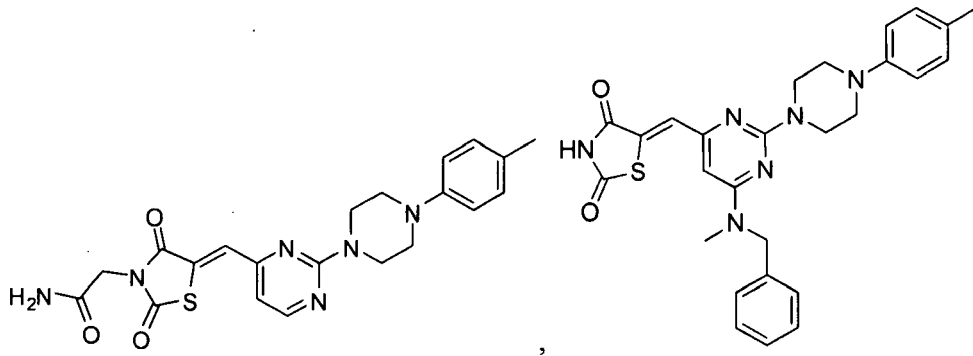
5



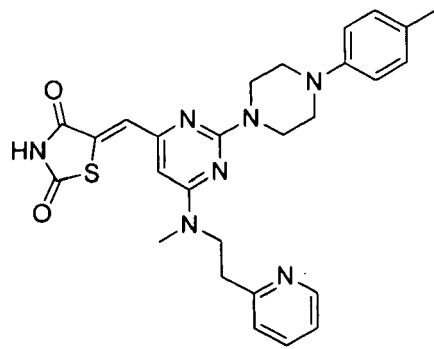
5



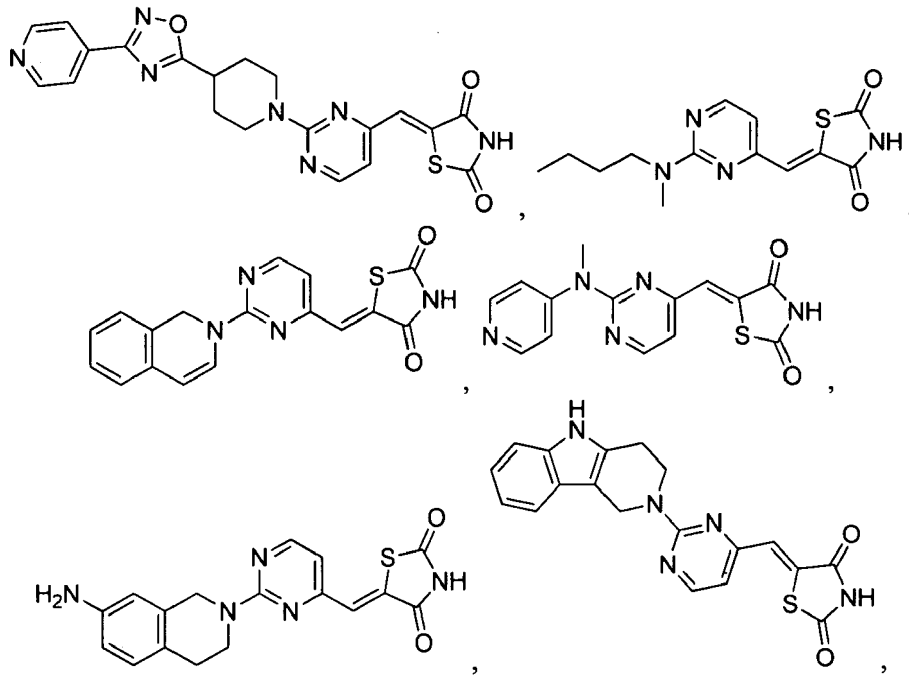
5

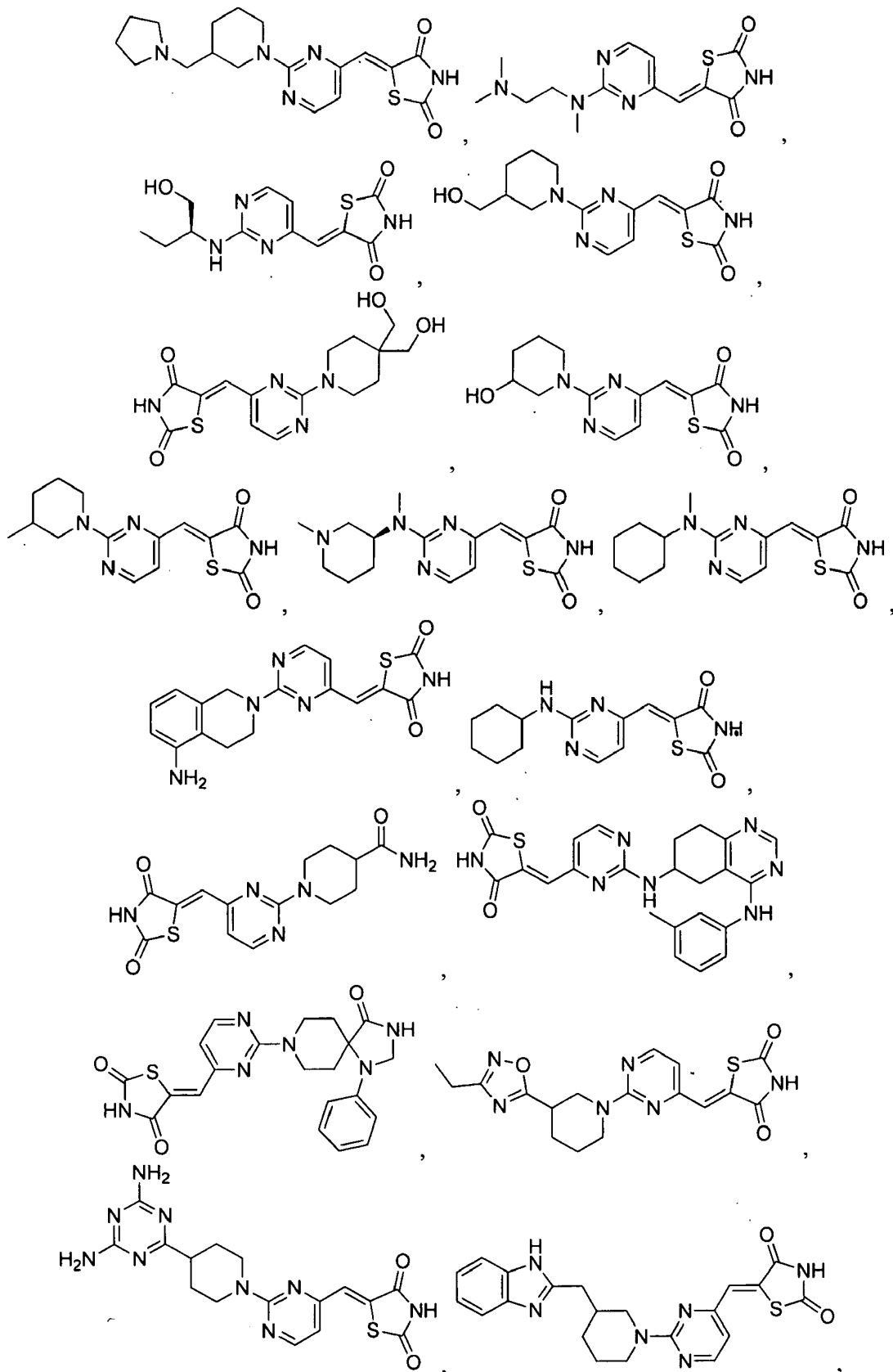


y



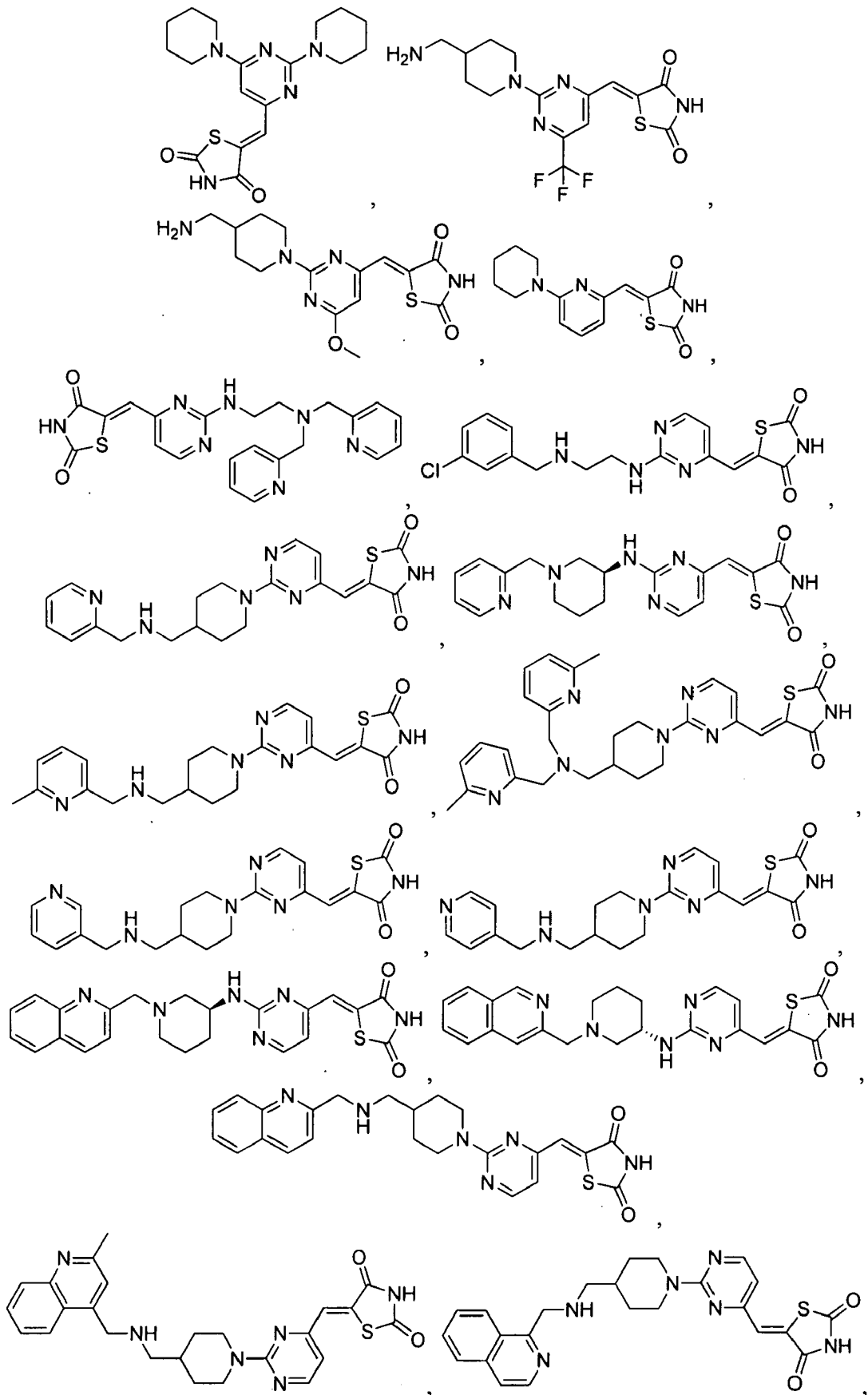
5 Un aspecto de la invención se refiere a un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado del grupo que consiste en:

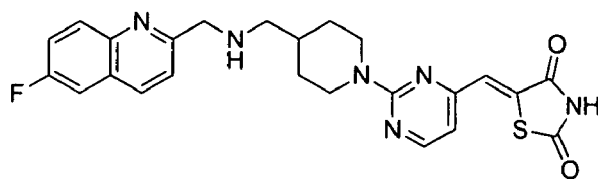
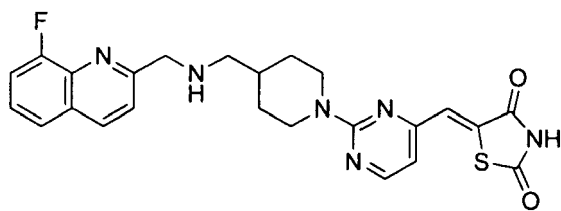
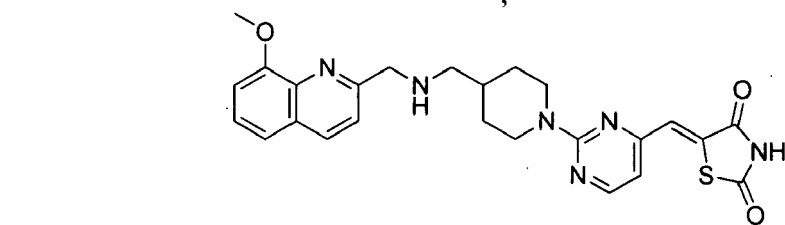
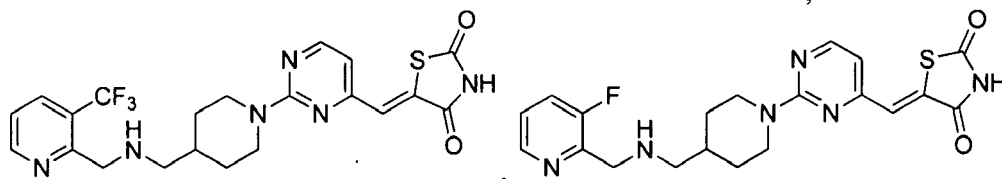
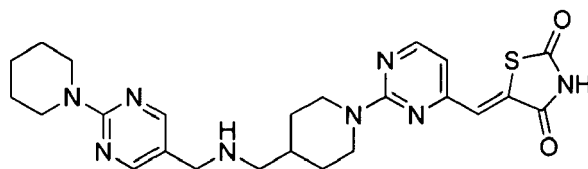
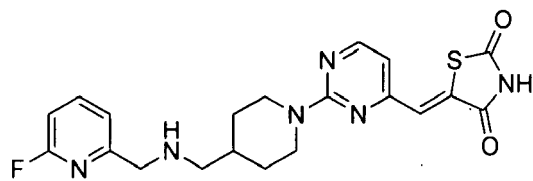
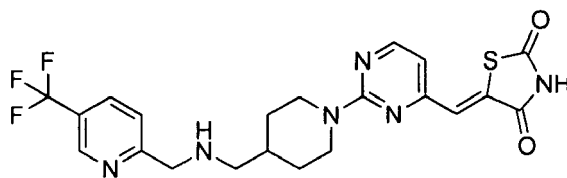
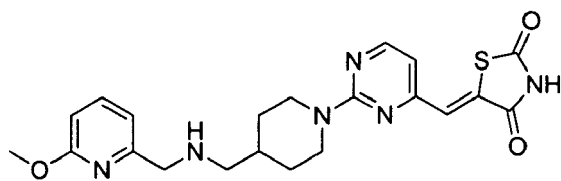




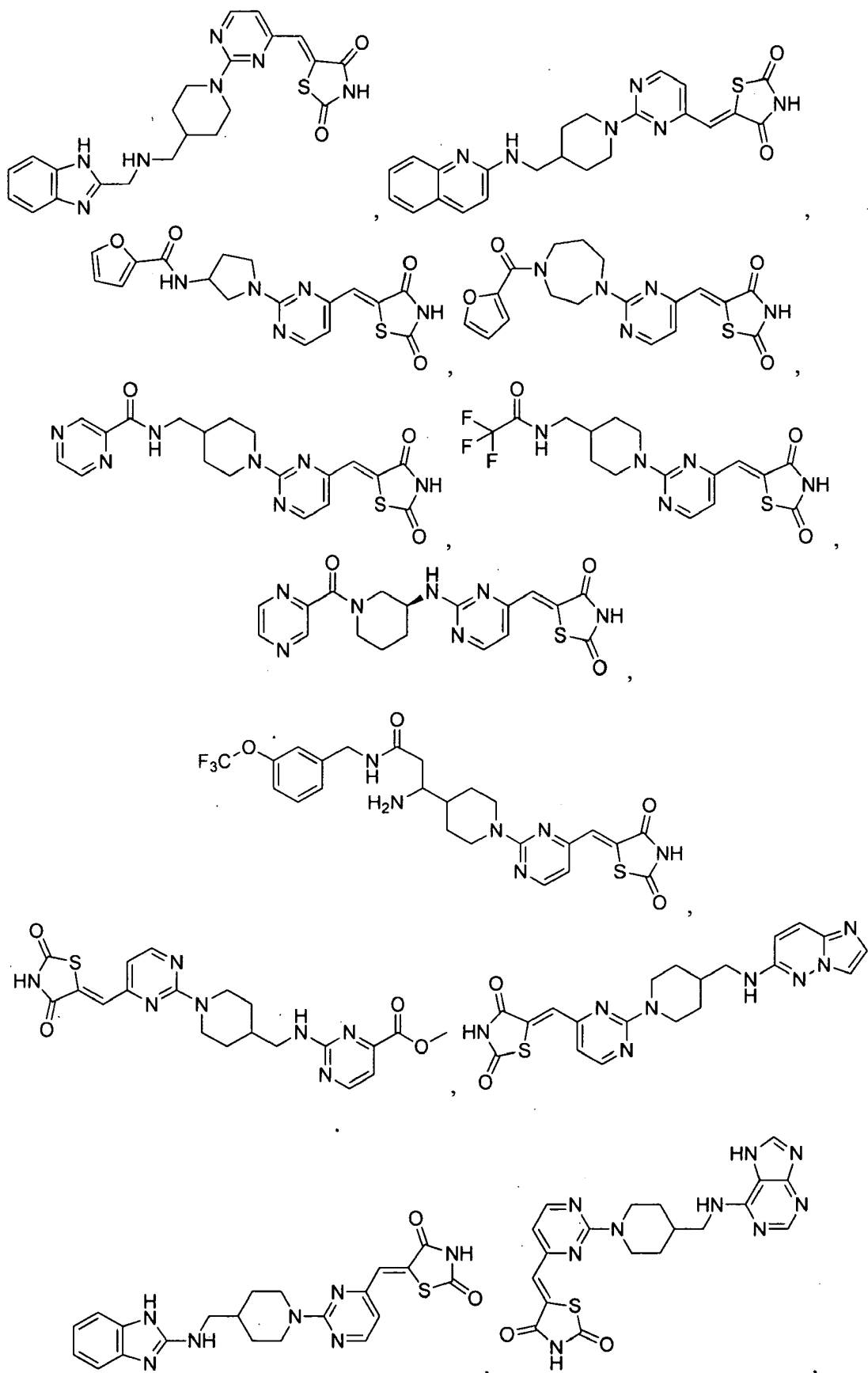
5

5

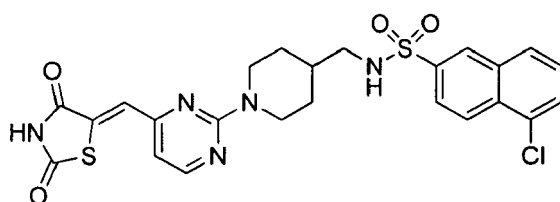
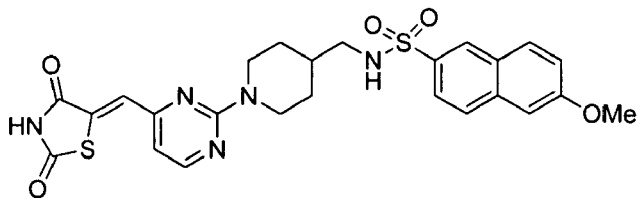
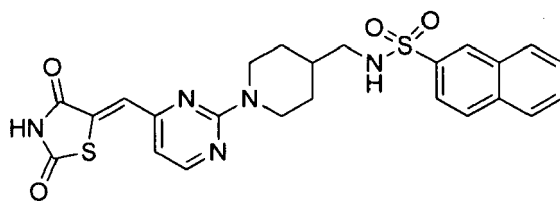




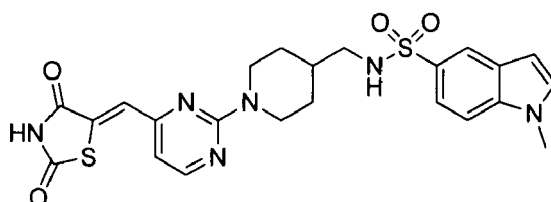
5



5



5 y



Una realización se refiere a uno cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en la que el compuesto es un inhibidor de CK1, CK1 γ 1, CK1 γ 2 o CK1 γ 3. En una realización, el compuesto tiene una CI_{50} de menos de 5000 nM para CK1, CK1 γ 1, CK1 γ 2 o CK1 γ 3. En una realización, el compuesto tiene una CI_{50} de menos de 1000 nM para CK1, CK1 γ 1, CK1 γ 2 o CK1 γ 3. En una realización, el compuesto tiene una CI_{50} de menos de 500 nM para CK1, CK1 γ 1, CK1 γ 2 o CK1 γ 3.

Una realización se refiere a uno cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en la que el compuesto es un inhibidor de CK2. En una realización, el compuesto tiene una CI_{50} de menos de 5000 nM para CK2. En una realización, el compuesto tiene una CI_{50} de menos de 1000 nM para CK2. En una realización, el compuesto tiene una CI_{50} de menos de 500 nM para CK2.

Una realización se refiere a uno cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en la que el compuesto es un inhibidor de PIM1, PIM2 o PIM3. En una realización, el compuesto tiene una CI_{50} de menos de 5000 nM para PIM1, PIM2 o PIM3. En una realización, el compuesto tiene una CI_{50} de menos de 1000 nM para PIM1, PIM2 o PIM3. En una realización, el compuesto tiene una CI_{50} de menos de 500 nM para PIM1, PIM2 o PIM3.

Una realización se refiere a uno cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en la que el compuesto es un inhibidor de la ruta de Wnt.

Una realización se refiere a uno cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en la que el compuesto es un inhibidor de la ruta de TGF β .

Una realización se refiere a uno cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en la que el compuesto es un inhibidor de la ruta de JAK/STAT.

Una realización se refiere a uno cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en la que el compuesto

es un inhibidor de la ruta de mTOR.

Una realización se refiere a uno cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en la que el compuesto es un modulador de la degradación de Pgp, el flujo de salida de fármacos o la resistencia a fármacos.

5 Otra realización se refiere a una composición farmacéutica que comprende uno cualquiera o una combinación de los compuestos mencionados anteriormente y un portador farmacéuticamente aceptable.

Otra realización se refiere a un método de inhibición de la actividad CK1, que comprende poner en contacto CK1, CK1 γ 1, CK1 γ 2 o CK1 γ 3 con uno cualquiera de los compuestos o las composiciones farmacéuticas mencionados anteriormente.

10 Otra realización se refiere a un método de inhibición de la actividad CK2, que comprende poner en contacto CK2 con uno cualquiera de los compuestos o las composiciones farmacéuticas mencionados anteriormente.

Otra realización se refiere a un método de tratamiento o prevención de un estado asociado con actividad CK1, CK1 γ 1, CK1 γ 2 o CK1 γ 3 aberrante, que comprende administrar a un mamífero que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de uno cualquiera de los compuestos o las composiciones farmacéuticas mencionados anteriormente.

15 Otra realización se refiere a un método de tratamiento o prevención de un estado asociado con actividad CK2 aberrante, que comprende administrar a un mamífero que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de uno cualquiera de los compuestos o las composiciones farmacéuticas mencionados anteriormente.

20 Otra realización se refiere a un método de tratamiento de cáncer, que comprende administrar a un mamífero que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de uno cualquiera de los compuestos o las composiciones farmacéuticas mencionados anteriormente. En una realización, el cáncer es un cáncer de un sistema seleccionado del grupo que consiste en el sistema hematopoyético, sistema inmunitario, sistema endocrino, sistema pulmonar, sistema gastrointestinal, sistema musculoesquelético, sistema reproductor, sistema nervioso central y sistema urológico. En una realización, el cáncer está ubicado en los tejidos mieloides, tejidos linfoides, tejidos pancreáticos, tejidos tiroideos, tejidos pulmonares, tejidos colónicos, tejidos rectales, tejidos anales, tejidos hepáticos, la piel, el hueso, tejidos ováricos, tejidos uterinos, tejidos cervicouterinos, de mama, próstata, tejidos testiculares, el cerebro, tronco encefálico, tejidos meníngeos, el riñón o la vejiga del mamífero. En una realización, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de mama, cáncer de colon, mieloma múltiple, cáncer de próstata, Linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, leucemia, tumor maligno hematológico, carcinoma de células renales, cáncer renal, melanoma maligno, cáncer de páncreas, cáncer de pulmón, carcinoma colorrectal, cáncer cerebral, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de vejiga, cáncer de tiroides, cáncer de ovario, cáncer cervicouterino y síndrome mielodisplásico.

25

30

Otra realización se refiere a un método de tratamiento de leucemia u otros tumores sólidos hematológicos, que comprende administrar a un mamífero que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de uno cualquiera de los compuestos o las composiciones farmacéuticas mencionados anteriormente.

35 Otra realización se refiere a un método de tratamiento de enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar a un mamífero que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de uno cualquiera de los compuestos o las composiciones farmacéuticas mencionados anteriormente.

40 Otra realización se refiere a un método de tratamiento de una enfermedad dependiente de Wnt, que comprende administrar a un mamífero que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de uno cualquiera de los compuestos o las composiciones farmacéuticas mencionados anteriormente.

Otra realización se refiere a un método de tratamiento de una enfermedad dependiente de TGF β , que comprende administrar a un mamífero que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de uno cualquiera de los compuestos o las composiciones farmacéuticas mencionados anteriormente.

45 Otra realización se refiere a un método de tratamiento de una enfermedad dependiente de JAK/STAT, que comprende administrar a un mamífero que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de uno cualquiera de los compuestos o las composiciones farmacéuticas mencionados anteriormente.

Otra realización se refiere a un método de tratamiento de una enfermedad dependiente de mTOR, que comprende administrar a un mamífero que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de uno cualquiera de los compuestos o las composiciones farmacéuticas mencionados anteriormente.

Otra realización se refiere a un método de tratamiento o prevención de inflamación, enfermedades inflamatorias (por ejemplo, osteoartritis y artritis reumatoide), estados neurológicos (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer) y neurodegeneración, que comprende administrar a un mamífero que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de uno cualquiera de los compuestos o las composiciones farmacéuticas mencionados anteriormente.

- 5 Otra realización se refiere a un método de tratamiento o prevención de enfermedades y estados relacionados con los huesos, incluyendo osteoporosis y formación ósea o facilitación de la restauración ósea, que comprende administrar a un mamífero que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de uno cualquiera de los compuestos o las composiciones farmacéuticas mencionados anteriormente.

- 10 Otra realización se refiere a un método de tratamiento o prevención de hipoglucemia, síndrome metabólico y diabetes, que comprende administrar a un mamífero que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de uno cualquiera de los compuestos o las composiciones farmacéuticas mencionados anteriormente.

Otra realización se refiere a un método para influir en la apoptosis (por ejemplo, aumentar la tasa de apoptosis en células cancerosas), que comprende administrar a un mamífero que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de uno cualquiera de los compuestos o las composiciones farmacéuticas mencionados anteriormente.

- 15 Otra realización se refiere a un método de tratamiento o prevención de desarrollo embrionario aberrante, que comprende administrar a un mamífero que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de uno cualquiera de los compuestos o las composiciones farmacéuticas mencionados anteriormente.

Otra realización se refiere a un método de inhibición de la actividad PIM, que comprende poner en contacto PIM1, PIM2 o PIM3 con uno cualquiera de los compuestos o las composiciones farmacéuticas mencionados anteriormente.

- 20 Otra realización se refiere a un método de tratamiento o prevención de un estado asociado con una actividad PIM aberrante, que comprende administrar a un mamífero que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de uno cualquiera de los compuestos o las composiciones farmacéuticas mencionados anteriormente.

- 25 Otra realización se refiere a un método de modulación de la degradación de Pgp y/o la actividad de flujo de salida de fármacos, que comprende poner en contacto una célula con uno cualquiera de los compuestos o las composiciones farmacéuticas mencionados anteriormente.

Otra realización se refiere a un método de tratamiento de un tumor maligno basándose en la modulación de Pgp, que comprende administrar a un mamífero que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de uno cualquiera de los compuestos o las composiciones farmacéuticas mencionados anteriormente.

- 30 Otra realización se refiere a un método de tratamiento de un tumor maligno basándose en la modulación de Pgp, que comprende administrar a un mamífero que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de uno cualquiera de los compuestos o las composiciones farmacéuticas mencionados anteriormente, junto con otro fármaco, compuesto o material, para suprimir la resistencia al fármaco, compuesto o material.

Breve descripción de las figuras

La figura 1 representa la actividad relativa de CK1 γ 1(h) en función de la concentración del compuesto 4981.

- 35 La figura 2 representa la actividad relativa de CK1 γ 2(h) en función de la concentración del compuesto 4981.

La figura 3 representa la actividad relativa de CK1 γ 3(h) en función de la concentración del compuesto 4981.

La figura 4 representa la actividad relativa de CK1 δ (h) en función de la concentración del compuesto 4981.

La figura 5 representa la actividad relativa de CK1(y) en función de la concentración del compuesto 4981.

La figura 6 representa la actividad relativa de CK1 γ 1(h) en función de la concentración del compuesto 4993.

- 40 La figura 7 representa la actividad relativa de CK1 γ 2(h) en función de la concentración del compuesto 4993.

La figura 8 representa la actividad relativa de CK1 γ 3(h) en función de la concentración del compuesto 4993.

La figura 9 representa la actividad relativa de CK1 δ (h) en función de la concentración del compuesto 4993.

La figura 40 representa la actividad relativa de CK1(y) en función de la concentración del compuesto 5000.

La figura 41 representa la curva dosis-respuesta y la CE_{50} de la gemcitabina frente a células PC-3, datos que sirven como control experimental.

5 La figura 42 representa la curva dosis-respuesta y la CE_{50} de la gemcitabina frente a células OVCAR-3, datos que sirven como control experimental.

La figura 43 representa la curva dosis-respuesta y la CE_{50} de la gemcitabina frente a células LNCaP, datos que sirven como control experimental.

La figura 44 representa la curva dosis-respuesta y la CE_{50} de la gemcitabina frente a células Jurkat, datos que sirven como control experimental.

10 La figura 45 representa la curva dosis-respuesta y la CE_{50} de la gemcitabina frente a células MDA-MB-468, datos que sirven como control experimental.

La figura 46 representa la curva dosis-respuesta y la CI_{50} de la gemcitabina frente a células HCT116, datos que sirven como control experimental.

15 La figura 47 representa la curva dosis-respuesta y la CI_{50} de la gemcitabina frente a células A549, datos que sirven como control experimental.

La figura 48 representa la curva dosis-respuesta y la CI_{50} de la gemcitabina frente a células DU 145, datos que sirven como control experimental.

La figura 49 representa la curva dosis-respuesta y la CI_{50} del sorafenib frente a células HC1954, datos que sirven como control experimental.

20 La figura 50 representa la curva dosis-respuesta y la CE_{50} del sorafenib frente a células Caco-2, datos que sirven como control experimental.

La figura 51 representa la curva dosis-respuesta y la CI_{50} del compuesto 4991 frente a células OVCAR-3 en comparación con cisplatino.

25 La figura 52 representa la curva dosis-respuesta y la CI_{50} del compuesto 4991 frente a células OVCAR-8 en comparación con cisplatino.

La figura 53 representa la curva dosis-respuesta y la CI_{50} del compuesto 4991 frente a células SK-OV-3 en comparación con cisplatino.

Descripción detallada de la invención

DEFINICIONES

30 Las definiciones de los términos usados en el presente documento incorporan las definiciones del presente estado de la técnica reconocidas para cada término en los campos químico y farmacéutico. Cuando sea apropiado, se proporciona ilustración. Las definiciones se aplican a los términos tal como se usan en toda esta especificación, a menos que se limite de otra manera en casos específicos, bien individualmente o bien como parte de un grupo más grande.

35 Cuando la estereoquímica no se indica específicamente, están incluidos dentro del alcance de la invención todos los estereoisómeros de los compuestos de la invención, como compuestos puros así como mezclas de los mismos. A menos que se indique de otro modo, están abarcados por la presente invención los enantiómeros individuales, diastereoisómeros, isómeros geométricos y combinaciones y mezclas de los mismos. También están abarcadas en la presente invención las formas cristalinas polimórficas y los solvatos.

40 Tal como se usa en el presente documento, el término "aislado" en relación con un compuesto de la presente invención significa que el compuesto no está en una célula u organismo y que el compuesto está separado de parte o todos los componentes que lo acompañan normalmente en su estado natural.

Tal como se usa en el presente documento, el término "puro" en relación con una muestra aislada de un compuesto de la presente invención significa que la muestra aislada contiene al menos el 60% en peso del compuesto.

Preferiblemente, la muestra aislada contiene al menos el 70% en peso del compuesto. Más preferiblemente, la muestra aislada contiene al menos el 80% en peso del compuesto. Incluso más preferiblemente, la muestra aislada contiene al menos el 90% en peso del compuesto. Lo más preferiblemente, la muestra aislada contiene al menos el 95% en peso del compuesto. La pureza de una muestra aislada de un compuesto de la presente invención puede evaluarse mediante varios métodos o una combinación de ellos; por ejemplo, cromatografía en capa fina, preparativa o ultrarrápida, espectrometría de masas, HPLC, análisis mediante RMN, y similares.

El término "heteroátomo" se reconoce en la técnica y se refiere a un átomo de cualquier elemento diferente de carbono o hidrógeno. Los heteroátomos ilustrativos incluyen boro, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre y selenio.

El término "alquilo" se reconoce en la técnica, e incluye grupos alifáticos saturados, incluyendo grupos alquilo de cadena lineal, grupos alquilo de cadena ramificada, grupos cicloalquilo (alíclicos), grupos cicloalquilo sustituidos con alquilo y grupos alquilo sustituidos con cicloalquilo. En ciertas realizaciones, un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada tiene 30 o menos átomos de carbono en su estructura principal (por ejemplo, C₁-C₃₀ para cadena lineal, C₃-C₃₀ para cadena ramificada), y alternativamente, 20 aproximadamente o menos. Asimismo, los grupos cicloalquilo tienen desde aproximadamente 3 hasta aproximadamente 10 átomos de carbono en su estructura de anillo, y alternativamente 5, 6 ó 7 carbonos aproximadamente en la estructura de anillo.

A menos que el número de carbonos se especifique de otro modo, "alquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo, tal como se definió anteriormente, pero que tiene desde uno hasta aproximadamente diez carbonos, alternativamente desde uno hasta aproximadamente seis átomos de carbono en su estructura principal. Asimismo, "alqueno inferior" y "alquino inferior" tienen longitudes de cadena similares.

El término "aralquilo" se reconoce en la técnica y se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo arilo (por ejemplo, un grupo aromático o heteroaromático).

Los términos "alqueno" y "alquino" se reconocen en la técnica y se refieren a grupos alifáticos insaturados análogos en cuanto a la longitud y posible sustitución a los grupos alquilo descritos anteriormente, pero que contienen al menos un doble o triple enlace, respectivamente.

El término "arilo" se reconoce en la técnica y se refiere a grupos aromáticos de un único anillo de 5, 6 y 7 miembros que pueden incluir desde cero hasta cuatro heteroátomos, por ejemplo, benceno, naftaleno, antraceno, pireno, pirrol, furano, tiofeno, imidazol, oxazol, tiazol, triazol, pirazol, piridina, pirazina, piridazina y pirimidina, y similares. Esos grupos arilo que tienen heteroátomos en la estructura de anillo también pueden denominarse "heterociclos de arilo" o "heteroaromáticos". El anillo aromático puede estar sustituido en una o más posiciones de anillo con tales sustituyentes tal como se describió anteriormente, por ejemplo, halógeno, azida, alquilo, aralquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, hidroxilo, alcoxilo, amino, nitro, sulfhidrilo, imino, amido, fosfonato, fosfinato, carbonilo, carboxilo, sililo, éter, alquiltio, sulfonilo, sulfonamido, cetona, aldehído, éster, heterociclilo, restos aromáticos o heteroaromáticos, -CF₃, -CN, y similares. El término "arilo" también incluye sistemas de anillos policíclicos que tienen dos o más anillos cíclicos en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos colindantes (los anillos son "anillos condensados") en los que al menos uno de los anillos es aromático, por ejemplo, los otros anillos cíclicos pueden ser grupos cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquino, arilo y/o heterociclilo.

Los términos orto, meta y para se reconocen en la técnica y se refieren a bencenos 1,2-, 1,3- y 1,4-disustituidos, respectivamente. Por ejemplo, los nombres 1,2-dimetilbenceno y orto-dimetilbenceno son sinónimos.

Los términos "heterociclilo", "heteroarilo" o "grupo heterocíclico" se reconocen en la técnica y se refieren a estructuras de anillo de 3 a aproximadamente 10 miembros, alternativamente anillos de 3 a aproximadamente 7 miembros, cuyas estructuras de anillo incluyen de uno a cuatro heteroátomos. Los heterociclos también pueden ser policíclicos. Los grupos heterociclilo incluyen, por ejemplo, tiofeno, tiantreno, furano, pirano, isobenzofurano, cromeno, xanteno, fenoxanteno, pirrol, imidazol, pirazol, isotiazol, isoxazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indolizina, isoindol, indol, indazol, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, pteridina, carbazol, carbolina, fenantridina, acridina, pirimidina, fenantrolina, fenazina, fenarsazina, fenotiazina, piperonilo, furazano, fenoxazina, pirrolidina, oxolano, tiolano, oxazol, piperidina, piperazina, morfolina, lactonas, lactamas tales como azetidionas y pirrolidinonas, sultamas, sultonas, y similares. El anillo heterocíclico puede estar sustituido en una o más posiciones con tales sustituyentes tal como se describió anteriormente, como por ejemplo, halógeno, alquilo, aralquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, hidroxilo, amino, nitro, sulfhidrilo, imino, amido, fosfonato, fosfinato, carbonilo, carboxilo, sililo, éter, alquiltio, sulfonilo, cetona, aldehído, éster, un heterociclilo, un resto aromático o heteroaromático, -CF₃, -CN, y similares.

El término "opcionalmente sustituido" se refiere a un grupo químico, tal como alquilo, cicloalquilarilo, y similares, en el que uno o más hidrógenos pueden sustituirse por un sustituyente tal como se describe en el presente documento, incluyendo pero sin limitarse a halógeno, azida, alquilo, aralquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, hidroxilo, alcoxilo, amino, nitro, sulfhidrilo, imino, amido, fosfonato, fosfinato, carbonilo, carboxilo, sililo, éter, alquiltio, sulfonilo,

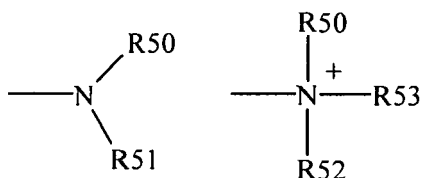
sulfonamido, cetona, aldehído, éster, heterociclilo, restos aromáticos o heteroaromáticos, -CF₃, -CN, y similares.

5 Los términos “policiclilo” o “grupo policíclico” se reconocen en la técnica y se refieren a dos o más anillos (por ejemplo, grupos cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo y/o heterociclilo) en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos colindantes, por ejemplo, los anillos son “anillos condensados”. Los anillos que se unen a través de átomos no adyacentes se denominan anillos “unidos por puente”. Cada uno de los anillos del policiclo puede estar sustituido con tales sustituyentes tal como se describió anteriormente, como por ejemplo, halógeno, alquilo, aralquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, hidroxilo, amino, nitro, sulfhidrilo, imino, amido, fosfonato, fosfinato, carbonilo, carboxilo, sililo, éter, alquiltio, sulfonilo, cetona, aldehído, éster, un heterociclilo, un resto aromático o heteroaromático, -CF₃, -CN, y similares.

10 El término “carbociclo” se reconoce en la técnica y se refiere a un anillo aromático o no aromático en el que cada átomo del anillo es carbono.

15 El término “nitro” se reconoce en la técnica y se refiere a -NO₂; el término “halógeno” se reconoce en la técnica y se refiere a -F, -Cl, -Br o -I; el término “sulfhidrilo” se reconoce en la técnica y se refiere a -SH; el término “hidroxilo” significa -OH; y el término “sulfonilo” se reconoce en la técnica y se refiere a -SO₂-. “Haluro” designa el anión correspondiente de los halógenos, y “pseudohaluro” tiene la definición expuesta en 560 de Advanced Inorganic Chemistry de Cotton y Wilkinson.

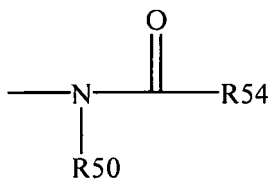
Los términos “amina” y “amino” se reconocen en la técnica y se refieren a aminas tanto no sustituidas como sustituidas, por ejemplo, un resto que puede representarse mediante las fórmulas generales:



20 en las que R50, R51 y R52 representan cada uno independientemente un hidrógeno, un alquilo, un alquenilo, -(CH₂)_m-R61, o R50 y R51, junto con el átomo de N al que están unidos completan un heterociclo que tiene desde 4 hasta 8 átomos en la estructura de anillo; R61 representa un arilo, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, un heterociclo o un policiclo; y m es cero o un número entero en el intervalo de 1 a 8. En otras realizaciones, R50 y R51 (y opcionalmente R52) representan cada uno independientemente un hidrógeno, un alquilo, un alquenilo o -(CH₂)_m-R61. Por tanto, el término “alquilamina” incluye un grupo amina, tal como se definió anteriormente, que tiene un alquilo sustituido o no sustituido unido al mismo, es decir, al menos uno de R50 y R51 es un grupo alquilo.

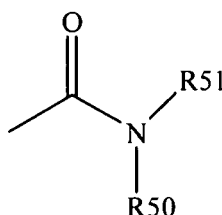
25

El término “acilamino” se reconoce en la técnica y se refiere a un resto que puede representarse mediante la fórmula general:



30 en la que R50 es tal como se definió anteriormente, y R54 representa un hidrógeno, un alquilo, un alquenilo o -(CH₂)_m-R61, en el que m y R61 son tal como se definieron anteriormente.

El término “amido” se reconoce en la técnica como un carbonilo amino-sustituido e incluye un resto que puede representarse mediante la fórmula general:

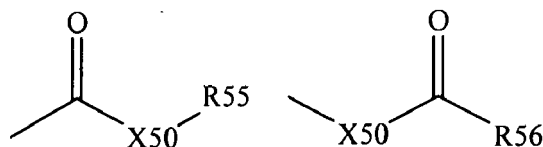


35 en la que R50 y R51 son tal como se definieron anteriormente. Ciertas realizaciones de la amida en la presente

invención no incluirán imidas que pueden ser inestables.

5 El término “alquiltio” se refiere a un grupo alquilo, tal como se definió anteriormente, que tienen un radical azufre unido al mismo. En ciertas realizaciones, el resto “alquiltio” se representa mediante uno de -S-alquilo, -S-alqueno, -S-alquino, y -S-(CH₂)_m-R61, en el que m y R61 se definieron anteriormente. Los grupos alquiltio representativos incluyen metiltio, etiltio, y similares.

El término “carboxilo” se reconoce en la técnica e incluye tales restos como los que pueden representarse mediante las fórmulas generales:

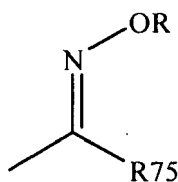


10 en las que X50 es un enlace o representa un oxígeno o un azufre, y R55 y R56 representan un hidrógeno, un alquilo, un alqueno, -(CH₂)_m-R61 o una sal farmacéuticamente aceptable, R56 representa un hidrógeno, un alquilo, un alqueno o -(CH₂)_m-R61, en el que m y R61 se definieron anteriormente. Cuando X50 es un oxígeno y R55 o R56 no es hidrógeno, la fórmula representa un “éster”. Cuando X50 es un oxígeno, y R55 es tal como se definió anteriormente, el resto se denomina en el presente documento grupo carboxilo, y particularmente cuando R55 es un hidrógeno, la fórmula representa un “ácido carboxílico”. Cuando X50 es un oxígeno, y R56 es hidrógeno, la fórmula representa un “formiato”. En general, cuando el átomo de oxígeno de la fórmula anterior se reemplaza por azufre, la fórmula representa un grupo “tiolcarbonylo”. Cuando X50 es un azufre y R55 o R56 no es hidrógeno, la fórmula representa un “tioléster”. Cuando X50 es un azufre y R55 es hidrógeno, la fórmula representa un “ácido tiolcarboxílico”. Cuando X50 es un azufre y R56 es hidrógeno, la fórmula representa un “tiolformiato”. Por otro lado, cuando X50 es un enlace, y R55 no es hidrógeno, la fórmula anterior representa un grupo “cetona”. Cuando X50 es un enlace, y R55 es hidrógeno, la fórmula anterior representa un grupo “aldehído”.

El término “carbamoilo” se refiere a -O(C=O)NRR', en el que R y R' son independientemente H, grupos alifáticos, grupos arilo o grupos heteroarilo.

El término “oxo” se refiere a un oxígeno de carbonilo (=O).

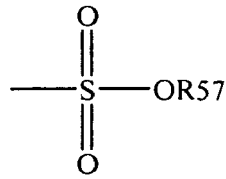
25 Los términos “oxima” y “éter de oxima” se reconocen en la técnica y se refieren a restos que pueden representarse mediante la fórmula general:



en la que R75 es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, arilo, aralquilo o -(CH₂)_m-R61. El resto es una “oxima” cuando R es H; y es un “éter de oxima” cuando R es alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, arilo, aralquilo o -(CH₂)_m-R61.

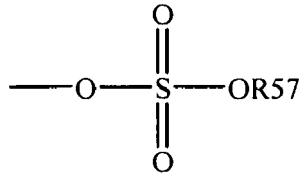
30 Los términos “alcoxilo” o “alcoxi” se reconocen en la técnica y se refieren a un grupo alquilo, tal como se definió anteriormente, que tiene un radical oxígeno unido al mismo. Los grupos alcoxilo representativos incluyen metoxilo, etoxilo, propiloxilo, terc-butoxilo y similares. Un “éter” son dos hidrocarburos unidos covalentemente por un oxígeno. Por consiguiente, el sustituyente de un alquilo que convierte ese alquilo en un éter es o se asemeja a un alcoxilo, tal como puede representarse mediante uno de -O-alquilo, -O-alqueno, -O-alquino, -O-(CH₂)_m-R61, en el que m y R61 se describieron anteriormente.

El término “sulfonato” se reconoce en la técnica y se refiere a un resto que puede representarse mediante la fórmula general:



en la que R57 es un par de electrones, hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o arilo.

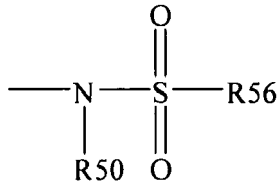
El término "sulfato" se reconoce en la técnica e incluye un resto que puede representarse mediante la fórmula general:



5

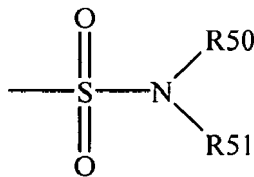
en la que R57 es tal como se definió anteriormente.

El término "sulfonamido" se reconoce en la técnica e incluye un resto que puede representarse mediante la fórmula general:



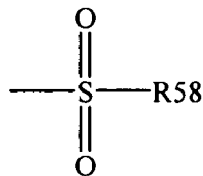
10 en la que R50 y R56 son tal como se definieron anteriormente.

El término "sulfamoilo" se reconoce en la técnica y se refiere a un resto que puede representarse mediante la fórmula general:



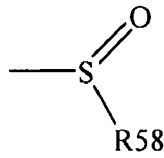
en la que R50 y R51 son tal como se definieron anteriormente.

15 El término "sulfonilo" se reconoce en la técnica y se refiere a un resto que puede representarse mediante la fórmula general:



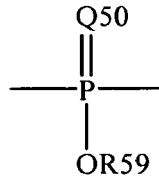
en la que R58 es uno de los siguientes: hidrógeno, alquilo, alquenoilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo.

20 El término "sulfóxido" se reconoce en la técnica y se refiere a un resto que puede representarse mediante la fórmula general:

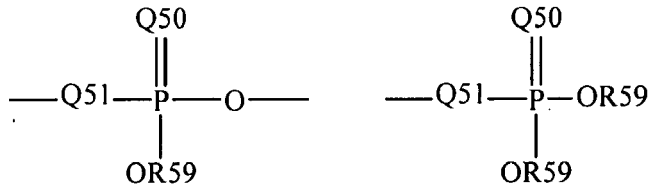


en la que R58 se definió anteriormente.

El término "fosforilo" se reconoce en la técnica y puede representarse en general por la fórmula:

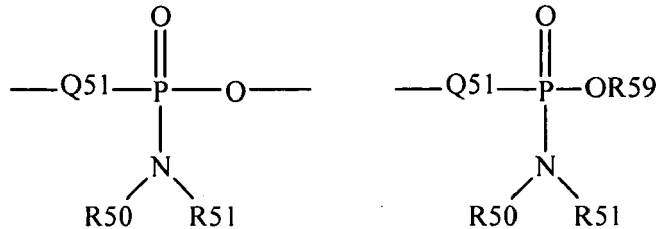


- 5 en la que Q50 representa S u O, y R59 representa hidrógeno, un alquilo inferior o un arilo. Cuando se usa para sustituir, por ejemplo, un alquilo, el grupo fosforilo del fosforilalquilo puede representarse mediante las fórmulas generales:



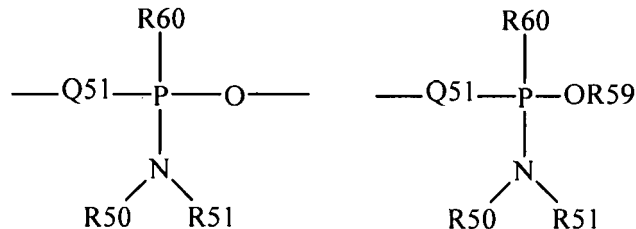
- 10 en las que Q50 y R59, cada uno independientemente, se definieron anteriormente, y Q51 representa O, S o N. Cuando Q50 es S, el resto fosforilo es un "fosfortioato".

El término "fosforamidita" se reconoce en la técnica y puede representarse en las fórmulas generales:



en las que Q51, R50, R51 y R59 son tal como se definieron anteriormente.

El término "fosfonamidita" se reconoce en la técnica y puede representarse en las fórmulas generales:



- 15 en las que Q51, R50, R51 y R59 son tal como se definieron anteriormente, y R60 representa un alquilo inferior o un arilo.

- 20 Pueden realizarse sustituciones análogas a grupos alquenilo y alquinilo para producir, por ejemplo, grupos aminoalquenilo, aminoalquinilo, amidoalquenilo, amidoalquinilo, iminoalquenilo, iminoalquinilo, tioalquenilo, tioalquinilo, alquenilo o alquinilo sustituidos con carbonilo.

La definición de cada expresión, por ejemplo, alquilo, m, n, y similares, cuando aparece más de una vez en cualquier estructura, pretende ser independiente de su definición en otra parte en la misma estructura.

Los términos triflilo, tosilo, mesilo y nonaflilo se reconocen en la técnica y se refieren a grupos trifluorometanosulfonilo, p-toluenosulfonilo, metanosulfonilo y nonafluorobutanosulfonilo, respectivamente. Los términos triflato, tosilato, mesilato y nonaflato se reconocen en la técnica y se refieren a grupos funcionales éster de trifluorometanosulfonato, éster de p-toluenosulfonato, éster de metanosulfonato y éster de nonafluorobutanosulfonato y moléculas que contienen dichos grupos, respectivamente.

Las abreviaturas Me, Et, Ph, Tf, Nf, Ts y Ms representan metilo, etilo, fenilo, trifluorometanosulfonilo, nonafluorobutanosulfonilo, p-toluenosulfonilo y metanosulfonilo, respectivamente. Una lista más exhaustiva de las abreviaturas utilizadas por los químicos orgánicos expertos en la técnica aparece en el número de cada volumen del Journal of Organic Chemistry; esta lista se presenta normalmente en una tabla titulada "Lista convencional de abreviaturas".

Ciertos compuestos contenidos en composiciones de la presente invención pueden existir en formas geométricas o estereoisoméricas particulares. Además, los polímeros de la presente invención también pueden ser ópticamente activos. La presente invención contempla todos de tales compuestos, incluyendo isómeros cis y trans, isómeros E y Z, enantiómeros R y S, diastereómeros, isómeros (D), isómeros (L), las mezclas racémicas de los mismos, y otras mezclas de los mismos, tal como se encuentran dentro del alcance de la invención. Pueden estar presentes átomos de carbono asimétricos adicionales en un sustituyente tal como un grupo alquilo. Se pretende que todos de tales isómeros, así como mezclas de los mismos, estén incluidos en esta invención.

Si, por ejemplo, se desea un enantiómero particular de un compuesto de la presente invención, puede prepararse mediante síntesis asimétrica, o mediante derivación con un agente auxiliar quiral, en el que se separa la mezcla diastereomérica resultante y se escinde el grupo auxiliar proporcionando los enantiómeros deseados puros. Alternativamente, cuando la molécula contiene un grupo funcional básico, tal como amino, o un grupo funcional ácido, tal como carboxilo, se forman sales diastereoméricas con una base o un ácido ópticamente activo apropiado, seguido por resolución de los diastereómeros así formados mediante cristalización fraccionada o medios cromatográficos bien conocidos en la técnica, y la posterior recuperación de los enantiómeros puros.

Se entenderá que "sustitución" o "sustituido con" incluye la condición implícita de que tal sustitución es de acuerdo con la valencia permitida del átomo sustituido y el sustituyente, y que la sustitución da como resultado un compuesto estable, por ejemplo, que no experimenta espontáneamente transformación tal como mediante transposición, ciclación, eliminación, u otra reacción.

También se contempla que el término "sustituido" incluya todos los sustituyentes admisibles de compuestos orgánicos. En un aspecto amplio, los sustituyentes admisibles incluyen sustituyentes acíclicos y cíclicos, ramificados y no ramificados, carbocíclicos y heterocíclicos, aromáticos y no aromáticos de compuestos orgánicos. Los sustituyentes ilustrativos incluyen, por ejemplo, los descritos anteriormente en el presente documento. Los sustituyentes admisibles pueden ser uno o más e iguales o diferentes para compuestos orgánicos apropiados. Para los fines de esta invención, los heteroátomos tales como nitrógeno pueden tener sustituyentes hidrógeno y/o cualquier sustituyente admisible de compuestos orgánicos descritos en el presente documento que satisfacen las valencias de los heteroátomos. Esta invención no pretende limitarse en modo alguno por los sustituyentes admisibles de compuestos orgánicos.

La expresión "grupo protector" tal como se usa en el presente documento significa sustituyentes temporales que protegen un grupo funcional potencialmente reactivo frente a transformaciones químicas no deseadas. Los ejemplos de tales grupos protectores incluyen ésteres de ácido carboxílicos, silil éteres de alcoholes, y acetales y cetales de aldehídos y cetonas, respectivamente. Los ejemplos de grupos protectores de nitrógeno incluyen una amida (-NRC(=O)R) o un uretano (-NRC(=O)O), por ejemplo, como: una metilamida (-NHC(=O)CH₃); una benciloxiamida (-NHC(=O)OCH₂C₆H₅NHCbz); como una t-butoxiamida (-NHC(=O)OC(CH₃)₃, -NHBoc); una 2-bifenil-2-propoxiamida (-NHC(=O)OC(CH₃)₂C₆H₄C₆H₅NHBoc), como una 9-fluorenilmetoxiamida (-NHFmoc), como una 6-nitroveratriloxiamida (-NHNvoc), como una 2-trimetilsililetiloxiamida (-NHTeoc), como una 2,2,2-tricloroetiloxiamida (-NHTroc), como una aliloxiamida (-NHAlloc), como una 2-(fenilsulfonil)etiloxiamida (-NHPsec); o, en casos adecuados (por ejemplo, aminas cíclicas), como un radical nitróxido. El campo de la química de grupos protectores se ha revisado (Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. Protective Groups in Organic Synthesis, 2^a ed.; Wiley: Nueva York, 1991). Las formas protegidas de los compuestos de la invención están incluidas dentro del alcance de esta invención.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" o "sal" se refiere a una sal de uno o más compuestos. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de compuestos incluyen sales de adición de ácido, tales como las formadas con ácidos minerales tales como ácido clorhídrico y ácido bromhídrico, y también las formadas con ácidos orgánicos tales como ácido maleico. Por ejemplo, los ácidos empleados comúnmente para formar sales farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos tales como bisulfuro de hidrógeno, ácido clorhídrico,

bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico y fosfórico, así como ácidos orgánicos tales como ácido paratoluenosulfónico, salicílico, tartárico, bitartárico, ascórbico, maleico, besílico, fumárico, glucónico, glucurónico, fórmico, glutámico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, láctico, oxálico, para-bromofenilsulfónico, carbónico, succínico, cítrico, benzoico y acético, y ácidos inorgánicos y orgánicos relacionados. Tales sales farmacéuticamente aceptables incluyen por tanto sulfato, piro-sulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, fosfato, monohidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, metafosfato, pirofosfato, cloruro, bromuro, yoduro, acetato, propionato, decanoato, caprilato, acrilato, formiato, isobutirato, caprato, heptanoato, propiolato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, butino-1,4-dioato, hexino-1,6-dioato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, ftalato, tereftalato, sulfonato, xilenosulfonato, fenilacetato, fenilpropionato, fenilbutirato, citrato, lactato, β -hidroxibutirato, glicolato, maleato, tartrato, metanosulfonato, propanosulfonato, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato, mandelato y similares.

Cuando los compuestos portan uno o más restos ácidos, pueden formarse sales farmacéuticamente aceptables mediante tratamiento de una disolución del compuesto con una disolución de una base farmacéuticamente aceptable. Las bases adecuadas para la formación de sales farmacéuticamente aceptables con grupos funcionales ácidos incluyen, pero no se limitan a, hidróxidos y carbonatos de metales alcalinos tales como sodio, potasio y litio; metales alcalinotérreos tales como calcio y magnesio; y otros metales, tales como aluminio y zinc. Las bases adecuadas también incluyen amoniaco, y aminas orgánicas, tales como mono-, di- o trialquilaminas no sustituidas o hidroxisustituidas; dicitohexilamina; tributilamina; piridina; N-metil,N-etilamina; dietilamina; trietilamina; mono-, bis- o tris-(2-hidroxi-(alquil inferior)aminas), tales como mono-, bis- o tris-(2-hidroxietil)amina, 2-hidroxi-terc-butilamina o tris-(hidroximetil)metilamina, N,N-dialquil-N-(hidroxialquil)-aminas, tales como N,N-dimetil-N-(2-hidroxietil)amina o tri-(2-hidroxietil)amina; N-metil-D-glucamina; y aminoácidos tales como arginina, lisina, y similares.

Ciertos compuestos de la invención y sus sales pueden existir en más de una forma cristalina (es decir, polimorfo); la presente invención incluye cada una de las formas cristalinas y mezclas de las mismas.

Ciertos compuestos de la invención y sus sales también pueden existir en forma de solvatos, por ejemplo hidratos, y la presente invención incluye cada solvato y mezclas de los mismos.

Ciertos compuestos de la invención pueden contener uno o más centros quirales, y existir en diferentes formas ópticamente activas. Cuando compuestos de la invención contienen un centro quiral, los compuestos existen en dos formas enantioméricas y la presente invención incluye tanto enantiómeros como mezclas de enantiómeros, tales como mezclas racémicas de los mismos. Los enantiómeros pueden resolverse mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica; por ejemplo, pueden resolverse enantiómeros mediante la formación de sales diastereoisoméricas que pueden separarse, por ejemplo, mediante cristalización; formación de derivados diastereoisoméricos o complejos que pueden separarse, por ejemplo, mediante cristalización, cromatografía gas-líquido o de líquidos; reacción selectiva de un enantiómero con un reactivo específico de enantiómero, por ejemplo, mediante esterificación enzimática; o cromatografía gas-líquido o de líquidos en un entorno quiral, por ejemplo, sobre un soporte quiral; los adecuados incluyen soportes quirales (por ejemplo, sílice con un ligando quiral unido) o en presencia de un disolvente quiral. Cuando se convierte el enantiómero deseado en otra entidad química mediante uno de los procedimientos de separación descritos anteriormente, puede usarse una etapa adicional para liberar el enantiómero deseado purificado. Alternativamente, pueden sintetizarse enantiómeros específicos mediante síntesis asimétrica usando reactivos, sustratos, catalizadores o disolventes ópticamente activos, o convirtiendo un enantiómero en otro mediante transformación asimétrica.

Cuando un compuesto de la invención contiene más de un centro quiral, puede existir en formas diastereoisoméricas. Los compuestos diastereoisoméricos pueden separarse mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica (por ejemplo, cromatografía o cristalización) y los enantiómeros individuales pueden separarse tal como se describió anteriormente. La presente invención incluye los diversos diastereoisómeros de compuestos de la invención, y mezclas de los mismos. Los compuestos de la invención pueden existir en diferentes formas tautoméricas o como diferentes isómeros geométricos, y la presente invención incluye cada tautómero y/o isómero geométrico de compuestos de la invención, y mezclas de los mismos. Por ejemplo, cualquier olefina presente en los compuestos puede existir como cualquiera de los isómeros geométricos E o Z o una mezcla de los mismos a menos que se establezca de otro modo. Los compuestos de la invención pueden existir en forma zwitteriónica. La presente invención incluye cada forma zwitteriónica de compuestos de la invención, y mezclas de las mismas.

Tal como se usa en el presente documento el término "profármaco" se refiere a un agente, que se convierte en el fármaco original *in vivo* mediante algún proceso químico fisiológico (por ejemplo, un profármaco al llevarse al pH fisiológico se convierte en la forma farmacológica deseada). Los profármacos son útiles a menudo porque, en algunas situaciones, pueden ser más fáciles de administrar que el fármaco original. Pueden estar, por ejemplo, biodisponibles para la administración oral mientras que el fármaco original no lo está. El profármaco también puede tener una solubilidad mejorada en composiciones farmacológicas con respecto al fármaco original. Un ejemplo, sin limitación, de un profármaco sería un compuesto de la presente invención en el que se administra como éster (el "profármaco") para facilitar la transferencia a través de una membrana celular en el que la solubilidad en agua no es

beneficiosa, pero entonces se hidroliza metabólicamente para dar el ácido carboxílico una vez dentro de la célula en el que la solubilidad en agua es beneficiosa. Los profármacos tienen muchas propiedades útiles. Por ejemplo, un profármaco puede ser más soluble en agua que el fármaco final, facilitando de ese modo la administración intravenosa del fármaco. Un profármaco también puede tener un mayor nivel de biodisponibilidad oral que el fármaco final. Tras la administración, el profármaco se escinde enzimática o químicamente suministrando el fármaco final en la sangre o el tejido.

Profármacos a modo de ejemplo liberan una amina de un compuesto de la invención en la que el hidrógeno libre de una amina o un alcohol se reemplaza por alcanoiloxi (C₁-C₆)metilo, 1-(alcanoiloxi (C₁-C₆))etilo, 1-metil-1-(alcanoiloxi (C₁-C₆))etilo, alcoxi (C₁-C₆)carboniloximetilo, N-alcoxi (C₁-C₆)carbonilamino-metilo, succinoilo, alcanoil (C₁-C₆), α-amino-alcanoil (C₁-C₄), arilactilo y α-aminoacilo o α-aminoacil-α-aminoacilo en los que dichos restos α-aminoacilo son independientemente cualquiera de los L-aminoácidos que se producen de manera natural que se encuentran en proteínas, -P(O)(OH)₂, -P(O)(O-alquilo (C₁-C₆))₂ o glicosilo (el radical que resulta de la separación del hidroxilo del hemiacetal de un hidrato de carbono).

Otros profármacos a modo de ejemplo liberan, tras escisión, un ácido libre correspondiente, y tales residuos de formación de éster hidrolizables de los compuestos de esta invención incluyen pero no se limitan a sustituyentes ácido carboxílico (por ejemplo, -(CH₂)C(O)OH o un resto que contiene un ácido carboxílico) en los que el hidrógeno libre se reemplaza por alquilo (C₁-C₄), alcanoiloxi (C₂-C₁₂)metilo, 1-(alcanoiloxi (C₄-C₉))etilo, 1-metil-1-(alcanoiloxi)etilo que tiene desde 5 hasta 10 átomos de carbono, alcoxicarboniloximetilo que tiene desde 3 hasta 6 átomos de carbono, 1-(alcoxicarboniloxi)etilo que tiene desde 4 hasta 7 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcoxicarboniloxi)etilo que tiene desde 5 hasta 8 átomos de carbono, N-(alcoxicarbonil)aminometilo que tiene desde 3 hasta 9 átomos de carbono, 1-(N-(alcoxicarbonil)amino)etilo que tiene desde 4 hasta 10 átomos de carbono, 3-ftalidilo, 4-crotonolactonilo, gamma-butirolacton-4-ilo, di-N,N-alquil (C₁-C₂)-amino-alquilo (C₂-C₃) (tal como β-dimetilaminoetilo), carbamoil-alquilo (C₁-C₂), N,N-di-alquil (C₁-C₂)-carbamoil-alquilo (C₁-C₂) y piperidino-, pirrolidino- o morfolino-alquilo (C₂-C₃).

El término "sujeto" tal como se usa en el presente documento, se refiere a un animal, normalmente un mamífero o un ser humano, que será o ha sido objeto de tratamiento, observación y/o experimentación. Cuando el término se usa junto con la administración de un compuesto o fármaco, entonces el sujeto ha sido objeto de tratamiento, observación y/o administración del compuesto o fármaco.

Los términos "coadministración" y "coadministrar" se refieren tanto a la administración concurrente (administración de dos o más agentes terapéuticos al mismo tiempo) como a la administración variable en el tiempo (administración de uno o más agentes terapéuticos en un momento diferente del de la administración de un agente o agentes terapéuticos adicionales), siempre que los agentes terapéuticos estén presentes en el paciente en cierto grado al mismo tiempo.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" tal como se usa en el presente documento, significa la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca una respuesta biológica o farmacéutica en un cultivo celular, sistema de tejido, animal o ser humano que está buscando un investigador, veterinario, médico clínico o doctor, incluyendo el alivio de los síntomas de la enfermedad, el estado o trastorno que esté tratándose.

El término "composición" pretende abarcar un producto que comprende los componentes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de combinaciones de los componentes especificados en las cantidades especificadas.

El término "portador farmacéuticamente aceptable" se refiere a un medio que se usa para preparar una forma de dosificación deseada de un compuesto. Un portador farmacéuticamente aceptable puede incluir uno o más disolventes, diluyentes, u otros vehículos líquidos; adyuvantes de dispersión o suspensión; agentes tensioactivos; agentes isotónicos; agentes espesantes o emulsionantes; conservantes; aglutinantes sólidos; lubricantes; y similares. Remington's Pharmaceutical Sciences, decimoquinta edición, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1975) y Handbook of Pharmaceutical Excipients, tercera edición, A. H. Kibbe ed. (American Pharmaceutical Assoc. 2000), dan a conocer diversos portadores usados en la formulación de composiciones farmacéuticas y técnicas conocidas para la preparación de los mismos.

COMPUESTOS

Un aspecto de la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1:

En una realización, Z^1 y Z^2 son nitrógeno; y Z^3 es C-R²⁰.

En una realización, Z^1 , Z^2 y Z^3 son nitrógeno.

En una realización, Z^1 es nitrógeno; y Z^2 y Z^3 son cada uno C-R²⁰.

En una realización, Z^2 es nitrógeno; y Z^1 y Z^3 son cada uno C-R²⁰.

5 En una realización, R¹ es hidrógeno.

En una realización, R¹ se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo y $-\text{[C(R}^4\text{)}_2\text{]}_p\text{-R}^5$.

En una realización, W y X son oxígeno, Z^1 y Z^2 son cada uno nitrógeno, Z^3 es C-R²⁰ y R¹ es hidrógeno.

En una realización, R² y R³ se unen juntos para formar un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido.

10 En una realización, el anillo heterocíclico opcionalmente sustituido se selecciona del grupo que consiste en piperazinilo, homopiperizinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, morfolinilo, 1,4-diazepan-5-onilo y quinolinilo.

En una realización, R² y R³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-\text{[C(R}^4\text{)}_2\text{]}_p\text{-R}^5$, $-\text{COR}^6$, $-\text{C(O)OR}^6$, $-\text{SO}_2(\text{R}^6)$, $-\text{C(O)N(R}^6\text{)(R}^7)$ y $-\text{SO}_2\text{N(R}^6\text{)(R}^7)$, en la que el alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos.

15

En una realización, R² es $-\text{[C(R}^4\text{)}_2\text{]}_p\text{-R}^5$, y R³ se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-\text{COR}^6$, $-\text{C(O)OR}^6$, $-\text{SO}_2(\text{R}^6)$, $-\text{C(O)N(R}^6\text{)(R}^7)$ y $-\text{SO}_2\text{N(R}^6\text{)(R}^7)$, en la que el alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos.

En una realización, R⁵ es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

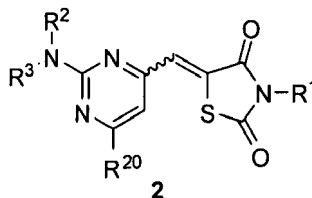
20 En una realización, R⁵ es $-\text{N(R}^8\text{)(R}^9)$.

En una realización, R⁴ es hidrógeno.

En una realización, R²⁰ se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, halógeno, haloalquilo, trifluorometilo, carboxilo, alcoxicarbonilo, acilo, nitro, amido, acilamino, sulfonamido, $-\text{[C(R}^4\text{)}_2\text{]}_p\text{-R}^5$, $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, OR^{16} y SR^{16} .

25 En una realización, R²⁰ es hidrógeno.

Un aspecto de la invención se refiere un compuesto de fórmula 2:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que independientemente para cada aparición:

30 R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo, heteroaralquilo, heterociclilalquilo, $-\text{COR}^6$, $-\text{C(O)OR}^6$, $-\text{SO}_2(\text{R}^6)$, $-\text{C(O)N(R}^6\text{)(R}^7)$, $-\text{SO}_2\text{N(R}^6\text{)(R}^7)$ y $-\text{[C(R}^4\text{)}_2\text{]}_p\text{-R}^5$;

R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo, heteroaralquilo, heterociclilalquilo, $-\text{[C(R}^4\text{)}_2\text{]}_p\text{-R}^5$, $-\text{COR}^6$, $-\text{C(O)OR}^6$, $-\text{SO}_2(\text{R}^6)$, $-\text{C(O)N(R}^6\text{)(R}^7)$, $-\text{SO}_2\text{N(R}^6\text{)(R}^7)$ - $\text{P(O)(OR}^6\text{)(OR}^7)$; o R² y R³ se unen juntos para formar un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido;

35

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenoilo, alquinilo, arilo, heterociclilalquilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo;

5 R⁵ se selecciona del grupo que consiste en arilo, heteroarilo, heterociclilo, -N(R⁸)(R⁹), -N(R⁸)COR⁹, -N(R⁸)C(O)OR⁹, -N(R⁸)SO₂(R⁹), -CON(R⁸)(R⁹), -OC(O)N(R⁸)(R⁹), -SO₂N(R⁸)(R⁹), -OC(O)OR⁹, -COOR⁹, -C(O)N(OH)(R⁸), -OS(O)₂OR⁸, -S(O)₂OR⁸, -S(O)₂R⁸, -OR⁸, -COR⁸, -OP(O)(OR⁸)(OR⁹), -P(O)(OR⁸)(OR⁹) y -N(R⁸)P(O)(OR⁸)(OR⁹);

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenoilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo, heteroaralquilo y heterociclilalquilo;

R⁷ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenoilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo, heteroaralquilo y heterociclilalquilo; o R⁶ y R⁷ se unen juntos para formar un anillo heterocíclico;

10 R⁸ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenoilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo, heteroaralquilo y heterociclilalquilo;

R⁹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenoilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo, heteroaralquilo y heterociclilalquilo; o R⁸ y R⁹ se unen juntos para formar un anillo heterocíclico;

15 R²⁰ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenoilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo, heteroaralquilo, heterociclilalquilo, halógeno, haloalquilo, trifluorometilo, fluoroalquilo, perfluoroalquilo, tio, ciano, hidroxilo, metoxilo, alcoxilo, fenoxilo, ariloxilo, heteroariloxilo, carboxilo, alcoxicarbonilo, acilo, nitro, amino, alquilamino, arilamino, heteroarilamino, amido, acilamino, sulfato, sulfonato, sulfonilo, sulfóxido, sulfonamido, sulfamoilo, -[C(R⁴)₂]_p-R⁵, NR¹⁴R¹⁵, OR¹⁶ y SR¹⁶;

20 R¹⁴ y R¹⁵ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenoilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo, heteroaralquilo, heterociclilalquilo, -[C(R⁴)₂]_p-R⁵, -COR⁶, -C(O)OR⁶, -SO₂(R⁶), -C(O)N(R⁶)(R⁷), -SO₂N(R⁶)(R⁷) y -P(O)(OR⁶)(OR⁷); o R¹⁴ y R¹⁵ se unen juntos para formar un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido;

R¹⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenoilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo, heteroaralquilo, heterociclilalquilo, -[C(R⁴)₂]_p-R⁵, -COR⁶ y -C(O)N(R⁶)(R⁷); y

25 p es 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;

en la que uno cualquiera de los alquilo, alquenoilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo, heteroaralquilo y heterociclilalquilo mencionados anteriormente puede estar opcionalmente sustituido.

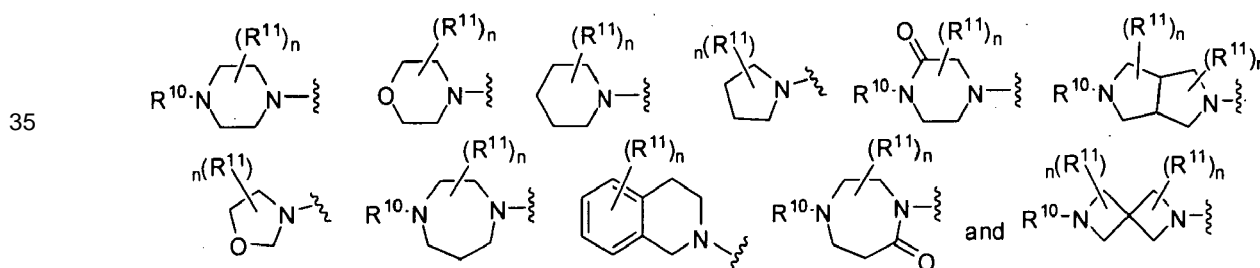
En una realización, R¹ es hidrógeno.

30 En una realización, R²⁰ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, trifluorometilo, alquenoilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -[C(R⁴)₂]_p-R⁵, NR¹⁴R¹⁵, OR¹⁶ y SR¹⁶.

En una realización, R²⁰ es hidrógeno.

En una realización, R² y R³ se unen juntos para formar un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido.

En una realización, R² y R³ se unen juntos para formar un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en:



en las que, independientemente para cada aparición:

R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo, heteroaralquilo, heterocicliilalquilo, $-\text{[C(R}^4\text{)]}_p\text{-R}^5$, $-\text{COR}^{12}$, $-\text{C(O)OR}^{12}$, $-\text{SO}_2(\text{R}^{12})$, $-\text{C(O)N(R}^{12})(\text{R}^{13})$, $-\text{SO}_2\text{N(R}^{12})(\text{R}^{13})$, $-\text{P(O)(OR}^{12})(\text{OR}^{13})$;

5 R¹² y R¹³ se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo, heteroaralquilo y heterocicliilalquilo; o R¹² y R¹³ se unen juntos para formar un anillo heterocíclico;

10 R¹¹ se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, halógeno, haloalquilo, tio, ciano, hidroxialquilo, alcoxilo, alquilalcoxilo, alquiltio, nitro, ciano, $-\text{N(R}^{17})(\text{R}^{18})$, $-\text{N(R}^{17})\text{COR}^{18}$, $-\text{N(R}^{17})\text{C(O)OR}^{18}$, $-\text{N(R}^{17})\text{SO}_2(\text{R}^{18})$, $-\text{CON(R}^{17})(\text{R}^{18})$, $-\text{OC(O)N(R}^{17})(\text{R}^{18})$, $-\text{SO}_2\text{N(R}^{17})(\text{R}^{18})$, $-\text{OC(O)OR}^{17}$, $-\text{COOR}^{17}$, $-\text{C(O)N(OH)(R}^{17})$, $-\text{OS(O)}_2\text{OR}^{17}$, $-\text{S(O)}_2\text{OR}^{17}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{17}$, $-\text{OR}^{17}$, $-\text{COR}^{17}$, $-\text{OP(O)(OR}^{17})(\text{OR}^{18})$, $-\text{P(O)(OR}^{17})(\text{OR}^{18})$, $-\text{N(R}^{17})\text{P(O)(OR}^{18})(\text{OR}^{18})$ y $-\text{[C(R}^4\text{)]}_p\text{R}^5$;

R¹⁷ y R¹⁸ se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo, heteroaralquilo y heterocicliilalquilo; o R¹⁷ y R¹⁸ se unen juntos para formar un anillo heterocíclico; y

15 n es 0, 1, 2 ó 3;

en la que uno cualquiera de los alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo, heteroaralquilo y heterocicliilalquilo mencionados anteriormente puede estar opcionalmente sustituido.

En una realización, R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-\text{[C(R}^4\text{)]}_p\text{-R}^5$, $-\text{COR}^{12}$, $-\text{C(O)OR}^{12}$ y $-\text{SO}_2(\text{R}^{12})$;

20 en la que uno cualquiera de los alquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo mencionados anteriormente puede estar opcionalmente sustituido.

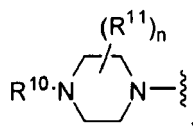
En una realización, n es 0.

En una realización, n es 1.

25 En una realización, R¹¹ se selecciona del grupo que consiste en alquilo, heterociclilo, ciano, hidroxialquilo, $-\text{N(R}^{17})(\text{R}^{18})$, $-\text{CON(R}^{17})(\text{R}^{18})$ y $-\text{[C(R}^4\text{)]}_p\text{-R}^5$;

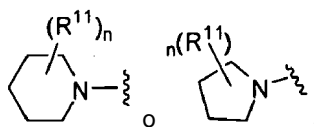
en la que cualquiera de los alquilo y heterociclilo mencionados anteriormente puede estar opcionalmente sustituido.

En una realización, R² y R³ se unen juntos para formar un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de fórmula:



En una realización, n es 0 ó 1.

30 En una realización, R² y R³ se unen juntos para formar un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de fórmula:



En una realización, R² y R³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-\text{[C(R}^4\text{)]}_p\text{-R}^5$, $-\text{COR}^6$, $-\text{C(O)OR}^6$, $-\text{SO}_2(\text{R}^6)$, $-\text{C(O)N(R}^6)(\text{R}^7)$ y $-\text{SO}_2\text{N(R}^6)(\text{R}^7)$,

35 en la que el alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos.

En una realización, R³ es $-\text{[C(R}^4\text{)]}_p\text{-R}^5$.

En una realización, R² es alquilo opcionalmente sustituido.

En una realización, R⁴ es hidrógeno.

En una realización, R⁴ es hidroxilo.

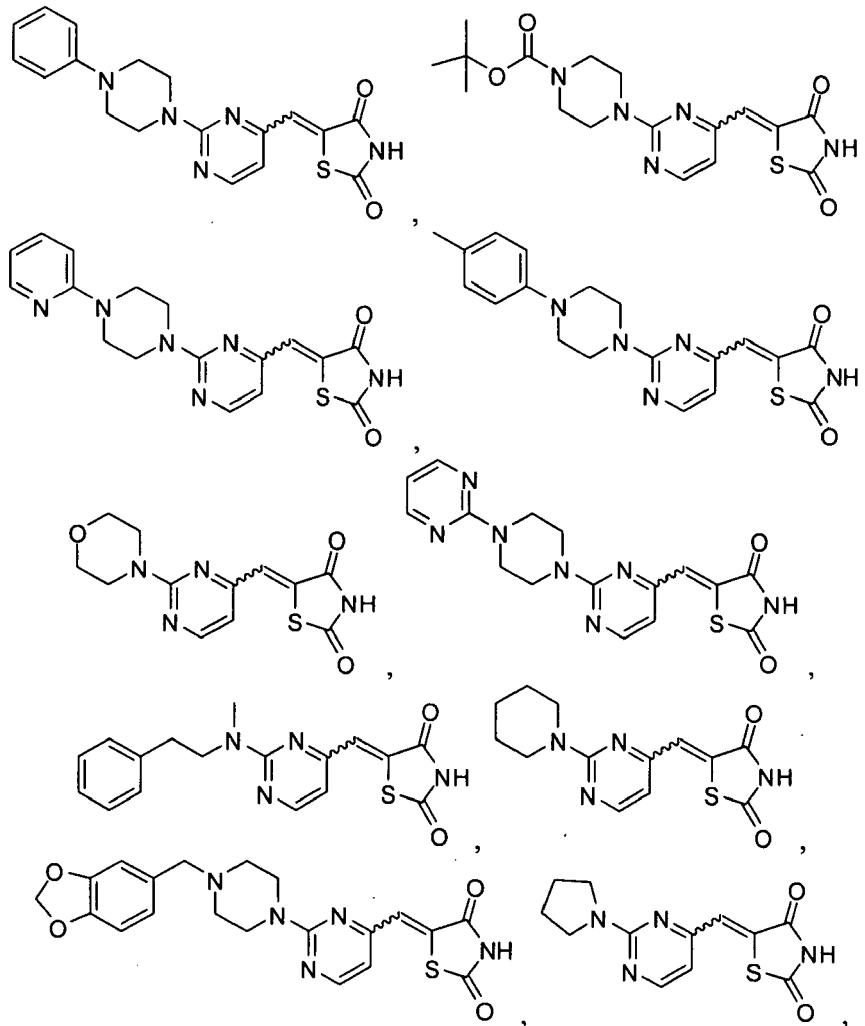
5 En una realización, R⁵ es arilo, heteroarilo, heterociclilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

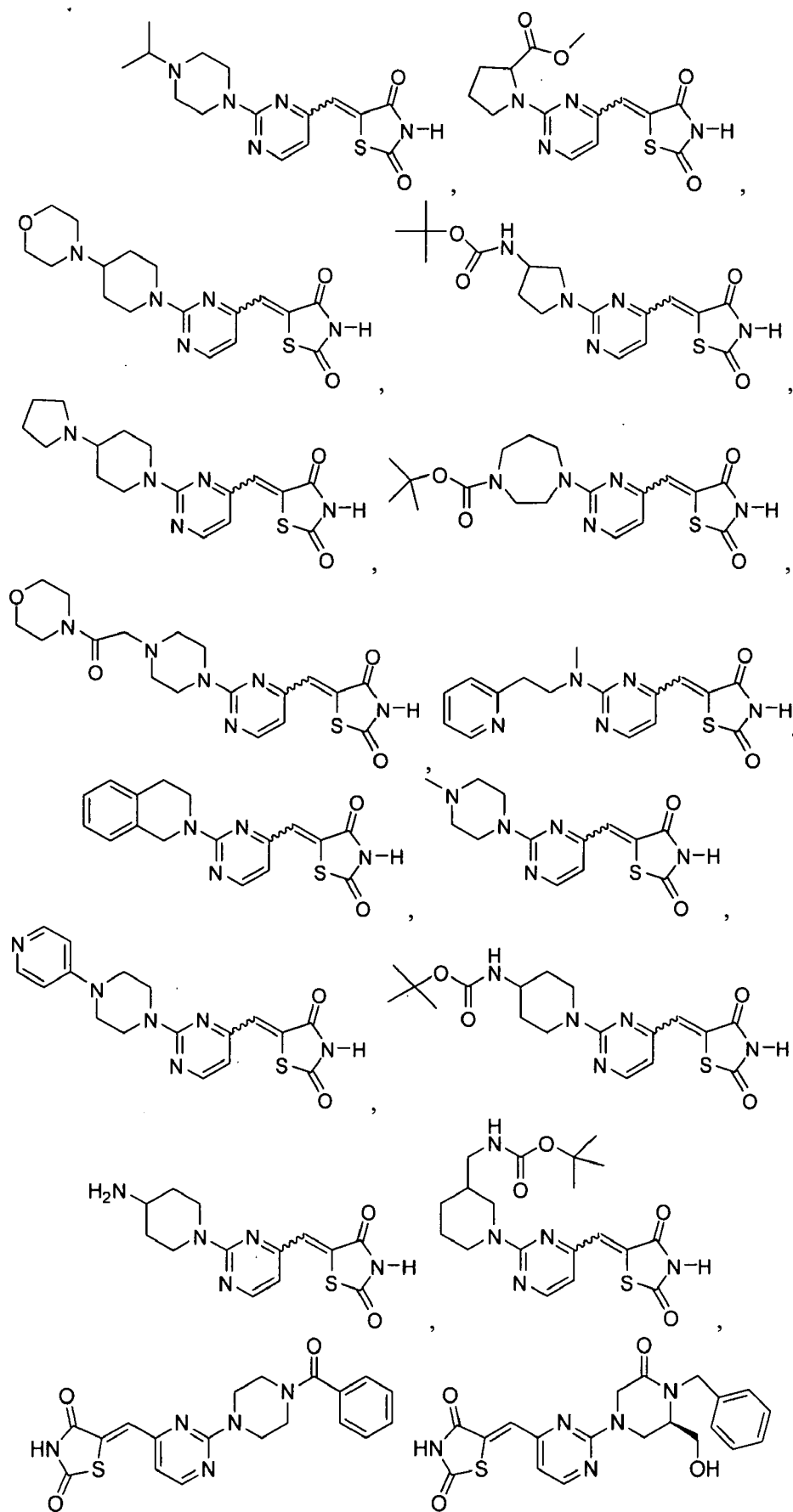
En una realización, p es 1, 2 o 3.

En una realización, R⁵ se selecciona del grupo que consiste en -N(R⁸)(R⁹), -N(R⁸)COR⁹, -N(R⁸)C(O)OR⁹, -N(R⁸)SO₂(R⁹), -CON(R⁸)(R⁹), -OC(O)N(R⁸)-(R⁹), -SO₂N(R⁸)(R⁹), -OC(O)OR⁸, -COOR⁹, -C(O)N(OH)(R⁸), -OS(O)₂OR⁸, -S(O)₂OR⁸, -S(O)₂R⁸, -OR⁸, -COR⁸, -OP(O)(OR⁸)(OR⁸), -P(O)(OR⁸)(OR⁸) y -N(R⁸)P(O)(OR⁹)(OR⁹).

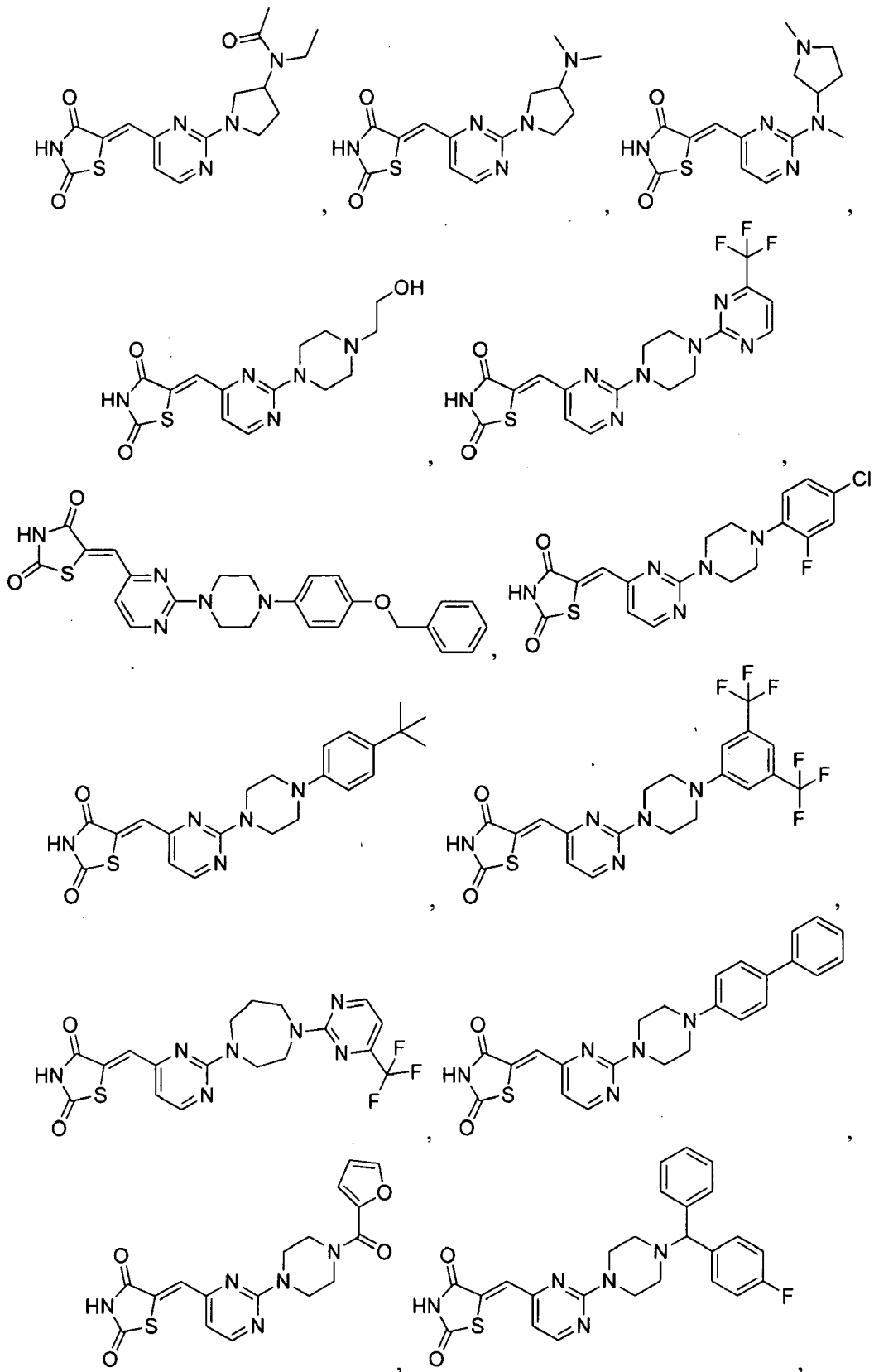
10 En una realización, R⁵ es -N(R⁸)(R⁹).

Un aspecto de la invención se refiere a un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado del grupo que consiste en:

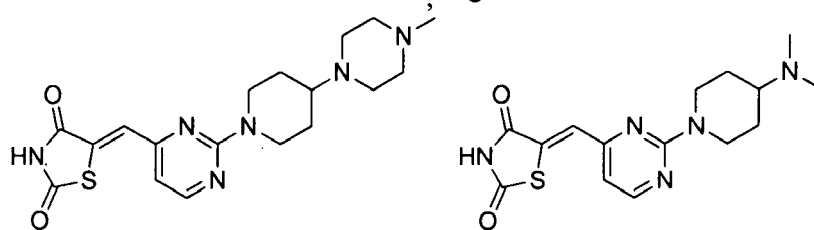
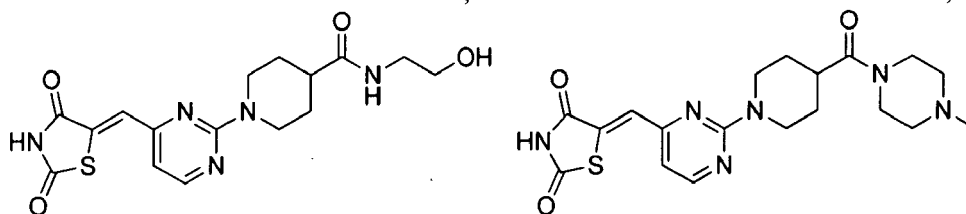
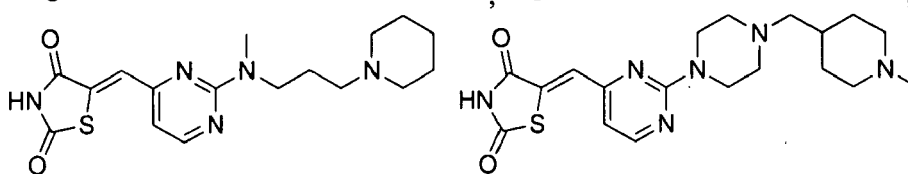
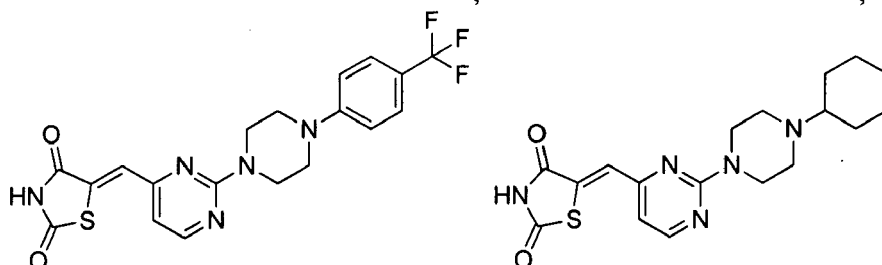
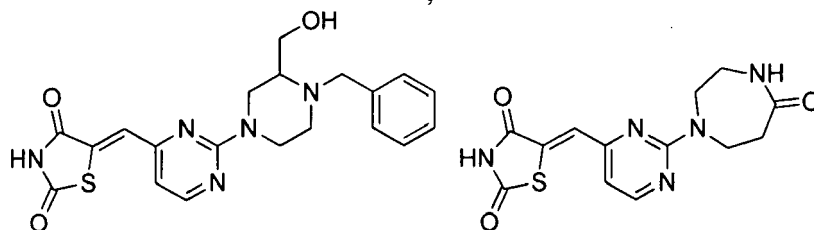
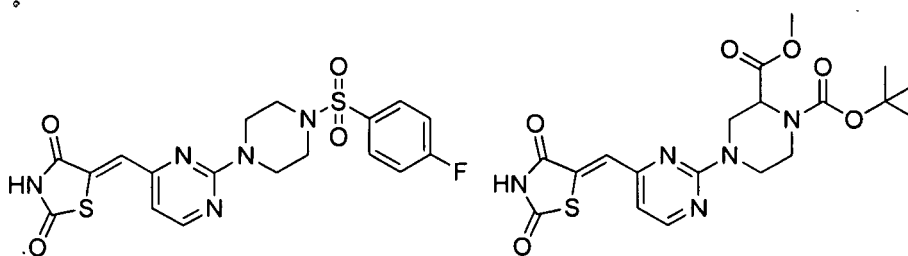
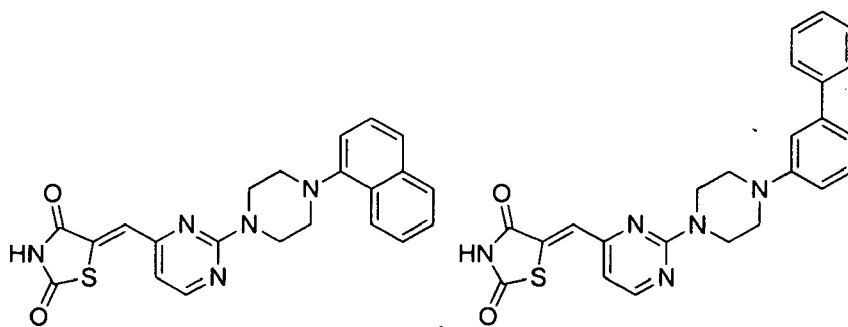




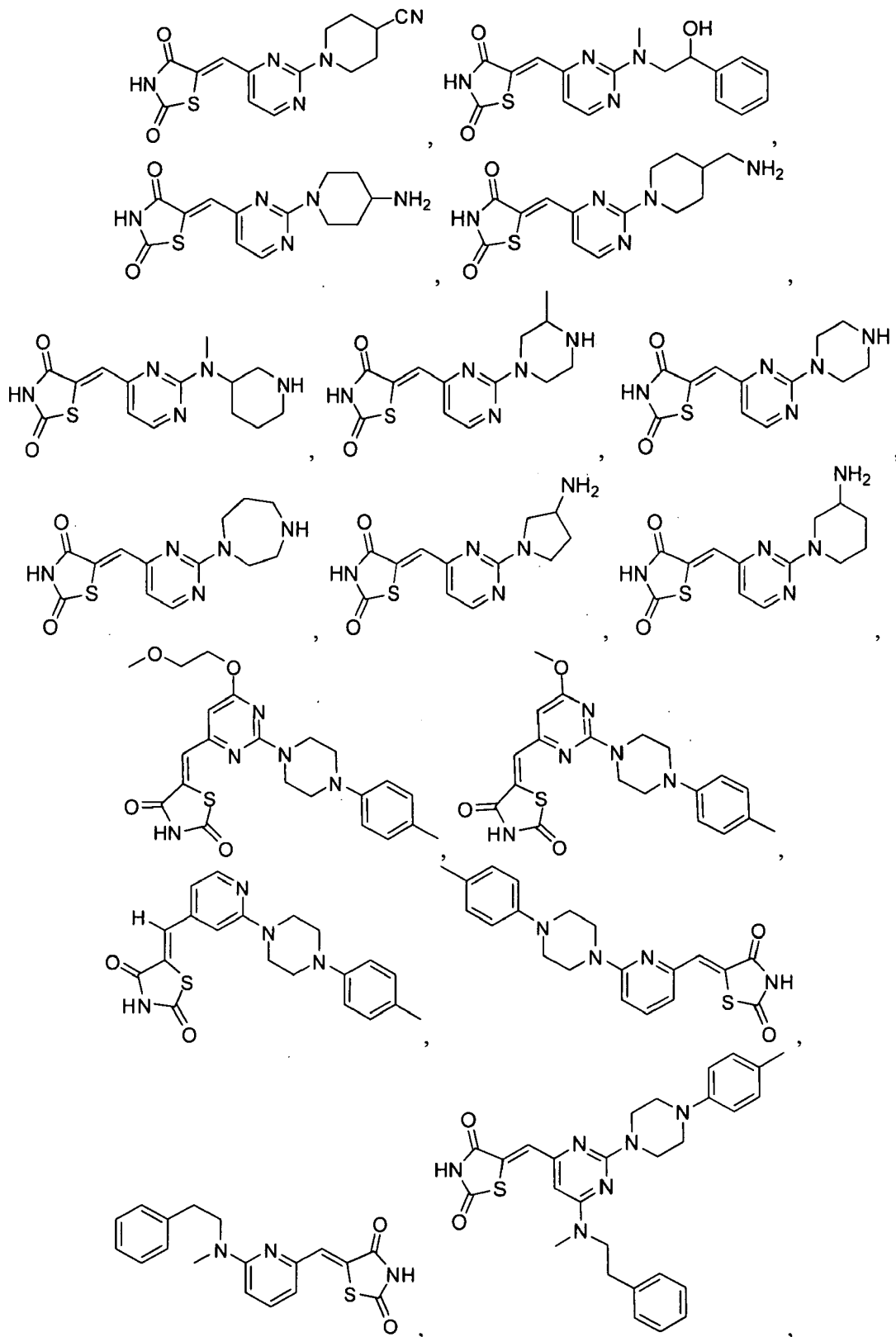
5



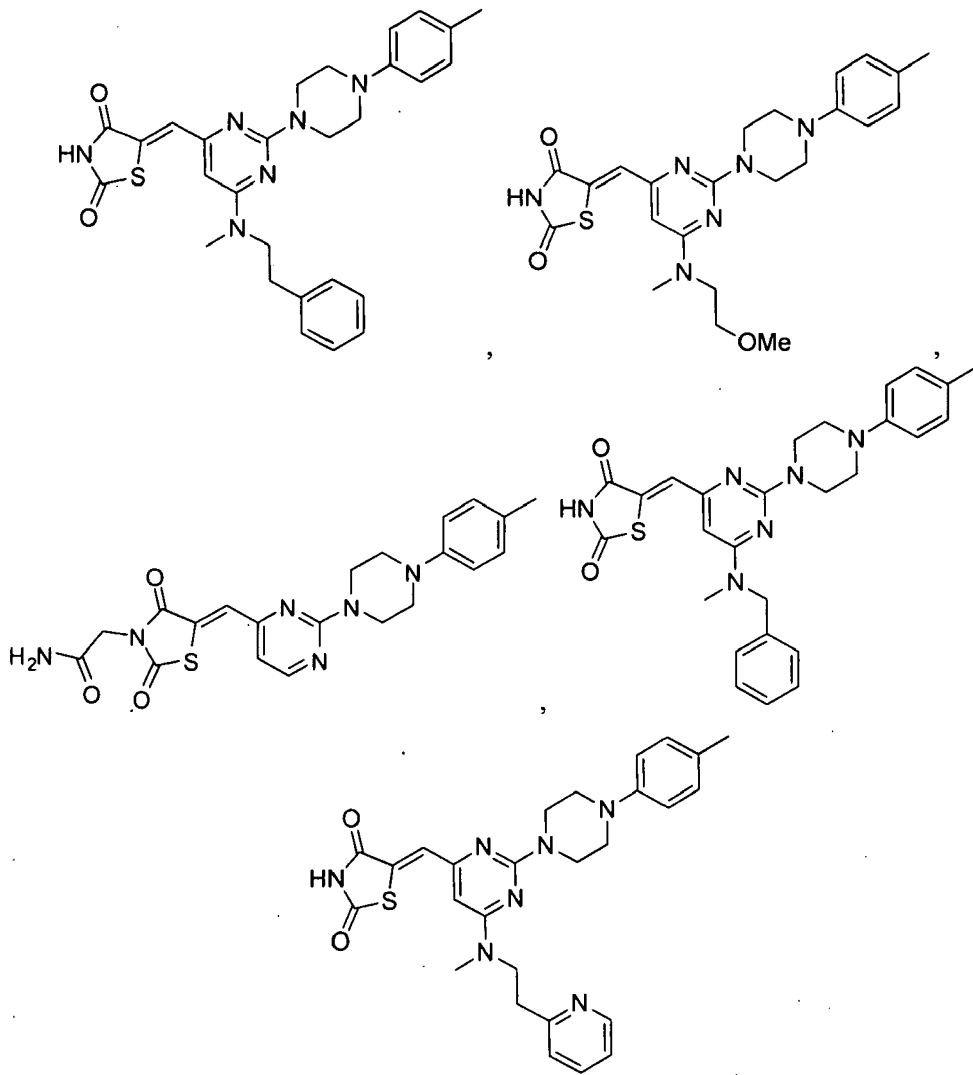
5



5

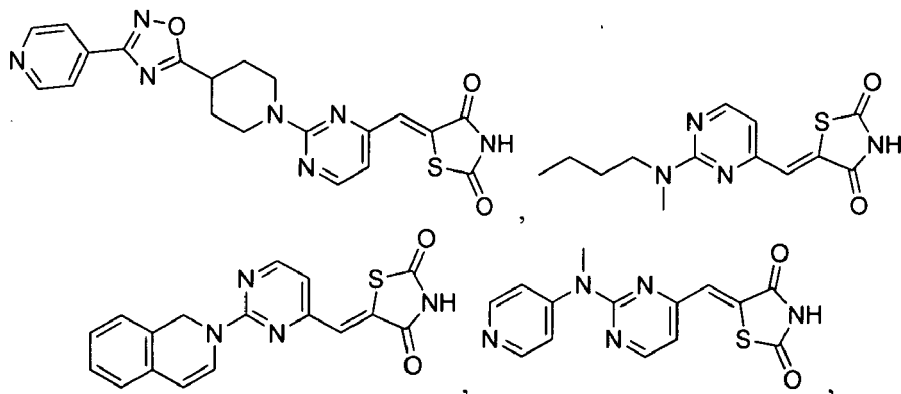


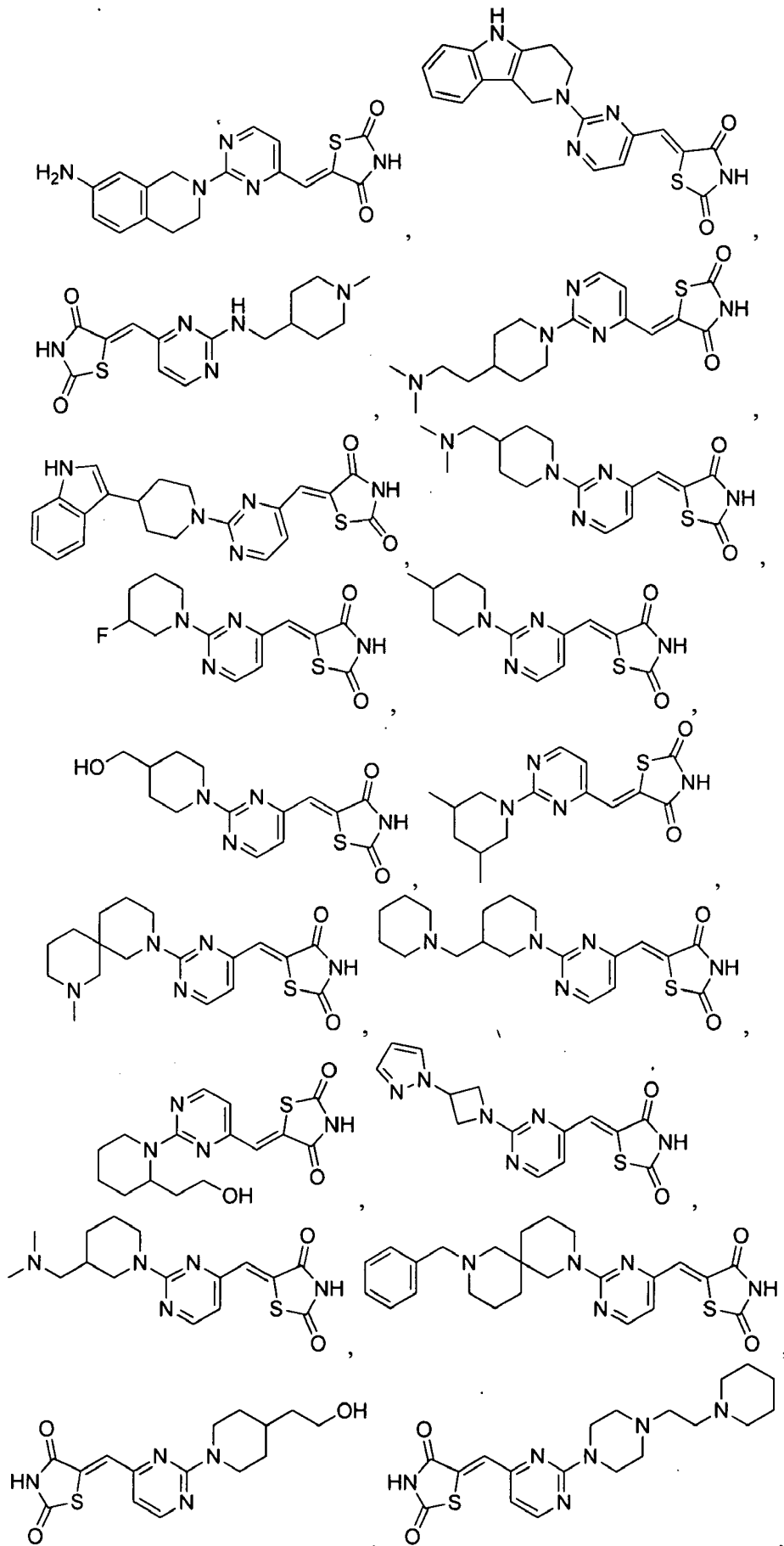
5



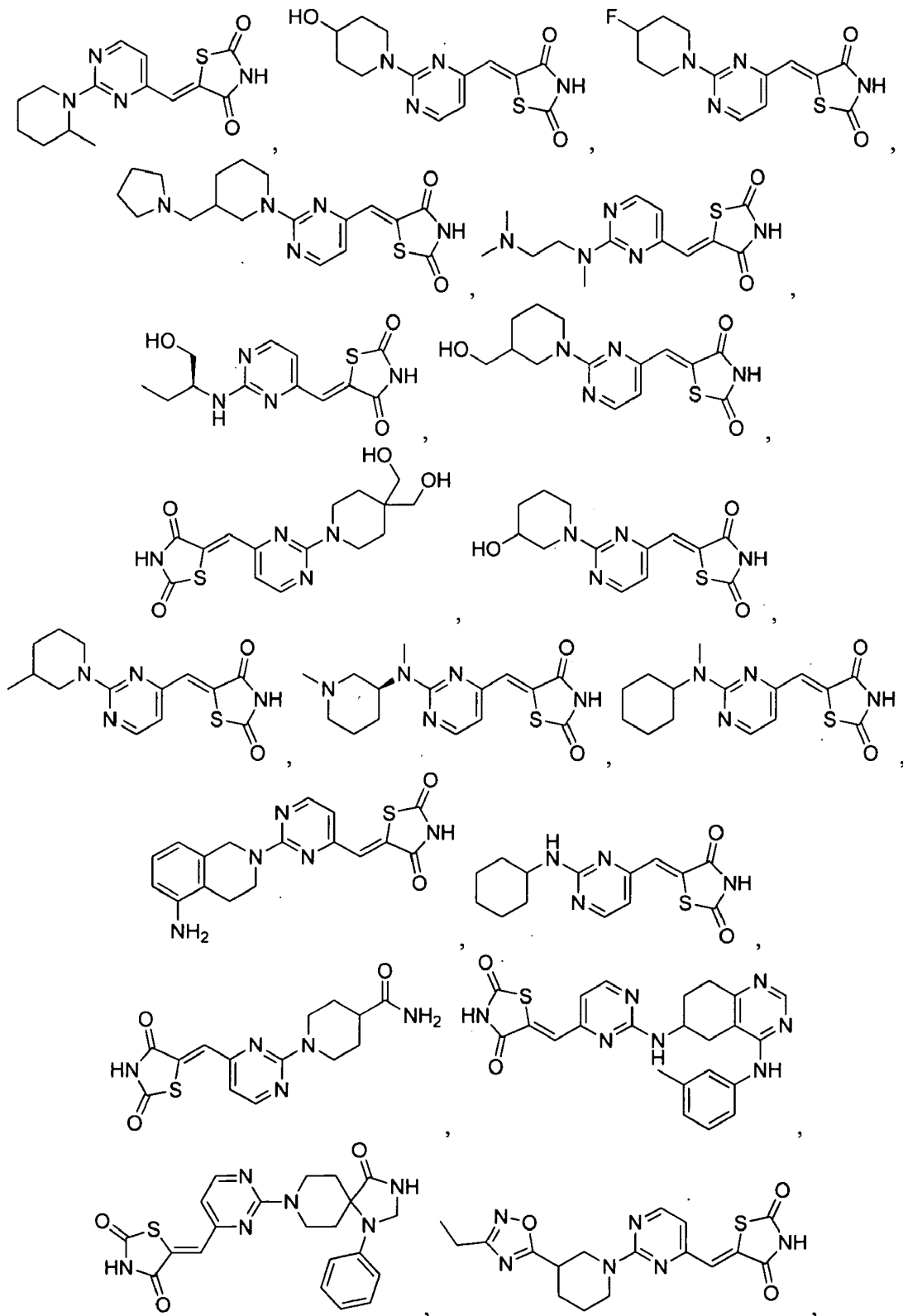
y

5 Un aspecto de la invención se refiere a un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado del grupo que consiste en:

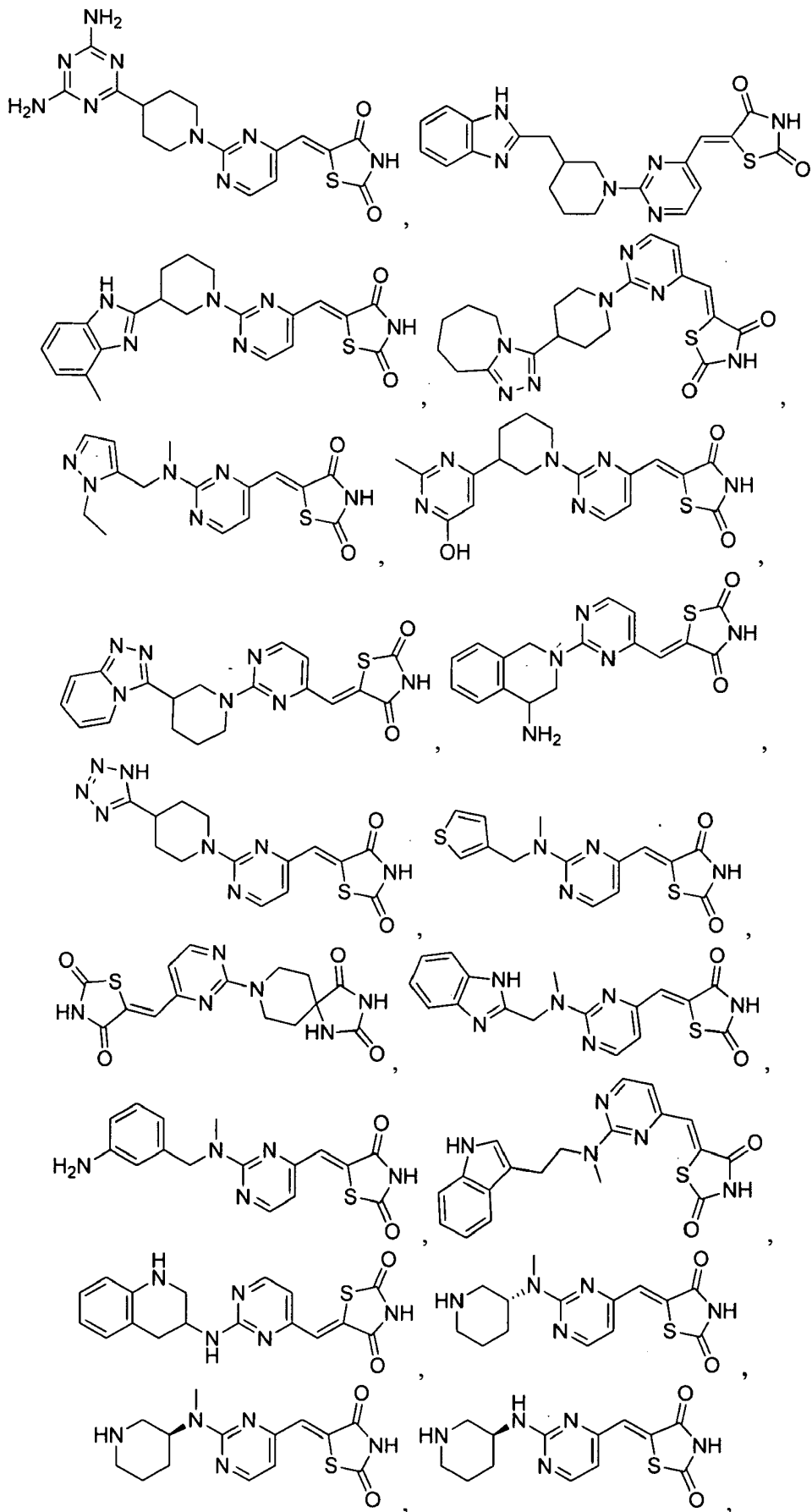




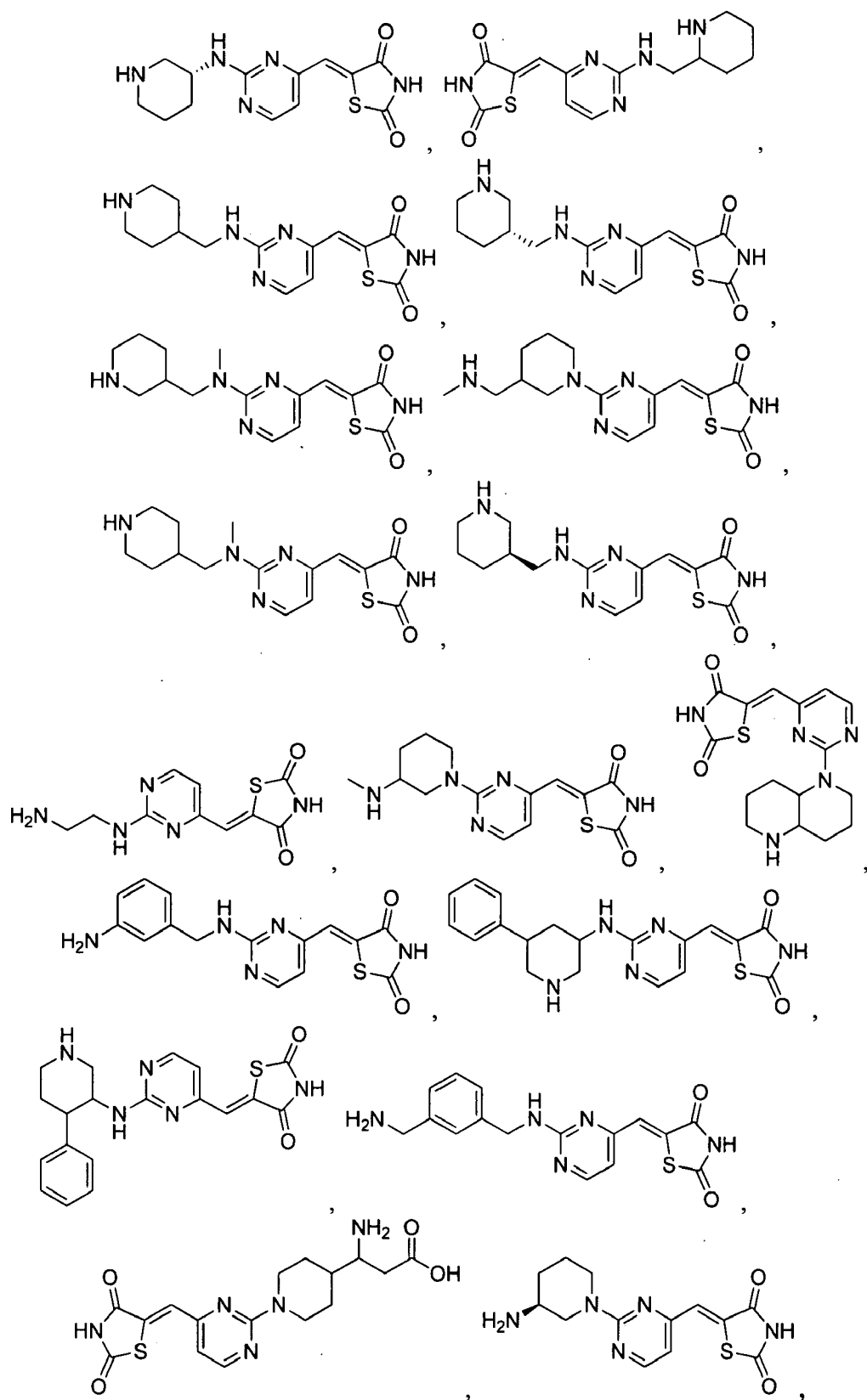
5

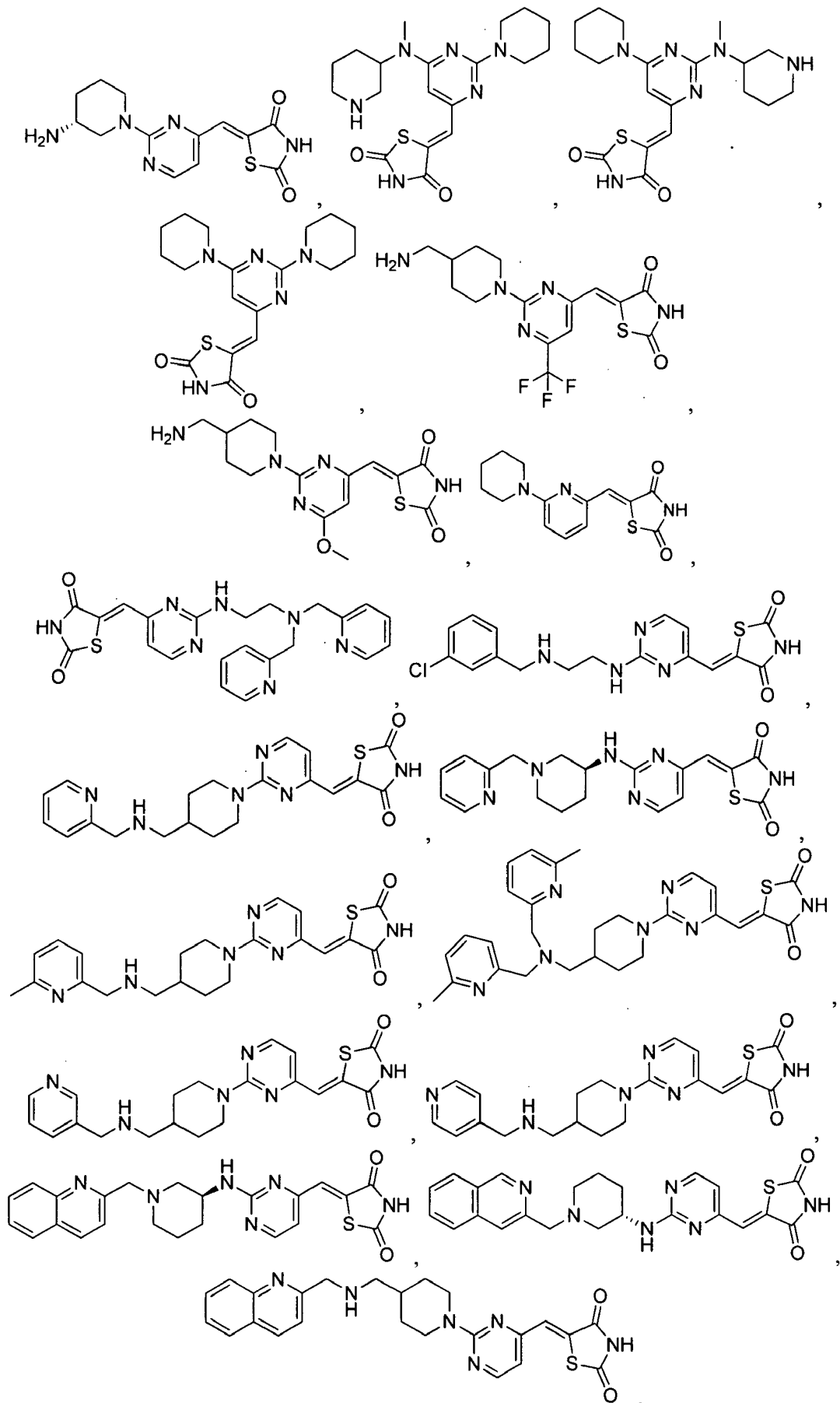


5

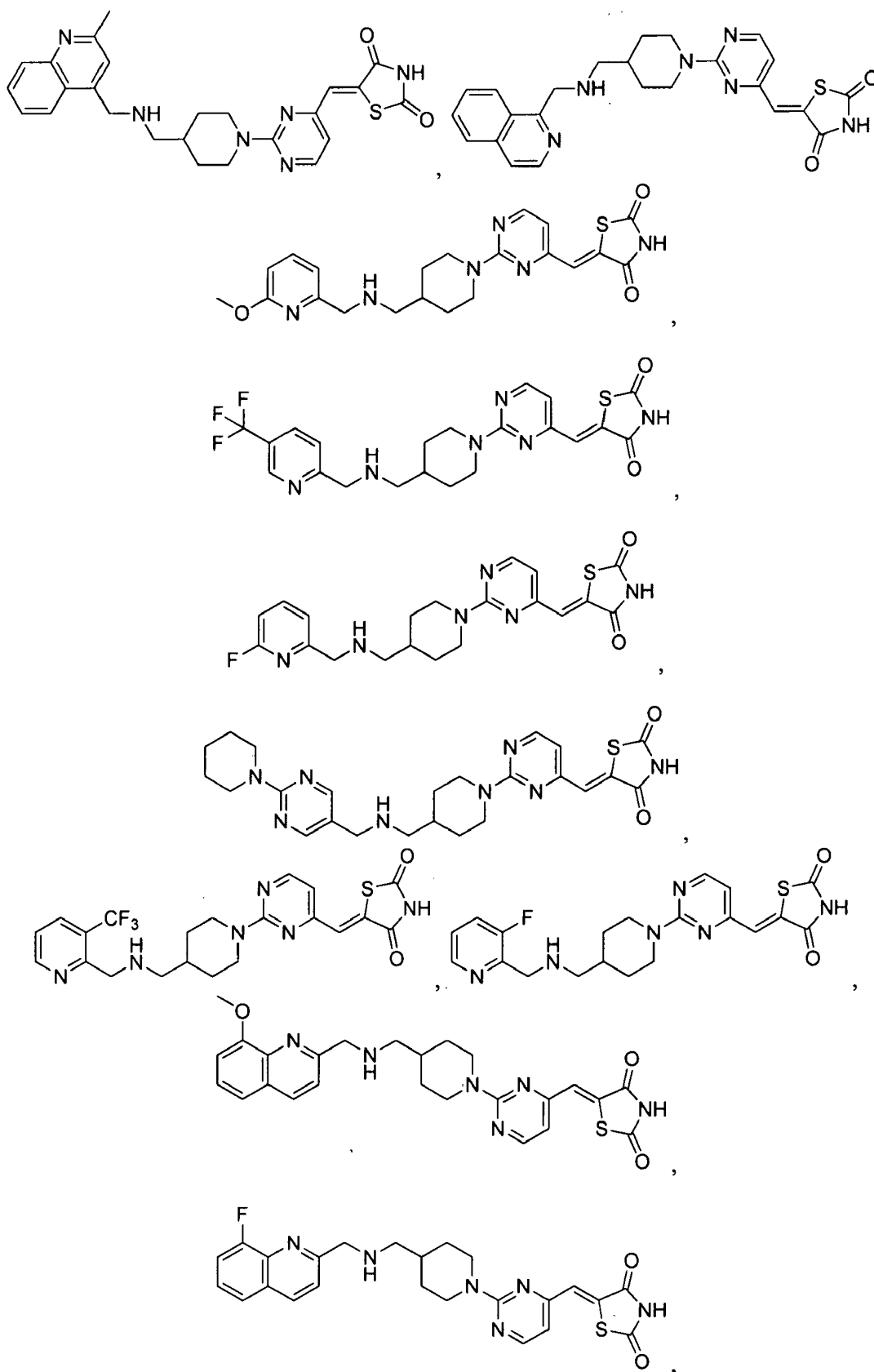


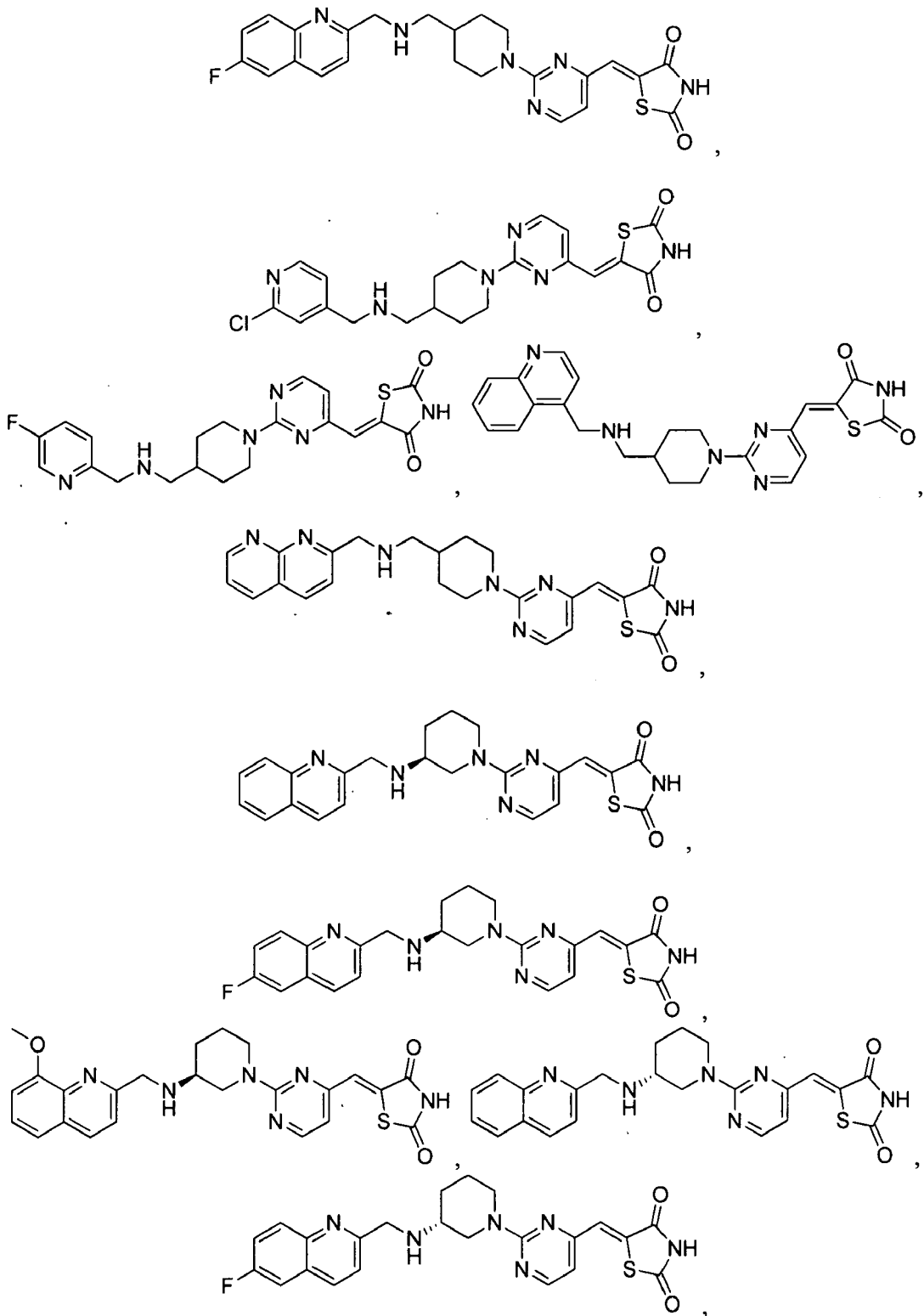
5



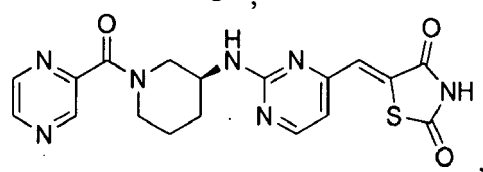
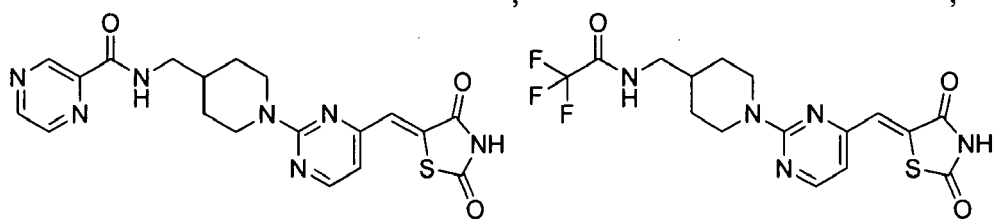
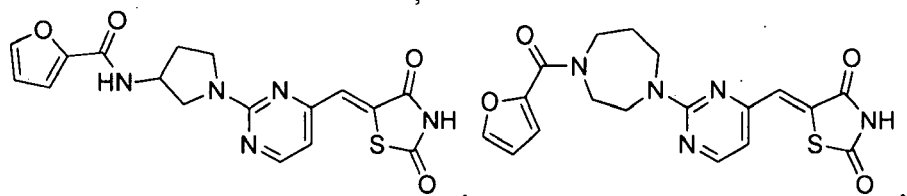
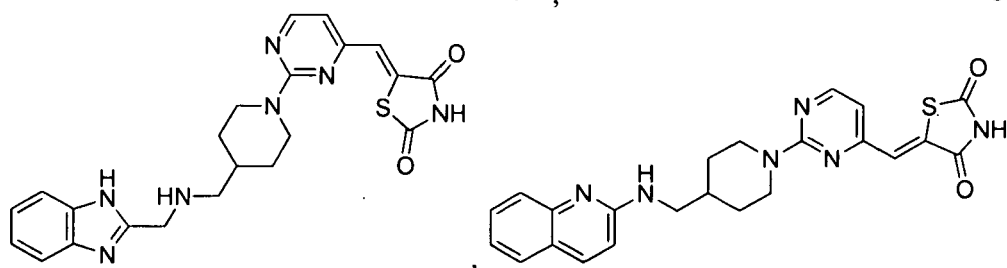
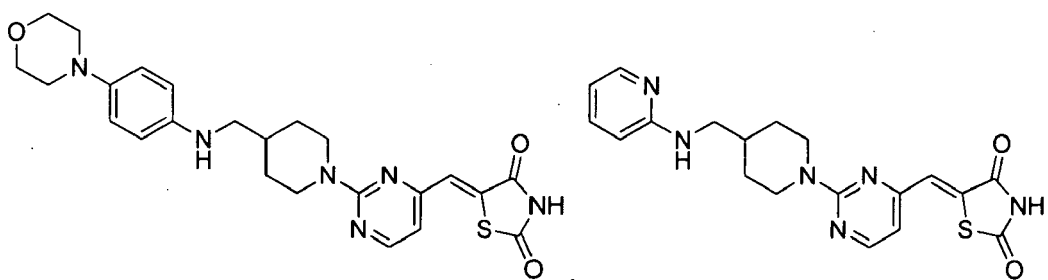


5

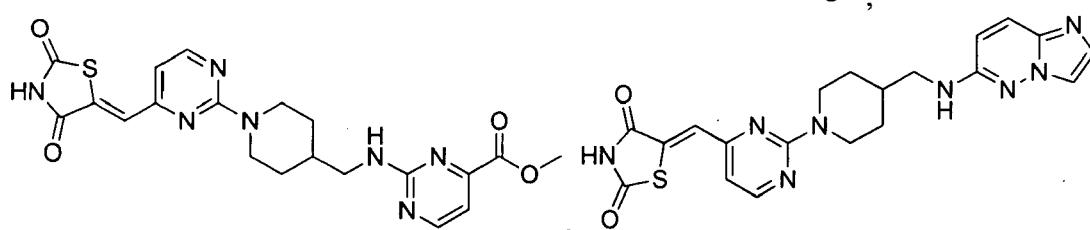
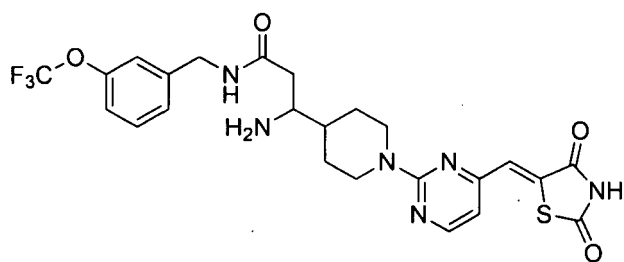


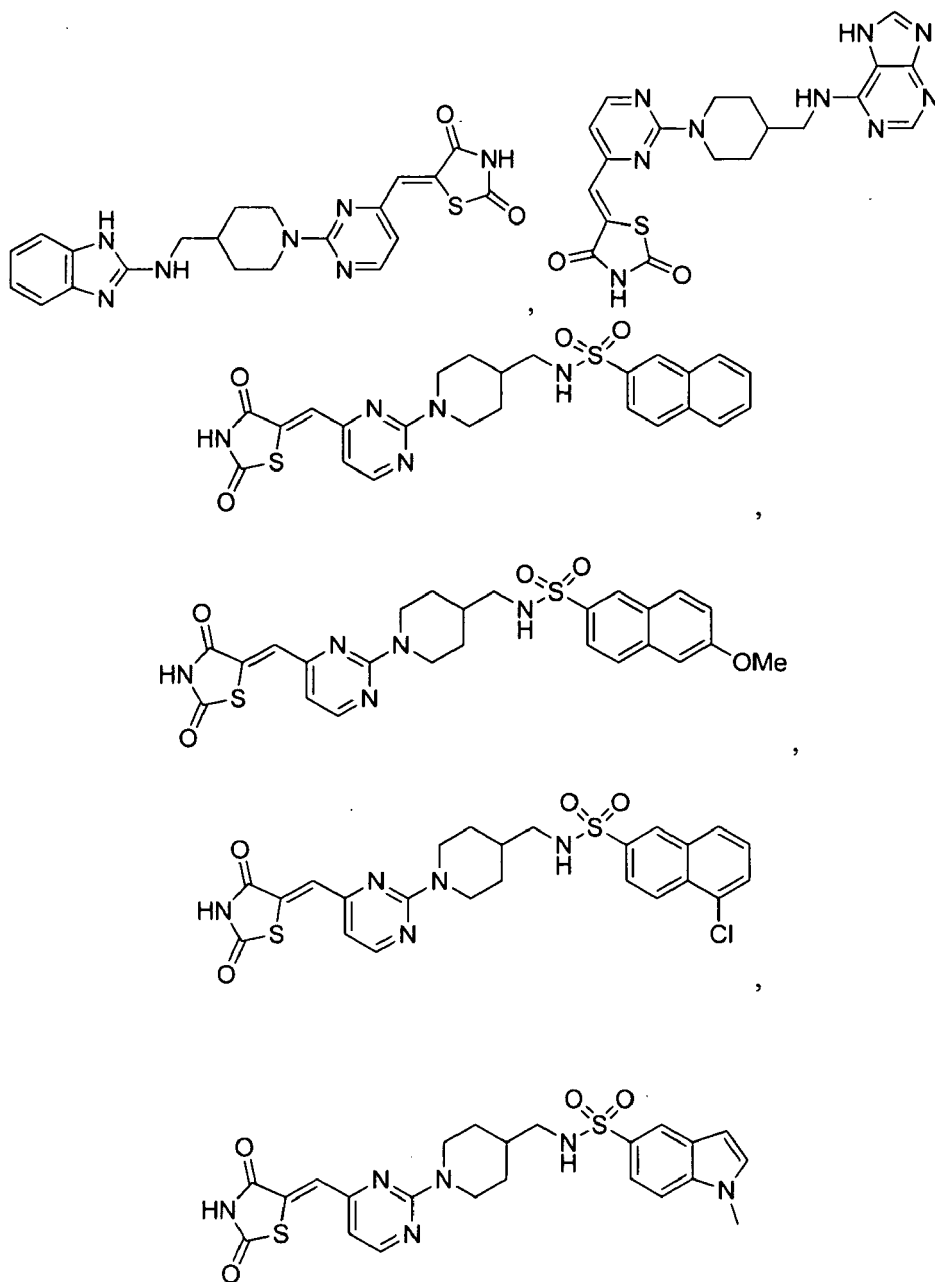


5






5





5 Y

Uno cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente puede existir como el isómero geométrico E, el isómero geométrico Z, o mezclas de los mismos. Por ejemplo, En una realización, "  " en las estructuras mencionadas anteriormente representa el isómero E del compuesto particular. En otra realización, "  " representa el isómero Z del compuesto particular. En aún otra realización, "  " representa una mezcla de isómeros E y Z del compuesto particular.

10 En una realización, uno cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente es un inhibidor de CK1γ1, CK1γ2 o CK1γ3.

En una realización, uno cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente es un inhibidor de CK2.

15 En una realización, uno cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente es un inhibidor de la ruta de Wnt.

En una realización, uno cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente es un inhibidor de la ruta de

JAK/STAT.

En una realización, uno cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente es un inhibidor de la ruta de mTOR.

5 En una realización, uno cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente es un mediador de la degradación Pgp y/o el flujo de salida de fármacos.

En una realización, uno cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente es un inhibidor de la ruta de THF β .

En algunas realizaciones, el compuesto tiene una CI_{50} de menos de 5000 nM para CK1 γ 1, CK1 γ 2 o CK1 γ 3.

En algunas realizaciones, el compuesto tiene una CI_{50} de menos de 1000 nM para CK1 γ 1, CK1 γ 2 o CK1 γ 3.

10 En algunas realizaciones, el compuesto tiene una CI_{50} de menos de 500 nM para CK1 γ 1, CK1 γ 2 o CK1 γ 3.

En una realización, uno cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente es un inhibidor de CK2.

En una realización, el compuesto tiene una CI_{50} de menos de 5000 nM para CK2.

En una realización, el compuesto tiene una CI_{50} de menos de 1000 nM para CK2.

En una realización, el compuesto tiene una CI_{50} de menos de 500 nM para CK2.

15 En una realización, uno cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente es un inhibidor de PIM1, PIM2 o PIM3.

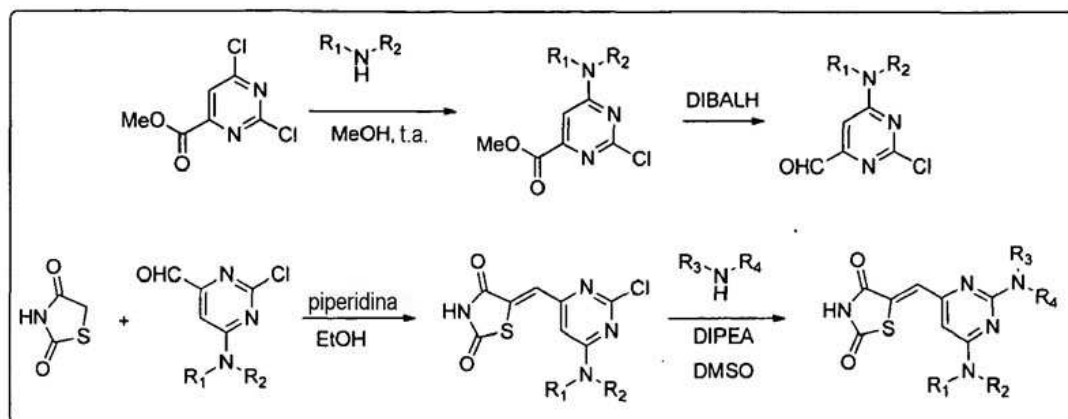
En una realización, el compuesto tiene una CI_{50} de menos de 5000 nM para PIM1, PIM2 o PIM3.

En una realización, el compuesto tiene una CI_{50} de menos de 1000 nM para PIM1, PIM2 o PIM3.

En una realización, el compuesto tiene una CI_{50} de menos de 500 nM para PIM1, PIM2 o PIM3.

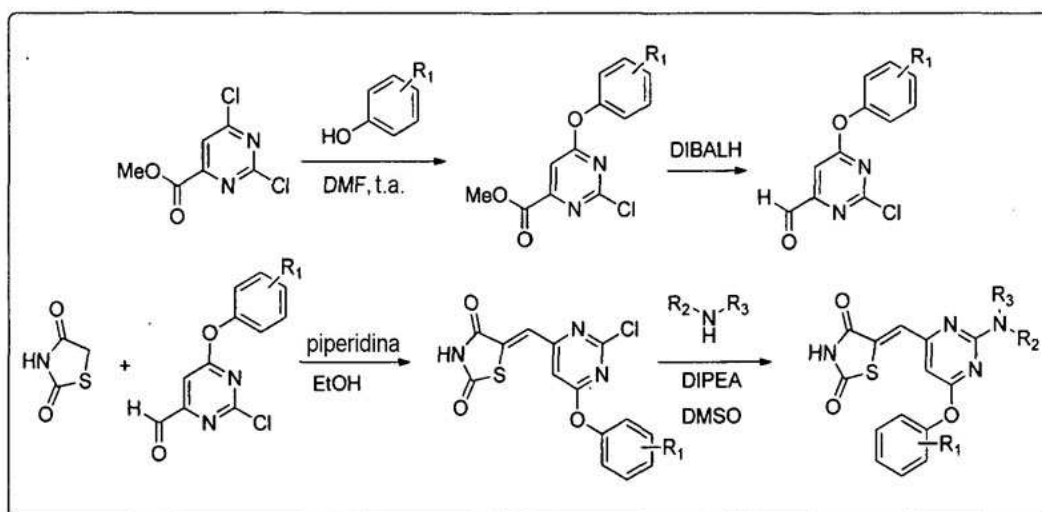
20 ESQUEMAS DE SÍNTESIS GENERALES

A continuación se describen esquemas de síntesis generales que se utilizaron para preparar compuestos dados a conocer en esta solicitud. Por ejemplo, pueden prepararse compuestos de la invención tal como se muestra en el esquema I:



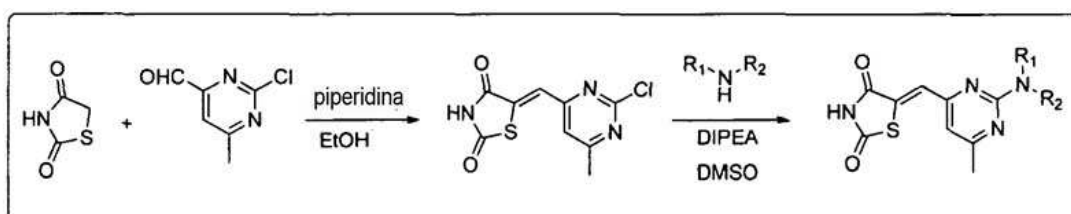
Esquema I.

25 Alternativamente, pueden prepararse los compuestos de la invención tal como se muestra en el esquema II:



Esquema II.

Aún otro método de preparación de los compuestos dados a conocer en el presente documento se representa en el esquema III:



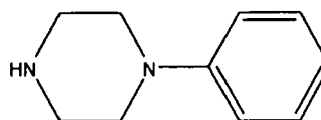
Esquema III.

5 REALIZACIONES PROFÉTICAS

Ciertos compuestos de la invención podrían prepararse de acuerdo con los esquemas anteriores haciendo reaccionar una amina (reactante A) con el núcleo de hidantoína (reactante B). En la tabla 1 y la tabla 2, respectivamente, se muestran ejemplos proféticos no limitativos del reactante A y el reactante B.

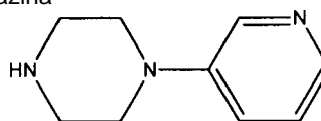
Tabla 1: Ejemplos proféticos del reactante A.

Reactante A n.º 1
Estructura



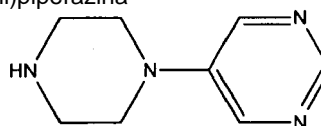
Peso molecular 162,232
Fórmula molecular $C_{10}H_{14}N_2$
Nombre químico 1-fenilpiperazina

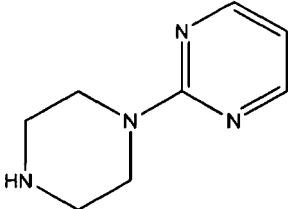
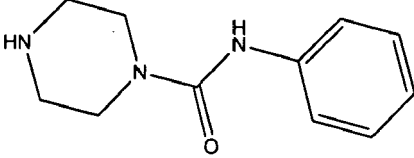
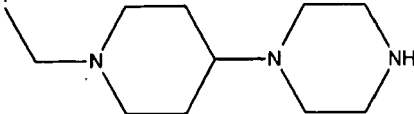
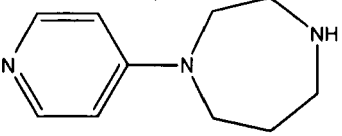
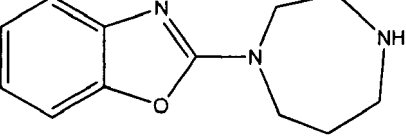
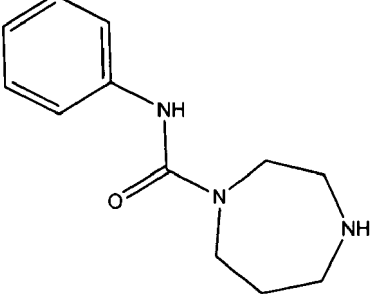
Reactante A n.º 2
Estructura



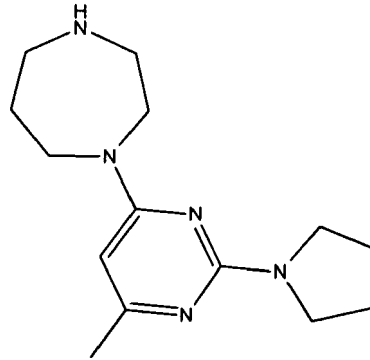
Peso molecular 163,22
Fórmula molecular $C_9H_{13}N_3$
Nombre químico 1-(piridin-3-il)piperazina

Reactante A n.º 3
Estructura



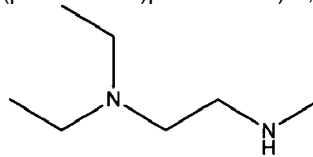
Peso molecular	164,208
Fórmula molecular	$C_8H_{12}N_4$
Nombre químico	5-(piperazin-1-il)pirimidina
Reactante A n.º 4	
Estructura	
Peso molecular	164,208
Fórmula molecular	$C_8H_{12}N_4$
Nombre químico	2-(piperazin-1-il)pirimidina
Reactante A n.º 5	
Estructura	
Peso molecular	205,256
Fórmula molecular	$C_{11}H_{15}N_3O$
Nombre químico	N-fenilpiperazin-1-carboxamida
Reactante A n.º 6	
Estructura	
Peso molecular	197,32
Fórmula molecular	$C_{11}H_{23}N_3$
Nombre químico	1-(1-etilpiperidin-4-il)piperazina
Reactante A n.º 7	
Estructura	
Peso molecular	177,246
Fórmula molecular	$C_{10}H_{15}N_3$
Nombre químico	1-(piridin-4-il)-1,4-diazepano
Reactante A n.º 8	
Estructura	
Peso molecular	217,267
Fórmula molecular	$C_{12}H_{15}N_3O$
Nombre químico	2-(1,4-diazepan-1-il)benzo[d]oxazol
Reactante A n.º 9	
Estructura	
Peso molecular	219,283
Fórmula molecular	$C_{12}H_{17}N_3O$
Nombre químico	N-fenil-1,4-diazepan-1-carboxamida

Reactante A n.º 10
Estructura



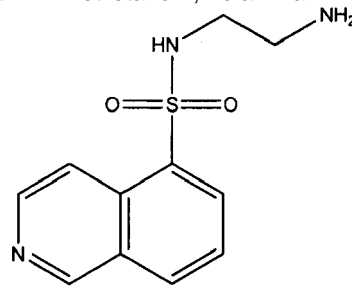
Peso molecular
Fórmula molecular
Nombre químico
Reactante A n.º 11
Estructura

261,366
C₁₄H₂₃N₅
1-(6-metil-2-(pirrolidin-1-il)pirimidin-4-il)-1,4-diazepano



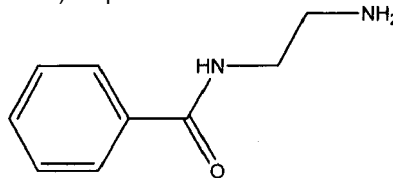
Peso molecular
Fórmula molecular
Nombre químico
Reactante A n.º 12
Estructura

130,231
C₇H₁₈N₂
N1,N1-dietil-N2-metiletano-1,2-diamina



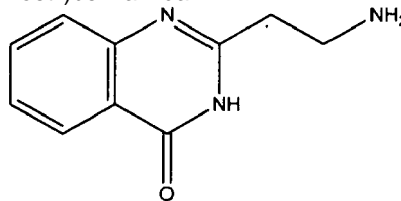
Peso molecular
Fórmula molecular
Nombre químico
Reactante A n.º 13
Estructura

251,305
C₁₁H₁₃N₃O₂S
N-(2-aminoetil)isoquinolin-5-sulfonamida



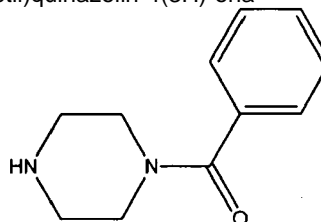
Peso molecular
Fórmula molecular
Nombre químico
Reactante A n.º 14
Estructura

164,204
C₉H₁₂N₂O
N-(2-aminoetil)benzamida



Peso molecular
Fórmula molecular
Nombre químico
Reactante A n.º 15
Estructura

189,214
C₁₀H₁₁N₃O
2-(2-aminoetil)quinazolin-4(3H)-ona

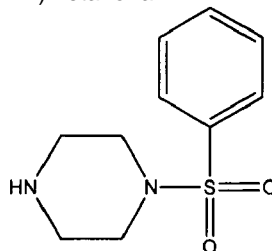


Peso molecular

190,242

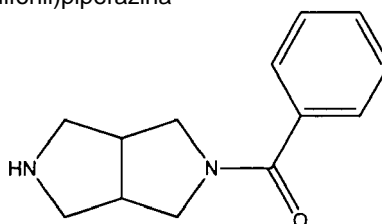
Fórmula molecular
Nombre químico
Reactante A n.º 16
Estructura

$C_{11}H_{14}N_2O$
fenil(piperazin-1-il)metanona



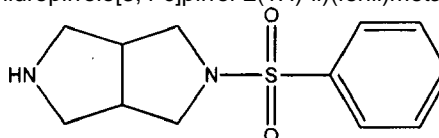
Peso molecular
Fórmula molecular
Nombre químico
Reactante A n.º 17
Estructura

226,295
 $C_{10}H_{14}N_2O_2S$
1-(fenilsulfonyl)piperazina



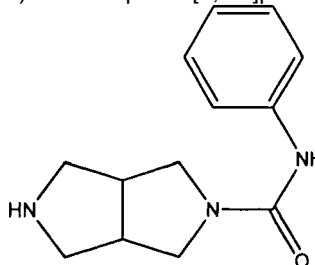
Peso molecular
Fórmula molecular
Nombre químico
Reactante A n.º 18
Estructura

216,279
 $C_{13}H_{16}N_2O$
(hexahidropirrololo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(fenil)metanona



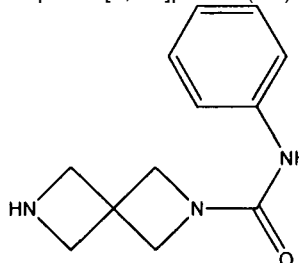
Peso molecular
Fórmula molecular
Nombre químico
Reactante A n.º 19
Estructura

252,333
 $C_{12}H_{16}N_2O_2S$
2-(fenilsulfonyl)octahidropirrololo[3,4-c]pirrol



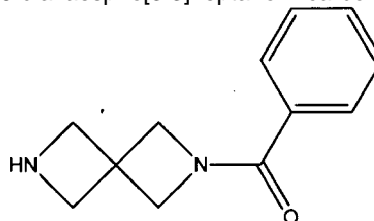
Peso molecular
Fórmula molecular
Nombre químico
Reactante A n.º 20
Estructura

231,294
 $C_{13}H_{17}N_3O$
N-fenilhexahidropirrololo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxamida



Peso molecular
Fórmula molecular
Nombre químico
Reactante A n.º 21
Estructura

217,267
 $C_{12}H_{15}N_3O$
N-fenil-2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carboxamida



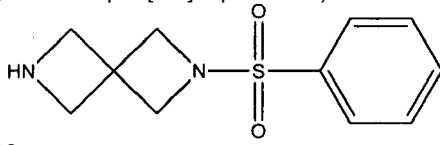
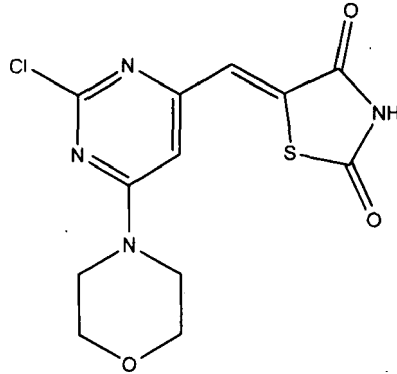
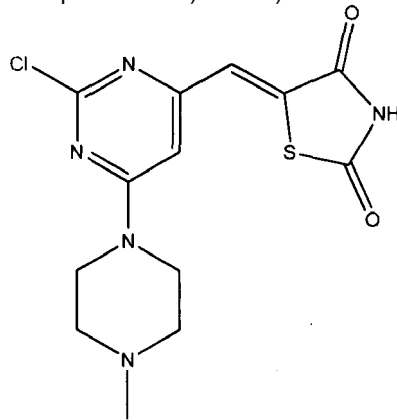
Peso molecular	202,252
Fórmula molecular	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O
Nombre químico	fenil(2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-il)metanona
Reactante A n.º 22	
Estructura	
Peso molecular	238,306
Fórmula molecular	C ₁₁ H ₁₄ N ₂ O ₂ S
Nombre químico	2-(fenilsulfonyl)-2,6-diazaespiro[3.3]heptano

Tabla 2: Ejemplos proféticos del reactante B.

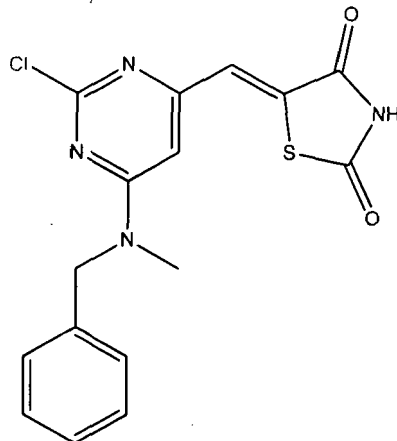
Reactante B n.º 1
Estructura



Peso molecular C₁₂H₁₁ClN₄O₃S
Fórmula molecular 326,759
Nombre químico (Z)-5-((2-cloro-6-morfolinopirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona
Reactante B n.º 2
Estructura



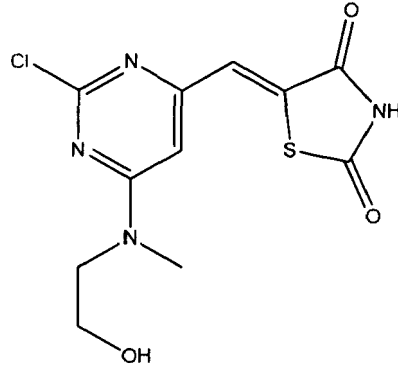
Peso molecular C₁₃H₁₄ClN₅O₂S
Fórmula molecular 339,801
Nombre químico (Z)-5-((2-cloro-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona
Reactante B n.º 3
Estructura



Peso molecular C₁₆H₁₃ClN₄O₂S

Fórmula molecular
Nombre químico
Reactante B n.º 4
Estructura

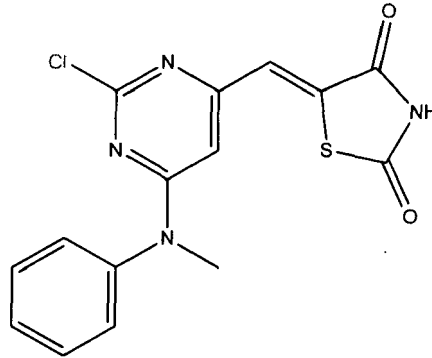
360,818
(Z)-5-((6-(bencil(metil)amino)-2-cloropirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona



Peso molecular
Fórmula molecular
Nombre químico

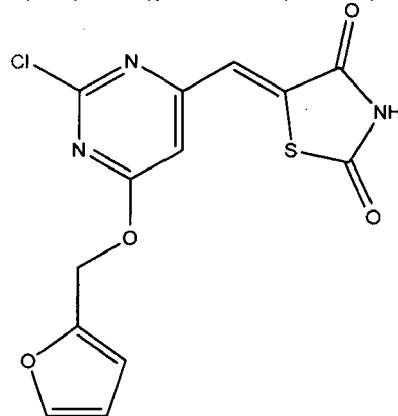
$C_{11}H_{11}ClN_4O_3S$
314,748
(Z)-5-((2-cloro-6-((2-hidroxi-etil)(metil)amino)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona

Reactante B n.º 5
Estructura



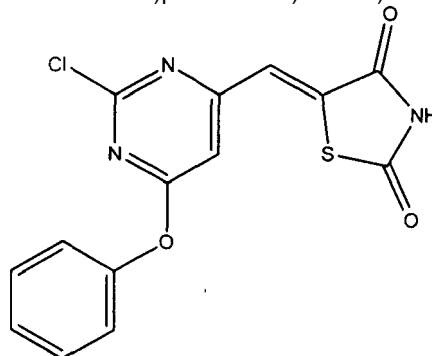
Peso molecular
Fórmula molecular
Nombre químico
Reactante B n.º 6
Estructura

$C_{15}H_{11}ClN_4O_2S$
346,791
(Z)-5-((2-cloro-6-(metil(fenil)amino)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona



Peso molecular
Fórmula molecular
Nombre químico
Reactante B n.º 7
Estructura

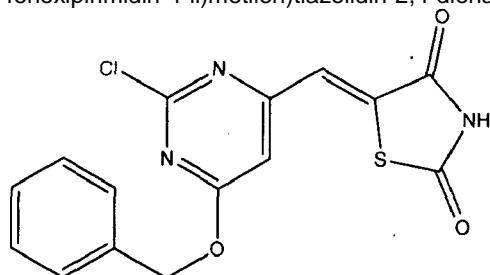
$C_{13}H_8ClN_3O_4S$
337,738
(Z)-5-((2-cloro-6-(furan-2-ilmetoxi)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona



ES 2 555 224 T3

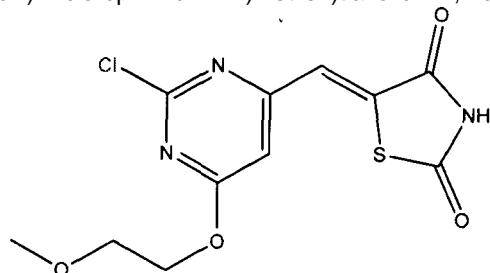
Peso molecular
Fórmula molecular
Nombre químico
Reactante B n.º 8
Estructura

$C_{14}H_8ClN_3O_3S$
333,75
(Z)-5-((2-cloro-6-fenoxipirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona



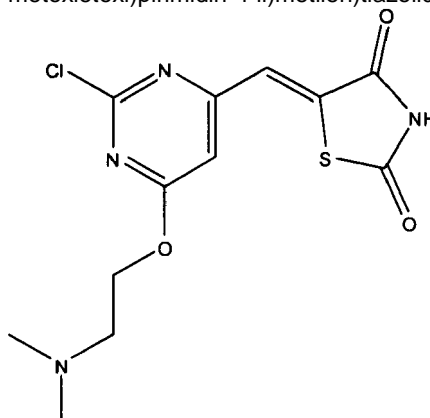
Peso molecular
Fórmula molecular
Nombre químico
Reactante B n.º 9
Estructura

$C_{15}H_{10}ClN_3O_3S$
347,776
(Z)-5-((6-(benciloxi)-2-cloropirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona



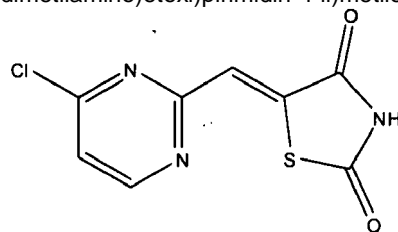
Peso molecular
Fórmula molecular
Nombre químico
Reactante B n.º 10
Estructura

$C_{11}H_{10}ClN_3O_4S$
315,733
(Z)-5-((2-cloro-6-(2-metoxietoxi)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona



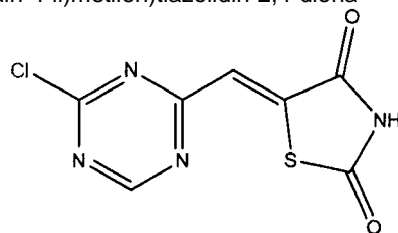
Peso molecular
Fórmula molecular
Nombre químico
Reactante B n.º 11
Estructura

$C_{12}H_{13}ClN_4O_3S$
328,775
(Z)-5-((2-cloro-6-(2-(dimetilamino)etoxi)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona



Peso molecular
Fórmula molecular
Nombre químico
Reactante B n.º 12
Estructura

$C_8H_4ClN_3O_2S$
241,654
(Z)-5-((2-cloropirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona



Peso molecular	C ₇ H ₃ ClN ₄ O ₂ S
Fórmula molecular	242,642
Nombre químico	(Z)-5-((4-cloro-1,3,5-triazin-2-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona

5 En la tabla 3, se enumeran realizaciones proféticas adicionales que pueden prepararse según los esquemas de reacción anteriores usando los reactantes A y B. Se cree que los isómeros geométricos enumerados en la tabla 3 reflejan la geometría real de los compuestos proféticos si fuesen a prepararse; sin embargo, las asignaciones de estructuras finales sólo pueden realizarse si se sintetizan los compuestos y se someten a los experimentos de RMN 2D adecuados. Además, aunque se enumeran los compuestos como el isómero geométrico "Z", se contemplan los dos isómeros geométricos E y Z y mezclas de los mismos.

Tabla 3: Realizaciones adicionales proféticas de la invención.

Nº	Nombre químico	Fórmula	Peso molecular	Reactivo	
				A	B
1	(Z)-5-((6-morfolino-2-(4-fenilpiperazin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₂ H ₂₄ N ₆ O ₃ S	452,529	1	1
2	(Z)-5-((6-morfolino-2-(4-(piridin-3-il)piperazin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₁ H ₂₃ N ₇ O ₃ S	453,517	2	1
3	(Z)-5-((6-morfolino-2-(4-(pirimidin-5-il)piperazin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₀ H ₂₂ N ₈ O ₃ S	454,505	3	1
4	(Z)-5-((6-morfolino-2-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₀ H ₂₂ N ₈ O ₃ S	454,505	4	1
5	(Z)-4-(4-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)-6-morfolinopirimidin-2-il)-N-fenilpiperazin-1-carboxamida	C ₂₃ H ₂₅ N ₇ O ₄ S	495,554	5	1
6	(Z)-5-((2-(4-(1-etilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)-6-morfolinopirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₃ H ₃₃ N ₇ O ₃ S	487,618	6	1
7	(Z)-5-((6-morfolino-2-(4-(piridin-4-il)-1,4-diazepan-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₂ H ₂₅ N ₇ O ₃ S	467,544	7	1
8	(Z)-5-((2-(4-(benzo[d]oxazol-2-il)-1,4-diazepan-1-il)-6-morfolinopirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₄ H ₂₅ N ₇ O ₄ S	507,565	8	1
9	(Z)-4-(4-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)-6-morfolinopirimidin-2-il)-N-fenil-1,4-diazepan-1-carboxamida	C ₂₄ H ₂₇ N ₇ O ₄ S	509,581	9	1
10	(Z)-5-((2-(4-(6-metil-2-(pirrolidin-1-il)pirimidin-4-il)-1,4-diazepan-1-il)-6-morfolinopirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₆ H ₃₃ N ₉ O ₃ S	551,664	10	1
11	(Z)-5-((2-((2-(dietilamino)etil)(metil)amino)-6-morfolinopirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₁₉ H ₂₈ N ₆ O ₃ S	420,529	11	1
12	(Z)-N-(2-((4-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)-6-morfolinopirimidin-2-il)amino)etil)isoquinolin-5-sulfonamida	C ₂₃ H ₂₃ N ₇ O ₅ S ₂	541,603	12	1
13	(Z)-N-(2-((4-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)-6-morfolinopirimidin-2-il)amino)etil)benzamida	C ₂₁ H ₂₂ N ₆ O ₄ S	454,502	13	1
14	(Z)-5-((6-morfolino-2-((2-(4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₂ H ₂₁ N ₇ O ₄ S	479,512	14	1
15	(Z)-5-((2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-6-morfolinopirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₃ H ₂₄ N ₆ O ₄ S	480,539	15	1
16	(Z)-5-((6-morfolino-2-(4-(fenilsulfonil)piperazin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₂ H ₂₄ N ₆ O ₅ S ₂	516,593	16	1
17	(Z)-5-((2-(5-benzoilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-6-morfolinopirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₅ H ₂₆ N ₆ O ₄ S	506,577	17	1
18	(Z)-5-((6-morfolino-2-(5-(fenilsulfonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(H)-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₄ H ₂₆ N ₆ O ₅ S ₂	542,63	18	1
19	(Z)-5-(4-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)-6-morfolinopirimidin-2-il)-N-fenilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxamida	C ₂₅ H ₂₇ N ₇ O ₄ S	521,591	19	1
20	(Z)-6-(4-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)-6-morfolinopirimidin-2-il)-N-fenil-2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carboxamida	C ₂₄ H ₂₅ N ₇ O ₄ S	507,565	20	1
21	(Z)-5-((2-(6-benzoil-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-6-	C ₂₄ H ₂₄ N ₆ O ₄ S	492,55	21	1

Nº	Nombre químico	Fórmula	Peso molecular	Reactivo	
				A	B
	morfolinopirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona				
22	(Z)-5-((6-morfolino-2-(6-(fenilsulfonyl)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₃ H ₂₄ N ₆ O ₅ S ₂	528,604	22	1
23	(Z)-5-((6-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(4-fenilpiperazin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₃ H ₂₇ N ₇ O ₂ S	465,571	1	2
24	(Z)-5-((6-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(4-(piridin-3-il)piperazin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₂ H ₂₆ N ₈ O ₂ S	466,559	2	2
25	(Z)-5-((6-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(4-(pirimidin-5-il)piperazin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₁ H ₂₅ N ₉ O ₂ S	467,547	3	2
26	(Z)-5-((6-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₁ H ₂₅ N ₉ O ₂ S	467,547	4	2
27	(Z)-4-(4-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-2-il)-N-fenilpiperazin-1-carboxamida	C ₂₄ H ₂₈ N ₈ O ₃ S	508,596	5	2
28	(Z)-5-((2-(4-(1-etilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₄ H ₃₆ N ₈ O ₂ S	500,66	6	2
29	(Z)-5-((6-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(4-(piridin-4-il)-1,4-diazepan-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₃ H ₂₈ N ₈ O ₂ S	480,586	7	2
30	(Z)-5-((2-(4-(benzo[d]oxazol-2-il)-1,4-diazepan-1-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₅ H ₂₈ N ₈ O ₃ S	520,607	8	2
31	(Z)-4-(4-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-2-il)-N-fenil-1,4-diazepan-1-carboxamida	C ₂₅ H ₃₀ N ₈ O ₃ S	522,623	9	2
32	(Z)-5-((2-(4-(6-metil-2-(pirrolidin-1-il)pirimidin-4-il)-1,4-diazepan-1-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₇ H ₃₆ N ₁₀ O ₂ S	564,706	10	2
33	(Z)-5-((2-((2-(dietilamino)etil)(metil)amino)-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₀ H ₃₁ N ₇ O ₂ S	433,571	11	2
34	(Z)-N-(2-((4-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-2-il)amino)etil)isoquinolin-5-sulfonamida	C ₂₄ H ₂₆ N ₈ O ₄ S ₂	554,644	12	2
35	(Z)-N-(2-((4-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-2-il)amino)etil)benzamida	C ₂₂ H ₂₅ N ₇ O ₃ S	467,544	13	2
36	(Z)-5-((6-(4-metilpiperazin-1-il)-2-((2-(4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₃ H ₂₄ N ₈ O ₃ S	492,553	14	2
37	(Z)-5-((2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₄ H ₂₇ N ₇ O ₃ S	493,581	15	2
38	(Z)-5-((6-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(4-(fenilsulfonyl)piperazin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₃ H ₂₇ N ₇ O ₄ S ₂	529,635	16	2
39	(Z)-5-((2-(5-benzoilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₆ H ₂₉ N ₇ O ₃ S	519,619	17	2
40	(Z)-5-((6-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(5-(fenilsulfonyl)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₅ H ₂₉ N ₇ O ₄ S ₂	555,672	18	2
41	(Z)-5-(4-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-2-il)-N-fenilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxamida	C ₂₆ H ₃₀ N ₈ O ₃ S	534,633	19	2
42	(Z)-6-(4-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-2-il)-N-fenil-2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carboxamida	C ₂₅ H ₂₈ N ₈ O ₃ S	520,607	20	2
43	(Z)-5-((2-(6-benzoil-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₅ H ₂₇ N ₇ O ₃ S	505,592	21	2

ES 2 555 224 T3

Nº	Nombre químico	Fórmula	Peso molecular	Reactivo	
				A	B
44	(Z)-5-((6-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(6-(fenilsulfonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₄ H ₂₇ N ₇ O ₄ S ₂	541,646	22	2
45	(Z)-5-((6-(bencil(metil)amino)-2-(4-fenilpiperazin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₆ H ₂₆ N ₆ O ₂ S	486,589	1	3
46	(Z)-5-((6-(bencil(metil)amino)-2-(4-(piridin-3-il)piperazin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₅ H ₂₅ N ₇ O ₂ S	487,577	2	3
47	(Z)-5-((6-(bencil(metil)amino)-2-(4-(pirimidin-5-il)piperazin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₄ H ₂₄ N ₈ O ₂ S	488,565	3	3
48	(Z)-5-((6-(bencil(metil)amino)-2-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₄ H ₂₄ N ₈ O ₂ S	488,565	4	3
49	(Z)-4-(4-(bencil(metil)amino)-6-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)pirimidin-2-il)-N-fenilpiperazin-1-carboxamida	C ₂₇ H ₂₇ N ₇ O ₃ S	529,613	5	3
50	(Z)-5-((6-(bencil(metil)amino)-2-(4-(1-etilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₇ H ₃₅ N ₇ O ₂ S	521,678	6	3
51	(Z)-5-((6-(bencil(metil)amino)-2-(4-(piridin-4-il)-1,4-diazepan-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₆ H ₂₇ N ₇ O ₂ S	501,603	7	3
52	(Z)-5-((2-(4-(benzo[d]oxazol-2-il)-1,4-diazepan-1-il)-6-(bencil(metil)amino)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₈ H ₂₇ N ₇ O ₃ S	541,624	8	3
53	(Z)-4-(4-(bencil(metil)amino)-6-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)pirimidin-2-il)-N-fenil-1,4-diazepan-1-carboxamida	C ₂₈ H ₂₉ N ₇ O ₃ S	543,64	9	3
54	(Z)-5-((6-(bencil(metil)amino)-2-(4-(6-metil-2-(pirrolidin-1-il)pirimidin-4-il)-1,4-diazepan-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₃₀ H ₃₅ N ₉ O ₂ S	585,723	10	3
55	(Z)-5-((6-(bencil(metil)amino)-2-((2-(dietilamino)etil)(metil)amino)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₃ H ₃₀ N ₆ O ₂ S	454,588	11	3
56	(Z)-N-(2-((4-(bencil(metil)amino)-6-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)pirimidin-2-il)amino)etil)isoquinolin-5-sulfonamida	C ₂₇ H ₂₅ N ₇ O ₄ S ₂	575,662	12	3
57	(Z)-N-(2-((4-(bencil(metil)amino)-6-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)pirimidin-2-il)amino)etil)benzamida	C ₂₅ H ₂₄ N ₆ O ₃ S	488,561	13	3
58	(Z)-5-((6-(bencil(metil)amino)-2-((2-(4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₆ H ₂₃ N ₇ O ₃ S	513,571	14	3
59	(Z)-5-((2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-6-(bencil(metil)amino)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₇ H ₂₆ N ₆ O ₃ S	514,599	15	3
60	(Z)-5-((6-(bencil(metil)amino)-2-(4-(fenilsulfonil)piperazin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₆ H ₂₆ N ₆ O ₄ S ₂	550,652	16	3
61	(Z)-5-((2-(5-benzoilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-6-(bencil(metil)amino)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₉ H ₂₈ N ₆ O ₃ S	540,636	17	3
62	(Z)-5-((6-(bencil(metil)amino)-2-(5-(fenilsulfonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₉ H ₂₈ N ₆ O ₄ S ₂	576,69	18	3
63	(Z)-5-(4-(bencil(metil)amino)-6-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)pirimidin-2-il)-N-fenilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxamida	C ₂₉ H ₂₉ N ₇ O ₃ S	555,651	19	3
64	(Z)-6-(4-(bencil(metil)amino)-6-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)pirimidin-2-il)-N-fenil-2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carboxamida	C ₂₈ H ₂₇ N ₇ O ₃ S	541,624	20	3
65	(Z)-5-((2-(6-benzoil-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-6-(bencil(metil)amino)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₈ H ₂₆ N ₆ O ₃ S	526,609	21	3
66	(Z)-5-((6-(bencil(metil)amino)-2-(6-(fenilsulfonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)pirimidin-4-	C ₂₇ H ₂₆ N ₆ O ₄ S ₂	562,663	22	3

ES 2 555 224 T3

Nº	Nombre químico	Fórmula	Peso molecular	Reactivo	
				A	B
	il)metilen)tiazolidin-2,4-diona				
67	(Z)-5-((6-((2-hidroxietyl)(metil)amino)-2-(4-fenilpiperazin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₁ H ₂₄ N ₆ O ₃ S	440,519	1	4
68	(Z)-5-((6-((2-hidroxietyl)(metil)amino)-2-(4-(piridin-3-il)piperazin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₀ H ₂₃ N ₇ O ₃ S	441,507	2	4
69	(Z)-5-((6-((2-hidroxietyl)(metil)amino)-2-(4-(pirimidin-5-il)piperazin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₁₉ H ₂₂ N ₈ O ₃ S	442,495	3	4
70	(Z)-5-((6-((2-hidroxietyl)(metil)amino)-2-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₁₉ H ₂₂ N ₈ O ₃ S	442,495	4	4
71	(Z)-4-(4-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)-6-((2-hidroxietyl)(metil)amino)pirimidin-2-il)-N-fenilpiperazin-1-carboxamida	C ₂₂ H ₂₅ N ₇ O ₄ S	483,543	5	4
72	(Z)-5-((2-(4-(1-etilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)-6-((2-hidroxietyl)(metil)amino)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₂ H ₃₃ N ₇ O ₃ S	475,608	6	4
73	(Z)-5-((6-((2-hidroxietyl)(metil)amino)-2-(4-(piridin-4-il)-1,4-diazepan-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₁ H ₂₅ N ₇ O ₃ S	455,533	7	4
74	(Z)-5-((2-(4-(benzo[d]oxazol-2-il)-1,4-diazepan-1-il)-6-((2-hidroxietyl)(metil)amino)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₃ H ₂₅ N ₇ O ₄ S	495,554	8	4
75	(Z)-4-(4-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)-6-((2-hidroxietyl)(metil)amino)pirimidin-2-il)-N-fenil-1,4-diazepan-1-carboxamida	C ₂₃ H ₂₇ N ₇ O ₄ S	497,57	9	4
76	(Z)-5-((6-((2-hidroxietyl)(metil)amino)-2-(4-(6-metil-2-pirrolidin-1-il)pirimidin-4-il)-1,4-diazepan-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₅ H ₃₃ N ₉ O ₃ S	539,653	10	4
77	(Z)-5-((2-(2-(dietilamino)etil)(metil)amino)-6-((2-hidroxietyl)(metil)amino)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₁₈ H ₂₈ N ₆ O ₃ S	408,518	11	4
78	(Z)-N-(2-((4-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)-6-((2-hidroxietyl)(metil)amino)pirimidin-2-il)amino)etil)isoquinolin-5-sulfonamida	C ₂₂ H ₂₃ N ₇ O ₅ S ₂	529,592	12	4
79	(Z)-N-(2-((4-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)-6-((2-hidroxietyl)(metil)amino)pirimidin-2-il)amino)etil)benzamida	C ₂₀ H ₂₂ N ₆ O ₄ S	442,491	13	4
80	(Z)-5-((6-((2-hidroxietyl)(metil)amino)-2-(2-(4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₁ H ₂₁ N ₇ O ₄ S	467,501	14	4
81	(Z)-5-((2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-6-((2-hidroxietyl)(metil)amino)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₂ H ₂₄ N ₆ O ₄ S	468,529	15	4
82	(Z)-5-((6-((2-hidroxietyl)(metil)amino)-2-(4-(fenilsulfonil)piperazin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₁ H ₂₄ N ₆ O ₅ S ₂	504,582	16	4
83	(Z)-5-((2-(5-benzoilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-6-((2-hidroxietyl)(metil)amino)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₄ H ₂₆ N ₆ O ₄ S	494,566	17	4
84	(Z)-5-((6-((2-hidroxietyl)(metil)amino)-2-(5-(fenilsulfonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₃ H ₂₆ N ₆ O ₅ S ₂	530,62	18	4
85	(Z)-5-(4-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)-6-((2-hidroxietyl)(metil)amino)pirimidin-2-il)-N-fenilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxamida	C ₂₄ H ₂₇ N ₇ O ₄ S	509,581	19	4
86	(Z)-6-(4-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)-6-((2-hidroxietyl)(metil)amino)pirimidin-2-il)-N-fenil-2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carboxamida	C ₂₃ H ₂₅ N ₇ O ₄ S	495,554	20	4
87	(Z)-5-((2-(6-benzoil-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-6-((2-hidroxietyl)(metil)amino)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₃ H ₂₄ N ₆ O ₄ S	480,539	21	4

Nº	Nombre químico	Fórmula	Peso molecular	Reactivo	
				A	B
88	(Z)-5-((6-((2-hidroxi-etil)(metil)amino)-2-(6-(fenilsulfonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₂ H ₂₄ N ₆ O ₅ S ₂	516,593	22	4
89	(Z)-5-((6-(metil(fenil)amino)-2-(4-fenilpiperazin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₅ H ₂₄ N ₆ O ₂ S	472,562	1	5
90	(Z)-5-((6-(metil(fenil)amino)-2-(4-(piridin-3-il)piperazin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₄ H ₂₃ N ₇ O ₂ S	473,55	2	5
91	(Z)-5-((6-(metil(fenil)amino)-2-(4-(pirimidin-5-il)piperazin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₃ H ₂₂ N ₈ O ₂ S	474,538	3	5
92	(Z)-5-((6-(metil(fenil)amino)-2-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₃ H ₂₂ N ₈ O ₂ S	474,538	4	5
93	(Z)-4-(4-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)-6-(metil(fenil)amino)pirimidin-2-il)-N-fenilpiperazin-1-carboxamida	C ₂₆ H ₂₅ N ₇ O ₃ S	515,587	5	5
94	(Z)-5-((2-(4-(1-etilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)-6-(metil(fenil)amino)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₆ H ₃₃ N ₇ O ₂ S	507,651	6	5
95	(Z)-5-((6-(metil(fenil)amino)-2-(4-(piridin-4-il)-1,4-diazepan-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₅ H ₂₅ N ₇ O ₂ S	487,577	7	5
96	(Z)-5-((2-(4-(benzo[d]oxazol-2-il)-1,4-diazepan-1-il)-6-(metil(fenil)amino)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₇ H ₂₅ N ₇ O ₃ S	527,598	8	5
97	(Z)-4-(4-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)-6-(metil(fenil)amino)pirimidin-2-il)-N-fenil-1,4-diazepan-1-carboxamida	C ₂₇ H ₂₇ N ₇ O ₃ S	529,613	9	5
98	(Z)-5-((6-(metil(fenil)amino)-2-(4-(6-metil-2-(pirrolidin-1-il)pirimidin-4-il)-1,4-diazepan-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₉ H ₃₃ N ₉ O ₂ S	571,696	10	5
99	(Z)-5-((2-((2-(dietilamino)etil)(metil)amino)-6-(metil(fenil)amino)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₂ H ₂₈ N ₆ O ₂ S	440,562	11	5
100	(Z)-N-(2-((4-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)-6-(metil(fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)etil)isoquinolin-5-sulfonamida	C ₂₆ H ₂₃ N ₇ O ₄ S ₂	561,635	12	5
101	(Z)-N-(2-((4-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)-6-(metil(fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)etil)benzamida	C ₂₄ H ₂₂ N ₆ O ₃ S	474,535	13	5
102	(Z)-5-((6-(metil(fenil)amino)-2-((2-(4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₅ H ₂₁ N ₇ O ₃ S	499,544	14	5
103	(Z)-5-((2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-6-(metil(fenil)amino)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₆ H ₂₄ N ₆ O ₃ S	500,572	15	5
104	(Z)-5-((6-(metil(fenil)amino)-2-(4-(fenilsulfonil)piperazin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₅ H ₂₄ N ₆ O ₄ S ₂	536,626	16	5
105	(Z)-5-((2-(5-benzoilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-6-(metil(fenil)amino)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₈ H ₂₆ N ₆ O ₃ S	526,609	17	5
106	(Z)-5-((6-(metil(fenil)amino)-2-(5-(fenilsulfonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₇ H ₂₆ N ₆ O ₄ S ₂	562,663	18	5
107	(Z)-5-(4-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)-6-(metil(fenil)amino)pirimidin-2-il)-N-fenilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxamida	C ₂₈ H ₂₇ N ₇ O ₃ S	541,624	19	5
108	(Z)-6-(4-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)-6-(metil(fenil)amino)pirimidin-2-il)-N-fenil-2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carboxamida	C ₂₇ H ₂₅ N ₇ O ₃ S	527,598	20	5
109	(Z)-5-((2-(6-benzoil-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-6-(metil(fenil)amino)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₇ H ₂₄ N ₆ O ₃ S	512,583	21	5
110	(Z)-5-((6-(metil(fenil)amino)-2-(6-(fenilsulfonil)-2,6-	C ₂₆ H ₂₄ N ₆ O ₄ S ₂	548,637	22	5

ES 2 555 224 T3

Nº	Nombre químico	Fórmula	Peso molecular	Reactivo	
				A	B
	diazaespiro[3.3]heptan-2-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona				
111	(Z)-5-((6-(furan-2-ilmetoxi)-2-(4-fenilpiperazin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₃ H ₂₁ N ₅ O ₄ S	463,509	1	6
112	(Z)-5-((6-(furan-2-ilmetoxi)-2-(4-(piridin-3-il)piperazin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₂ H ₂₀ N ₆ O ₄ S	464,497	2	6
113	(Z)-5-((6-(furan-2-ilmetoxi)-2-(4-(pirimidin-5-il)piperazin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₁ H ₁₉ N ₇ O ₄ S	465,485	3	6
114	(Z)-5-((6-(furan-2-ilmetoxi)-2-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₁ H ₁₉ N ₇ O ₄ S	465,485	4	6
115	(Z)-4-(4-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)-6-(furan-2-ilmetoxi)pirimidin-2-il)-N-fenilpiperazin-1-carboxamida	C ₂₄ H ₂₂ N ₆ O ₅ S	506,534	5	6
116	(Z)-5-((2-(4-(1-etilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)-6-(furan-2-ilmetoxi)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₄ H ₃₀ N ₆ O ₄ S	498,598	6	6
117	(Z)-5-((6-(furan-2-ilmetoxi)-2-(4-(piridin-4-il)-1,4-diazepan-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₃ H ₂₂ N ₆ O ₄ S	478,524	7	6
118	(Z)-5-((2-(4-(benzo[d]oxazol-2-il)-1,4-diazepan-1-il)-6-(furan-2-ilmetoxi)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₅ H ₂₂ N ₆ O ₅ S	518,544	8	6
119	(Z)-4-(4-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)-6-(furan-2-ilmetoxi)pirimidin-2-il)-N-fenil-1,4-diazepan-1-carboxamida	C ₂₅ H ₂₄ N ₆ O ₅ S	520,56	9	6
120	(Z)-5-((6-(furan-2-ilmetoxi)-2-(4-(6-metil-2-(pirrolidin-1-il)pirimidin-4-il)-1,4-diazepan-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₇ H ₃₀ N ₈ O ₄ S	562,643	10	6
121	(Z)-5-((2-((2-(dietilamino)etil)(metil)amino)-6-(furan-2-ilmetoxi)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₀ H ₂₅ N ₅ O ₄ S	431,509	11	6
122	(Z)-N-(2-((4-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)-6-(furan-2-ilmetoxi)pirimidin-2-il)amino)etil)isoquinolin-5-sulfonamida	C ₂₄ H ₂₀ N ₆ O ₆ S ₂	552,582	12	6
123	(Z)-N-(2-((4-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)-6-(furan-2-ilmetoxi)pirimidin-2-il)amino)etil)benzamida	C ₂₂ H ₁₉ N ₅ O ₅ S	465,482	13	6
124	(Z)-5-((6-(furan-2-ilmetoxi)-2-(2-(4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₃ H ₁₈ N ₆ O ₅ S	490,491	14	6
125	(Z)-5-((2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-6-(furan-2-ilmetoxi)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₄ H ₂₁ N ₅ O ₅ S	491,519	15	6
126	(Z)-5-((6-(furan-2-ilmetoxi)-2-(4-(fenilsulfonil)piperazin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₃ H ₂₁ N ₅ O ₆ S ₂	527,573	16	6
127	(Z)-5-((2-(5-benzoilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-6-(furan-2-ilmetoxi)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₆ H ₂₃ N ₅ O ₅ S	517,556	17	6
128	(Z)-5-((6-(furan-2-ilmetoxi)-2-(5-(fenilsulfonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₅ H ₂₃ N ₅ O ₆ S ₂	553,61	18	6
129	(Z)-5-(4-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)-6-(furan-2-ilmetoxi)pirimidin-2-il)-N-fenilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxamida	C ₂₆ H ₂₄ N ₆ O ₅ S	532,571	19	6
130	(Z)-6-(4-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)-6-(furan-2-ilmetoxi)pirimidin-2-il)-N-fenil-2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carboxamida	C ₂₅ H ₂₂ N ₆ O ₅ S	518,544	20	6
131	(Z)-5-((2-(6-benzoil-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-6-(furan-2-ilmetoxi)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₅ H ₂₁ N ₅ O ₅ S	503,53	21	6
132	(Z)-5-((6-(furan-2-ilmetoxi)-2-(6-(fenilsulfonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₄ H ₂₁ N ₅ O ₆ S ₂	539,583	22	6
133	(Z)-5-((6-fenoxi-2-(4-fenilpiperazin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₄ H ₂₁ N ₅ O ₃ S	459,52	1	7
134	(Z)-5-((6-fenoxi-2-(4-(piridin-3-il)piperazin-1-il)pirimidin-	C ₂₃ H ₂₀ N ₆ O ₃ S	460,508	2	7

ES 2 555 224 T3

Nº	Nombre químico	Fórmula	Peso molecular	Reactivo	
				A	B
4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona					
135	(Z)-5-((6-fenoxi-2-(4-(pirimidin-5-il)piperazin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₂ H ₁₉ N ₇ O ₃ S	461,496	3	7
136	(Z)-5-((6-fenoxi-2-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₂ H ₁₉ N ₇ O ₃ S	461,496	4	7
137	(Z)-4-(4-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)-6-fenoxipirimidin-2-il)-N-fenilpiperazin-1-carboxamida	C ₂₅ H ₂₂ N ₆ O ₄ S	502,545	5	7
138	(Z)-5-((2-(4-(1-etilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)-6-fenoxipirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₅ H ₃₀ N ₆ O ₃ S	494,609	6	7
139	(Z)-5-((6-fenoxi-2-(4-(piridin-4-il)-1,4-diazepan-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₄ H ₂₂ N ₆ O ₃ S	474,535	7	7
140	(Z)-5-((2-(4-(benzo[d]oxazol-2-il)-1,4-diazepan-1-il)-6-fenoxipirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₆ H ₂₂ N ₆ O ₄ S	514,556	8	7
141	(Z)-4-(4-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)-6-fenoxipirimidin-2-il)-N-fenil-1,4-diazepan-1-carboxamida	C ₂₆ H ₂₄ N ₆ O ₄ S	516,572	9	7
142	(Z)-5-((2-(4-(6-metil-2-(pirrolidin-1-il)pirimidin-4-il)-1,4-diazepan-1-il)-6-fenoxipirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₈ H ₃₀ N ₈ O ₃ S	558,655	10	7
143	(Z)-5-((2-((2-(dietilamino)etil)(metil)amino)-6-fenoxipirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₁ H ₂₅ N ₅ O ₃ S	427,52	11	7
144	(Z)-N-(2-((4-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)-6-fenoxipirimidin-2-il)amino)etil)isoquinolin-5-sulfonamida	C ₂₅ H ₂₀ N ₆ O ₅ S ₂	548,594	12	7
145	(Z)-N-(2-((4-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)-6-fenoxipirimidin-2-il)amino)etil)benzamida	C ₂₃ H ₁₉ N ₅ O ₄ S	461,493	13	7
146	(Z)-5-((2-((2-(4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-6-fenoxipirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₄ H ₁₈ N ₆ O ₄ S	486,503	14	7
147	(Z)-5-((2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-6-fenoxipirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₅ H ₂₁ N ₅ O ₄ S	487,53	15	7
148	(Z)-5-((6-fenoxi-2-(4-(fenilsulfonil)piperazin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₄ H ₂₁ N ₅ O ₅ S ₂	523,584	16	7
149	(Z)-5-((2-(5-benzoilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-6-fenoxipirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₇ H ₂₃ N ₅ O ₄ S	513,568	17	7
150	(Z)-5-((6-fenoxi-2-(5-(fenilsulfonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₆ H ₂₃ N ₅ O ₅ S ₂	549,621	18	7
151	(Z)-5-(4-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)-6-fenoxipirimidin-2-il)-N-fenilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxamida	C ₂₇ H ₂₄ N ₆ O ₄ S	528,582	19	7
152	(Z)-6-(4-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)-6-fenoxipirimidin-2-il)-N-fenil-2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carboxamida	C ₂₆ H ₂₂ N ₆ O ₄ S	514,556	20	7
153	(Z)-5-((2-(6-benzoyl)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-yl)-6-fenoxipirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₆ H ₂₁ N ₅ O ₄ S	499,541	21	7
154	(Z)-5-((6-fenoxi-2-(6-(fenilsulfonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₅ H ₂₁ N ₅ O ₅ S ₂	535,595	22	7
155	(Z)-5-((6-(benciloxi)-2-(4-fenilpiperazin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₅ H ₂₃ N ₅ O ₃ S	473,547	1	8
156	(Z)-5-((6-(benciloxi)-2-(4-(piridin-3-il)piperazin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₄ H ₂₂ N ₆ O ₃ S	474,535	2	8
157	(Z)-5-((6-(benciloxi)-2-(4-(pirimidin-5-il)piperazin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₃ H ₂₁ N ₇ O ₃ S	475,523	3	8
158	(Z)-5-((6-(benciloxi)-2-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₃ H ₂₁ N ₇ O ₃ S	475,523	4	8
159	(Z)-4-(4-(benciloxi)-6-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)pirimidin-2-il)-N-fenilpiperazin-1-carboxamida	C ₂₆ H ₂₄ N ₆ O ₄ S	516,572	5	8
160	(Z)-5-((6-(benciloxi)-2-(4-(1-etilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₆ H ₃₂ N ₆ O ₃ S	508,636	6	8
161	(Z)-5-((6-(benciloxi)-2-(4-(piridin-4-il)-1,4-diazepan-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₅ H ₂₄ N ₆ O ₃ S	488,561	7	8
162	(Z)-5-((2-(4-(benzo[d]oxazol-2-il)-1,4-diazepan-1-il)-6-	C ₂₇ H ₂₄ N ₆ O ₄ S	528,582	8	8

Nº	Nombre químico	Fórmula	Peso molecular	Reactivo	
				A	B
	(benciloxi)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona				
163	(Z)-4-(4-(benciloxi)-6-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)pirimidin-2-il)-N-fenil-1,4-diazepan-1-carboxamida	C ₂₇ H ₂₆ N ₆ O ₄ S	530,598	9	8
164	(Z)-5-((6-(benciloxi)-2-(4-(6-metil-2-(pirrolidin-1-il)pirimidin-4-il)-1,4-diazepan-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₉ H ₃₂ N ₈ O ₃ S	572,681	10	8
165	(Z)-5-((6-(benciloxi)-2-((2-(dietilamino)etil)(metil)amino)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₂ H ₂₇ N ₅ O ₃ S	441,546	11	8
166	(Z)-N-(2-((4-(benciloxi)-6-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)pirimidin-2-il)amino)etil)isoquinolin-5-sulfonamida	C ₂₆ H ₂₂ N ₆ O ₅ S ₂	562,62	12	8
167	(Z)-N-(2-((4-(benciloxi)-6-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)pirimidin-2-il)amino)etil)benzamida	C ₂₄ H ₂₁ N ₅ O ₄ S	475,52	13	8
168	(Z)-5-((6-(benciloxi)-2-((2-(4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₅ H ₂₀ N ₆ O ₄ S	500,529	14	8
169	(Z)-5-((2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-6-(benciloxi)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₆ H ₂₃ N ₅ O ₄ S	501,557	15	8
170	(Z)-5-((6-(benciloxi)-2-(4-(fenilsulfonil)piperazin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₅ H ₂₃ N ₅ O ₅ S ₂	537,611	16	8
171	(Z)-5-((2-(5-benzoilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-6-(benciloxi)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₈ H ₂₅ N ₅ O ₄ S	527,594	17	8
172	(Z)-5-((6-(benciloxi)-2-(5-(fenilsulfonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₇ H ₂₅ N ₅ O ₅ S ₂	563,648	18	8
173	(Z)-5-(4-(benciloxi)-6-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)pirimidin-2-il)-N-fenilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxamida	C ₂₈ H ₂₆ N ₆ O ₄ S	542,609	19	8
174	(Z)-6-(4-(benciloxi)-6-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)pirimidin-2-il)-N-fenil-2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carboxamida	C ₂₇ H ₂₄ N ₆ O ₄ S	528,582	20	8
175	(Z)-5-((2-(6-benzoil-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-6-(benciloxi)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₇ H ₂₃ N ₅ O ₄ S	513,568	21	8
176	(Z)-5-((6-(benciloxi)-2-(6-(fenilsulfonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₆ H ₂₃ N ₅ O ₅ S ₂	549,621	22	8
177	(Z)-5-((6-(2-metoxietoxi)-2-(4-fenil)piperazin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₁ H ₂₃ N ₅ O ₄ S	441,503	1	9
178	(Z)-5-((6-(2-metoxietoxi)-2-(4-(piridin-3-il)piperazin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₀ H ₂₂ N ₆ O ₄ S	442,491	2	9
179	(Z)-5-((6-(2-metoxietoxi)-2-(4-(pirimidin-5-il)piperazin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₁₉ H ₂₁ N ₇ O ₄ S	443,48	3	9
180	(Z)-5-((6-(2-metoxietoxi)-2-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₁₉ H ₂₁ N ₇ O ₄ S	443,48	4	9
181	(Z)-4-(4-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)-6-(2-metoxietoxi)pirimidin-2-il)-N-fenilpiperazin-1-carboxamida	C ₂₂ H ₂₄ N ₆ O ₅ S	484,528	5	9
182	(Z)-5-((2-(4-(1-etilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)-6-(2-metoxietoxi)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₂ H ₃₂ N ₆ O ₄ S	476,592	6	9
183	(Z)-5-((6-(2-metoxietoxi)-2-(4-(piridin-4-il)-1,4-diazepan-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₁ H ₂₄ N ₆ O ₄ S	456,518	7	9
184	(Z)-5-((2-(4-(benzo[d]oxazol-2-il)-1,4-diazepan-1-il)-6-(2-metoxietoxi)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₃ H ₂₄ N ₆ O ₅ S	496,539	8	9
185	(Z)-4-(4-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)-6-(2-metoxietoxi)pirimidin-2-il)-N-fenil-1,4-diazepan-1-carboxamida	C ₂₃ H ₂₆ N ₆ O ₅ S	498,555	9	9
186	(Z)-5-((6-(2-metoxietoxi)-2-(4-(6-metil-2-(pirrolidin-1-il)pirimidin-4-il)-1,4-diazepan-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₅ H ₃₂ N ₈ O ₄ S	540,638	10	9

ES 2 555 224 T3

Nº	Nombre químico	Fórmula	Peso molecular	Reactivo	
				A	B
187	(Z)-5-((2-((2-(dietilamino)etil)(metil)amino)-6-(2-metoxietoxi)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₁₈ H ₂₇ N ₅ O ₄ S	409,503	11	9
188	(Z)-N-(2-((4-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)-6-(2-metoxietoxi)pirimidin-2-il)amino)etil)isoquinolin-5-sulfonamida	C ₂₂ H ₂₂ N ₆ O ₆ S ₂	530,577	12	9
189	(Z)-N-(2-((4-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)-6-(2-metoxietoxi)pirimidin-2-il)amino)etil)benzamida	C ₂₀ H ₂₁ N ₅ O ₅ S	443,476	13	9
190	(Z)-5-((6-(2-metoxietoxi)-2-((2-(4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₁ H ₂₀ N ₆ O ₅ S	468,486	14	9
191	(Z)-5-((2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-6-(2-metoxietoxi)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₂ H ₂₃ N ₅ O ₅ S	469,514	15	9
192	(Z)-5-((6-(2-metoxietoxi)-2-(4-(fenilsulfonil)piperazin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₁ H ₂₃ N ₅ O ₆ S ₂	505,567	16	9
193	(Z)-5-((2-(5-benzoilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-6-(2-metoxietoxi)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₄ H ₂₅ N ₅ O ₅ S	495,551	17	9
194	(Z)-5-((6-(2-metoxietoxi)-2-(5-(fenilsulfonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₃ H ₂₅ N ₅ O ₆ S ₂	531,605	18	9
195	(Z)-5-(4-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)-6-(2-metoxietoxi)pirimidin-2-il)-N-fenilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxamida	C ₂₄ H ₂₆ N ₆ O ₅ S	510,565	19	9
196	(Z)-6-(4-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)-6-(2-metoxietoxi)pirimidin-2-il)-N-fenil-2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carboxamida	C ₂₃ H ₂₄ N ₆ O ₅ S	496,539	20	9
197	(Z)-5-((2-(6-benzoil-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-6-(2-metoxietoxi)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₃ H ₂₃ N ₅ O ₅ S	481,524	21	9
198	(Z)-5-((6-(2-metoxietoxi)-2-(6-(fenilsulfonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₂ H ₂₃ N ₅ O ₆ S ₂	517,578	22	9
199	(Z)-5-((6-(2-(dimetilamino)etoxi)-2-(4-fenilpiperazin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₂ H ₂₆ N ₆ O ₃ S	454,545	1	10
200	(Z)-5-((6-(2-(dimetilamino)etoxi)-2-(4-(piridin-3-il)piperazin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₁ H ₂₅ N ₇ O ₃ S	455,533	2	10
201	(Z)-5-((6-(2-(dimetilamino)etoxi)-2-(4-(pirimidin-5-il)piperazin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₀ H ₂₄ N ₈ O ₃ S	456,521	3	10
202	(Z)-5-((6-(2-(dimetilamino)etoxi)-2-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₀ H ₂₄ N ₈ O ₃ S	456,521	4	10
203	(Z)-4-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)-6-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)pirimidin-2-il)-N-fenilpiperazin-1-carboxamida	C ₂₃ H ₂₇ N ₇ O ₄ S	497,57	5	10
204	(Z)-5-((6-(2-(dimetilamino)etoxi)-2-(4-(1-etilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₃ H ₃₅ N ₇ O ₃ S	489,634	6	10
205	(Z)-5-((6-(2-(dimetilamino)etoxi)-2-(4-(piridin-4-il)-1,4-diazepan-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₂ H ₂₇ N ₇ O ₃ S	469,56	7	10
206	(Z)-5-((2-(4-(benzo[d]oxazol-2-il)-1,4-diazepan-1-il)-6-(2-(dimetilamino)etoxi)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₄ H ₂₇ N ₇ O ₄ S	509,581	8	10
207	(Z)-4-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)-6-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)pirimidin-2-il)-N-fenil-1,4-diazepan-1-carboxamida	C ₂₄ H ₂₉ N ₇ O ₄ S	511,597	9	10
208	(Z)-5-((6-(2-(dimetilamino)etoxi)-2-(4-(6-metil-2-pirrolidin-1-il)pirimidin-4-il)-1,4-diazepan-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₆ H ₃₅ N ₉ O ₃ S	553,68	10	10
209	(Z)-5-((2-((2-(dietilamino)etil)(metil)amino)-6-(2-(dimetilamino)etoxi)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₁₉ H ₃₀ N ₆ O ₃ S	422,545	11	10
210	(Z)-N-(2-((4-(2-(dimetilamino)etoxi)-6-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)pirimidin-2-il)amino)etil)isoquinolin-5-sulfonamida	C ₂₃ H ₂₅ N ₇ O ₅ S ₂	543,619	12	10

ES 2 555 224 T3

Nº	Nombre químico	Fórmula	Peso molecular	Reactivo	
				A	B
211	(Z)-N-(2-((4-(2-(dimetilamino)etoxi)-6-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)pirimidin-2-il)amino)etil)benzamida	C ₂₁ H ₂₄ N ₆ O ₄ S	456,518	13	10
212	(Z)-5-((6-(2-(dimetilamino)etoxi)-2-((4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₂ H ₂₃ N ₇ O ₄ S	481,528	14	10
213	(Z)-5-((2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-6-(2-(dimetilamino)etoxi)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₃ H ₂₆ N ₆ O ₄ S	482,555	15	10
214	(Z)-5-((6-(2-(dimetilamino)etoxi)-2-(4-(fenilsulfonil)piperazin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₂ H ₂₆ N ₆ O ₅ S ₂	518,609	16	10
215	(Z)-5-((2-(5-benzoilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-6-(2-(dimetilamino)etoxi)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₅ H ₂₈ N ₆ O ₄ S	508,593	17	10
216	(Z)-5-((6-(2-(dimetilamino)etoxi)-2-(5-(fenilsulfonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₄ H ₂₈ N ₆ O ₅ S ₂	544,646	18	10
217	(Z)-5-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)-6-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)pirimidin-2-il)-N-fenilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxamida	C ₂₅ H ₂₉ N ₇ O ₄ S	523,607	19	10
218	(Z)-6-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)-6-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)pirimidin-2-il)-N-fenil-2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carboxamida	C ₂₄ H ₂₇ N ₇ O ₄ S	509,581	20	10
219	(Z)-5-((2-(6-benzoil-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-6-(2-(dimetilamino)etoxi)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₄ H ₂₆ N ₆ O ₄ S	494,566	21	10
220	(Z)-5-((6-(2-(dimetilamino)etoxi)-2-(6-(fenilsulfonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₃ H ₂₆ N ₆ O ₅ S ₂	530,62	22	10
221	(Z)-5-((4-(4-fenilpiperazin-1-il)pirimidin-2-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₁₈ H ₁₇ N ₅ O ₂ S	367,425	1	
222	(Z)-5-((4-(4-(piridin-3-il)piperazin-1-il)pirimidin-2-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₁₇ H ₁₆ N ₆ O ₂ S	368,413	2	11
223	(Z)-5-((4-(4-(pirimidin-5-il)piperazin-1-il)pirimidin-2-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₁₆ H ₁₅ N ₇ O ₂ S	369,401	3	11
224	(Z)-5-((4-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)pirimidin-2-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₁₆ H ₁₅ N ₇ O ₂ S	369,401	4	11
225	(Z)-4-(2-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)pirimidin-4-il)-N-fenilpiperazin-1-carboxamida	C ₁₉ H ₁₈ N ₆ O ₃ S	410,45	5	11
226	(Z)-5-((4-(4-(1-etilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)pirimidin-2-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₁₉ H ₂₆ N ₆ O ₂ S	402,514	6	11
227	(Z)-5-((4-(4-(piridin-4-il)-1,4-diazepan-1-il)pirimidin-2-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₁₈ H ₁₈ N ₆ O ₂ S	382,44	7	11
228	(Z)-5-((4-(4-(benzo[d]oxazol-2-il)-1,4-diazepan-1-il)pirimidin-2-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₀ H ₁₈ N ₆ O ₃ S	422,46	8	11
229	(Z)-4-(2-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)pirimidin-4-il)-N-fenil-1,4-diazepan-1-carboxamida	C ₂₀ H ₂₀ N ₆ O ₃ S	424,476	9	11
230	(Z)-5-((4-(4-(6-metil-2-(pirrolidin-1-il)pirimidin-4-il)-1,4-diazepan-1-il)pirimidin-2-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₂ H ₂₆ N ₈ O ₂ S	466,559	10	11
231	(Z)-5-((4-((2-(dietilamino)etil)(metil)amino)pirimidin-2-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₁₅ H ₂₁ N ₅ O ₂ S	335,425	11	11
232	(Z)-N-(2-((2-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)pirimidin-4-il)amino)etil)isoquinolin-5-sulfonamida	C ₁₉ H ₁₆ N ₆ O ₄ S ₂	456,498	12	11
233	(Z)-N-(2-((2-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)pirimidin-4-il)amino)etil)benzamida	C ₁₇ H ₁₅ N ₅ O ₃ S	369,398	13	11
234	(Z)-5-((4-((2-(4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidin-2-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₁₈ H ₁₄ N ₆ O ₃ S	394,407	14	11
235	(Z)-5-((4-(4-benzoilpiperazin-1-il)pirimidin-2-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₁₉ H ₁₇ N ₅ O ₃ S	395,435	15	11

ES 2 555 224 T3

Nº	Nombre químico	Fórmula	Peso molecular	Reactivo	
				A	B
236	(Z)-5-((4-(4-(fenilsulfonil)piperazin-1-il)pirimidin-2-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₁₈ H ₁₇ N ₅ O ₄ S ₂	431,489	16	11
237	(Z)-5-((4-(5-benzoilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)pirimidin-2-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₁ H ₁₉ N ₅ O ₃ S	421,472	17	11
238	(Z)-5-((4-(5-(fenilsulfonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)pirimidin-2-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₀ H ₁₉ N ₅ O ₄ S ₂	457,526	18	11
239	(Z)-5-(2-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)pirimidin-4-il)-N-fenilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxamida	C ₂₁ H ₂₀ N ₆ O ₃ S	436,487	19	11
240	(Z)-6-(2-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)pirimidin-4-il)-N-fenil-2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carboxamida		422,46	20	11
241	(Z)-5-((4-(6-benzoil-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)pirimidin-2-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₀ H ₁₇ N ₅ O ₃ S	407,446	21	11
242	(Z)-5-((4-(6-(fenilsulfonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)pirimidin-2-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₁₉ H ₁₇ N ₅ O ₄ S ₂	443,499	22	11
243	(Z)-5-((4-(4-fenilpiperazin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₁₇ H ₁₆ N ₆ O ₂ S	368,413	1	12
244	(Z)-5-((4-(4-(piridin-3-il)piperazin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₁₆ H ₁₅ N ₇ O ₂ S	369,401	2	12
245	(Z)-5-((4-(4-(pirimidin-5-il)piperazin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₁₅ H ₁₄ N ₈ O ₂ S	370,389	3	12
246	(Z)-5-((4-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₁₅ H ₁₄ N ₈ O ₂ S	370,389	4	12
247	(Z)-4-(4-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)-1,3,5-triazin-2-il)-N-fenilpiperazin-1-carboxamida	C ₁₈ H ₁₇ N ₇ O ₃ S	411,438	5	12
248	(Z)-5-((4-(4-(1-etilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₁₈ H ₂₅ N ₇ O ₂ S	403,502	6	12
249	(Z)-5-((4-(4-(piridin-4-il)-1,4-diazepan-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₁₇ H ₁₇ N ₇ O ₂ S	383,428	7	12
250	(Z)-5-((4-(4-(benzo[d]oxazol-2-il)-1,4-diazepan-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₁₉ H ₁₇ N ₇ O ₃ S	423,448	8	12
251	(Z)-4-(4-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)-1,3,5-triazin-2-il)-N-fenil-1,4-diazepan-1-carboxamida	C ₁₉ H ₁₉ N ₇ O ₃ S	425,464	9	12
252	(Z)-5-((4-(4-(6-metil-2-(pirrolidin-1-il)pirimidin-4-il)-1,4-diazepan-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₁ H ₂₅ N ₉ O ₂ S	467,547	10	12
253	(Z)-5-((4-((2-(dietilamino)etil)(metil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₁₄ H ₂₀ N ₆ O ₂ S	336,413	11	12
254	(Z)-N-(2-((4-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)-1,3,5-triazin-2-il)amino)etil)isoquinolin-5-sulfonamida	C ₁₈ H ₁₅ N ₇ O ₄ S ₂	457,486	12	12
255	(Z)-N-(2-((4-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)-1,3,5-triazin-2-il)amino)etil)benzamida	C ₁₆ H ₁₄ N ₆ O ₃ S	370,386	13	12
256	(Z)-5-((4-((2-(4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₁₇ H ₁₃ N ₇ O ₃ S	395,395	14	12
257	(Z)-5-((4-(4-benzoilpiperazin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₁₈ H ₁₆ N ₆ O ₃ S	396,423	15	12
258	(Z)-5-((4-(4-(fenilsulfonil)piperazin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₁₇ H ₁₆ N ₆ O ₄ S ₂	432,477	16	12
259	(Z)-5-((4-(5-benzoilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-1,3,5-triazin-2-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₂₀ H ₁₈ N ₆ O ₃ S	422,46	17	12
260	(Z)-5-((4-(5-(fenilsulfonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-1,3,5-triazin-2-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₁₉ H ₁₈ N ₆ O ₄ S ₂	458,514	18	12
261	(Z)-5-(4-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)-1,3,5-triazin-2-il)-N-fenilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxamida	C ₂₀ H ₁₉ N ₇ O ₃ S	437,475	19	12
262	(Z)-6-(4-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)-1,3,5-triazin-2-il)-N-fenil-2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carboxamida	C ₁₉ H ₁₇ N ₇ O ₃ S	423,448	20	12
263	(Z)-5-((4-(6-benzoil-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-1,3,5-triazin-2-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₁₉ H ₁₆ N ₆ O ₃ S	408,434	21	12
264	(Z)-5-((4-(6-(fenilsulfonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-1,3,5-triazin-2-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona	C ₁₈ H ₁₆ N ₆ O ₄ S ₂	444,487	22	12

Además, puede ser conveniente o deseable preparar, purificar y/o manipular el compuesto activo en una forma protegida químicamente. El término "forma protegida químicamente", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto en el que uno o más grupos funcionales reactivos están protegidos frente a reacciones químicas no deseadas (es decir, se han modificado con un grupo protector).

5 Mediante la protección de un grupo funcional reactivo, pueden realizarse reacciones que implican otros grupos funcionales reactivos no protegidos sin afectar al grupo protegido; el grupo protector puede eliminarse, habitualmente en una etapa posterior, sin afectar sustancialmente a la parte restante de la molécula. Véanse, por ejemplo, *Protective Groups in Organic Synthesis* (T. Green y P. Wuts, Wiley, 1991), y *Protective Groups in Organic Synthesis* (T. Green y P. Wuts; 3ª edición; John Wiley and Sons, 1999).

10 Por ejemplo, un grupo hidroxilo puede protegerse como un éter (-O) o un éster (-OC(=O)R), por ejemplo, como: un t-butil éter; un bencil, benzhidril (difenilmetil) o tritil (trifenilmetil) éter; un trimetilsilil o t-butildimetilsilil éter; o un éster de acetilo (-OC(=O)CH₃, -OAc).

Por ejemplo, un grupo aldehído o cetona puede protegerse como un acetal o cetal, respectivamente, en el que el grupo carbonilo (C(=O)) se convierte en un diéter (C(OR)₂), mediante reacción con, por ejemplo, un alcohol primario.

15 El grupo aldehído o cetona se regenera fácilmente mediante hidrólisis usando un gran exceso de agua en presencia de ácido.

Por ejemplo, un grupo amina puede protegerse, por ejemplo, como una amida (-NRC(=O)R) o un uretano (-NRC(=O)O), por ejemplo, como: una metilamida (-NHC(=O)CH₃); una benciloxiamida (-NHC(=O)OCH₂C₆H₅NHCbz); como una t-butoxiamida (-NHC(=O)OC(CH₃)₃, -NHBoc); una 2-bifenil-2-propoxiamida (-NHC(=O)OC(CH₃)₂C₆H₄C₆H₅NHBoc), como una 9-fluorenilmetoxiamida (-NHfmoc), como una 6-nitroveratriloaxiamida (-NHNVoc), como una 2-trimetilsililetiloxiamida (-NHTEoc), como una 2,2,2-tricloroetiloxiamida (-NHTroc), como un aliloxiamida (-NHAlloc), como una 2-(fenilsulfonil)etiloxiamida (-NHPsec); o, en casos adecuados (por ejemplo, aminas cíclicas), como un radical nitróxido.

25 Por ejemplo, un grupo ácido carboxílico puede protegerse como un éster o una amida, por ejemplo, como: un éster bencílico; un éster t-butílico; un éster metílico; o una metilamida.

Por ejemplo, un grupo tiol puede protegerse como un tioéter (-SR), por ejemplo, como: un bencil tioéter; o un acetamidometil éter (-SCH₂NHC(=O)CH₃).

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

30 Pueden administrarse uno o más compuestos de esta invención a un mamífero por sí mismos o en composiciones farmacéuticas en las que se mezclan con portadores o excipiente(s) adecuado(s) a dosis para tratar o mejorar una enfermedad o un estado tal como se describe en el presente documento. También pueden administrarse mezclas de estos compuestos al paciente como una simple mezcla o en composiciones farmacéuticas formuladas adecuadas. Por ejemplo, un aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, enantiómero o estereoisómero del mismo; y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

35 Pueden encontrarse técnicas para la formulación y administración de los compuestos de la presente solicitud en referencias bien conocidas por un experto en la técnica, tales como "Remington's Pharmaceutical Sciences", Mack Publishing Co., Easton, PA, última edición.

40 Las vías de administración adecuadas pueden incluir, por ejemplo, administración oral, mediante colirio, rectal, transmucosa, tópica o intestinal; administración parenteral, incluyendo inyecciones intramusculares, subcutáneas, intramedulares, así como inyecciones intratecales, intraventriculares directas, intravenosas, intraperitoneales, intranasales o intraoculares.

45 Alternativamente, puede administrarse un compuesto de manera local en vez de sistémica, por ejemplo, mediante inyección del compuesto directamente en un sitio con edema, a menudo en una formulación de depósito o de liberación sostenida.

Además, puede administrarse un compuesto en un sistema de administración de fármacos dirigida, por ejemplo, en un liposoma recubierto con anticuerpo específico de células endoteliales.

50 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden fabricarse, por ejemplo, por medio de procedimientos convencionales de mezclado, disolución, granulación, preparación de grageas, levigación, emulsiónamiento, encapsulación, atrapamiento o liofilización.

Las composiciones farmacéuticas para su uso según la presente invención pueden formularse por tanto de manera convencional usando uno o más portadores fisiológicamente aceptables que comprenden excipientes y agentes auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos para dar preparaciones que pueden usarse farmacéuticamente. La formulación apropiada depende de la vía de administración elegida.

- 5 Para la inyección, los agentes de la invención pueden formularse en disoluciones acuosas, preferiblemente en tampones fisiológicamente compatibles tales como solución de Hanks, solución de Ringer o tampón de solución salina fisiológica. Para la administración transmucosa, se usan penetrantes en la formulación apropiada para la barrera que va a permearse. Tales penetrantes se conocen generalmente en la técnica.

10 Para la administración oral, los compuestos pueden formularse fácilmente combinando los compuestos activos con portadores farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica. Tales portadores permiten que los compuestos de la invención se formen como comprimidos, pastillas, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, suspensiones espesas, suspensiones y similares, para la ingestión oral por un paciente que va a tratarse. Pueden obtenerse preparaciones farmacéuticas para uso oral combinando el compuesto activo con un excipiente sólido, opcionalmente moliendo la mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos, tras añadir agentes auxiliares adecuados, si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de gragea. Los excipientes adecuados incluyen cargas tales como azúcares, incluyendo lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; preparaciones de celulosa tales como, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetil-celulosa, carboximetilcelulosa sódica y/o polivinilpirrolidona (PVP). Si se desea, pueden añadirse agentes disgregantes, tales como la polivinilpirrolidona reticulada, agar o ácido algínico o una sal del mismo tal como alginato de sodio.

25 Los núcleos de gragea están dotados de recubrimientos adecuados. Para este fin, pueden usarse disoluciones concentradas de azúcar, que pueden contener opcionalmente goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol, y/o dióxido de titanio, disoluciones de laca y disolventes orgánicos o mezclas de disolventes adecuados. Pueden añadirse materias colorantes o pigmentos a los comprimidos o recubrimientos de gragea para identificar o caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuesto activo.

30 Las preparaciones farmacéuticas que pueden usarse por vía oral incluyen cápsulas duras compuestas por gelatina, así como cápsulas selladas blandas compuestas por gelatina y un plastificante, tales como glicerol o sorbitol. Las cápsulas duras pueden contener los principios activos en mezcla con cargas tales como lactosa, aglutinantes tales como almidones, y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizadores. En las cápsulas blandas, los compuestos activos pueden estar disueltos o en suspensión en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos. Además, pueden añadirse estabilizadores.

Para la administración bucal, las composiciones pueden adoptar la forma de comprimidos o pastillas para chupar formulados de manera convencional.

35 Para la administración por inhalación, los compuestos para su uso según la presente invención se suministran de manera conveniente en forma de una presentación de pulverización de aerosol desde envases a presión o un nebulizador, con el uso de un propelente adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso del aerosol a presión, la unidad de dosificación puede determinarse proporcionando una válvula para suministrar una cantidad medida. Pueden formularse cápsulas y cartuchos de, por ejemplo, gelatina para su uso en un inhalador o insuflador que contiene una mezcla en polvo del compuesto y una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

40 Los compuestos pueden formularse para administración parenteral mediante inyección, por ejemplo, inyección en bolo o infusión continua. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en una forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o recipientes de múltiples dosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden adoptar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes.

45 Las formulaciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen disoluciones acuosas de los compuestos activos en forma soluble en agua. Adicionalmente, pueden prepararse suspensiones de los compuestos activos como suspensiones para inyección oleosas apropiadas. Los vehículos o disolventes lipófilos adecuados incluyen aceites grasos tales como aceite de sésamo, o ésteres de ácidos grasos sintéticos, tales como oleato de etilo o triglicéridos, o liposomas. Las suspensiones para inyección acuosas pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetilcelulosa sódica, sorbitol o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizadores adecuados o agentes que aumentan la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de disoluciones altamente concentradas.

55 Alternativamente, el principio activo puede estar en forma de polvo para su reconstitución antes de su uso con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos.

Los compuestos también pueden formularse en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contienen bases de supositorio convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

5 Además de las formulaciones descritas anteriormente, los compuestos también pueden formularse como preparación de depósito. Tales formulaciones de acción prolongada pueden administrarse mediante implantación (por ejemplo, por vía subcutánea o por vía intramuscular o mediante inyección intramuscular). Por tanto, por ejemplo, los compuestos pueden formularse con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados moderadamente solubles (por ejemplo, como una sal moderadamente soluble).

10 Alternativamente, pueden emplearse otros sistemas de administración para compuestos farmacéuticos hidrófobos. Los liposomas y las emulsiones son ejemplos de vehículos de administración o portadores para fármacos hidrófobos. También pueden emplearse ciertos disolventes orgánicos tales como dimetilsulfóxido. Adicionalmente, los compuestos pueden administrarse usando a un sistema de liberación sostenida, tal como matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen el agente terapéutico. Se han establecidos diversos materiales de liberación sostenida y se conocen bien por los expertos en la técnica. Cápsulas de liberación sostenida pueden liberar, dependiendo de su naturaleza química, los compuestos durante de unas cuantas semanas hasta más de 100 días. Dependiendo de la naturaleza química y la estabilidad biológica del reactivo terapéutico, pueden emplearse estrategias adicionales para la estabilización de proteínas.

15 Las composiciones farmacéuticas también pueden comprender portadores o excipientes de fase sólida o de gel adecuados. Los ejemplos de tales portadores o excipientes incluyen pero no se limitan a carbonato de calcio, fosfato de calcio, diversos azúcares, almidones, derivados de celulosa, gelatina y polímeros, tales como polietilenglicoles.

MÉTODOS DE TRATAMIENTO

25 Se proporcionan en el presente documento métodos de modulación de la actividad de CK1 y subtipos de la misma, CK2, la ruta de Wnt, y/o la ruta de TGF β . También se proporcionan en el presente documento métodos de tratamiento o prevención de estados y enfermedades cuyo transcurso puede verse influido por la modulación de la actividad de CK1 (por ejemplo, CK1 γ), CK2, la ruta de Wnt, y/o ruta de TGF β . Tales métodos comprenden normalmente administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una composición de la invención.

30 También se proporcionan en el presente documento métodos de modulación de la actividad de PIM, tales como PIM 1, PIM 2 o PIM 3, la ruta de JAK/STAT y/o la ruta de mTOR y/o Pgp. También se proporcionan en el presente documento métodos de tratamiento o prevención de estados y enfermedades, cuyo transcurso puede verse influido por la modulación de la actividad de las PIM, la ruta de JAK/STAT y/o la ruta de mTOR y/o Pgp. Tales métodos comprenden normalmente administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una composición de la invención.

35 Pueden tratarse diversas enfermedades, tales como cánceres, inflamación y enfermedades inflamatorias (por ejemplo, osteoartritis y artritis reumatoide) y estados neurológicos (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer) y neurodegeneración mediante la administración de moduladores de CK1 (por ejemplo, CK1 γ), CK2, la ruta de Wnt y/o la ruta de TGF β . También pueden tratarse enfermedades y estados relacionados con los huesos, incluyendo osteoporosis y formación ósea, mediante la administración de moduladores de CK1 (por ejemplo, CK1 γ), CK2, la ruta de Wnt y/o la ruta de TGF β . Puede facilitarse la restauración ósea mediante la administración de moduladores de CK1 (por ejemplo, CK1 γ), CK2, la ruta de Wnt y/o la ruta de TGF β . Estados adicionales que pueden tratarse mediante la administración de moduladores de CK1 (por ejemplo, CK1 γ), CK2, la ruta de Wnt y/o la ruta de TGF β incluyen hipoglucemia, síndrome metabólico y diabetes. Moduladores de CK1 (por ejemplo, CK1 γ), CK2, la ruta de Wnt y/o la ruta de TGF β también son útiles para influir en la apoptosis (por ejemplo, aumentar la tasa de apoptosis en células cancerosas). Moduladores de CK1 (por ejemplo, CK1 γ), CK2, la ruta de Wnt y/o la ruta de TGF β también son útiles en el tratamiento o la prevención de desarrollo embrionario aberrante.

40 Basándose al menos en el hecho de que se ha encontrado que un aumento de CK1 γ está asociado con ciertos cánceres, un método de tratamiento de cáncer en un sujeto comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que inhibe CK1 γ . También se ha encontrado que PIM1, PIM2, PIM3, la ruta de JAK/STAT y/o la ruta de mTOR están asociados con ciertos cánceres. Por tanto, se proporciona en el presente documento un método de tratamiento de cáncer que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que inhibe PIM1 y/o PIM2 y/o PIM3.

PIM1, PIM2 y PIM3 también se han asociado con la protección de Pgp frente a la degradación, lo que puede regular el flujo de salida de fármacos y la resistencia a fármacos. Por tanto, se proporciona en el presente documento un

método de tratamiento de tumores malignos que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que inhibe PIMP1 y/o PIM2 y/o PIM3 junto con otro fármaco, compuesto o material para suprimir la resistencia al fármaco, compuesto o material.

5 Los compuestos descritos en el presente documento pueden usarse para modular la proliferación celular, generalmente. Por consiguiente, las enfermedades que pueden tratarse incluyen enfermedades hiperproliferativas, tales como crecimiento celular benigno y crecimiento celular maligno.

Los cánceres a modo de ejemplo que pueden tratarse incluyen leucemias, por ejemplo, leucemia linfoide aguda y leucemia mieloide, y carcinomas, tales como carcinoma colorrectal y hepatocarcinoma. Otros cánceres incluyen leucemia linfoblástica aguda; leucemia linfoblástica aguda; leucemia mieloide aguda; leucemia mieloide aguda; carcinoma adrenocortical, carcinoma adrenocortical; cánceres relacionados con el SIDA; linfoma relacionado con el SIDA; cáncer anal; astrocitoma, cerebeloso infantil; astrocitoma, cerebral infantil; carcinoma de células basales, véase cáncer de piel (distinto de melanoma); cáncer de conducto biliar, extrahepático; cáncer de vejiga; cáncer de vejiga; cáncer de huesos, osteosarcoma/histiocitoma fibroso maligno; glioma de tronco encefálico; tumor cerebral; tumor cerebral, glioma de tronco encefálico; tumor cerebral, astrocitoma cerebeloso; tumor cerebral, astrocitoma/glioma maligno cerebral; tumor cerebral, ependimoma; tumor cerebral, meduloblastoma; tumor cerebral, tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales; tumor cerebral, glioma de la vía visual e hipotalámico; tumor cerebral; cáncer de mama; cáncer de mama y embarazo; cáncer de mama; cáncer de mama, masculino; adenomas/carcinoides bronquiales; linfoma de Burkitt; tumor carcinoide; tumor carcinoide, gastrointestinal; carcinoma primario desconocido; linfoma del sistema nervioso central, primario; astrocitoma cerebeloso; astrocitoma/glioma maligno cerebral; cáncer cervicouterino; cánceres infantiles; leucemia linfocítica crónica; leucemia mielógena crónica; trastornos mieloproliferativos crónicos; cáncer de colon; cáncer colorrectal; linfoma cutáneo de células T, véase micosis fungoides y síndrome de Sezary; cáncer endometrial; ependimoma; cáncer esofágico; cáncer esofágico; familia de tumores de Ewing; tumor extracraneal de células germinales; tumor extragonadal de células germinales; cáncer de conducto biliar extrahepático; cáncer ocular, melanoma intraocular; cáncer ocular, retinoblastoma; cáncer de vesícula biliar; cáncer gástrico (de estómago); cáncer gástrico (de estómago); tumor carcinoide gastrointestinal; tumor de células germinales, extracraneal; tumor de células germinales, extragonadal; tumor de células germinales, de ovario; tumor trofoblástico gestacional; glioma; glioma, de tronco encefálico infantil; glioma, astrocitoma cerebral infantil; glioma, de la vía visual e hipotalámico infantil; leucemia de células pilosas; cáncer de cabeza y cuello; cáncer hematológico (de la sangre), cáncer hepatocelular (de hígado), de adulto (primario); cáncer hepatocelular (de hígado), infantil (primario); linfoma de Hodgkin; linfoma de Hodgkin; linfoma de Hodgkin durante el embarazo; cáncer de hipofaringe; glioma hipotalámico y de la vía visual; melanoma intraocular; carcinoma de células del islote (páncreas endocrino); sarcoma de Kaposi; cáncer de riñón (de células renales); cáncer de riñón; cáncer de laringe; cáncer de laringe; leucemia, linfoblástica aguda; leucemia, linfoblástica aguda; leucemia, mieloide aguda; leucemia, mieloide aguda; leucemia, linfocítica crónica; leucemia; mielógena crónica; leucemia, de células pilosas; cáncer de labio y de la cavidad oral; cáncer de hígado, de adulto (primario); cáncer de hígado, infantil (primario); cáncer de pulmón, de células no pequeñas; cáncer de pulmón, de células pequeñas; linfoma, relacionado con el SIDA; linfoma, de Burkitt; linfoma, cutáneo de células T, véase micosis fungoides y síndrome de Sezary; linfoma, linfoma de Hodgkin; linfoma de Hodgkin, de Hodgkin durante el embarazo; linfoma, no Hodgkin; linfoma, no Hodgkin; linfoma, no Hodgkin durante el embarazo; linfoma, del sistema nervioso central primario; macroglobulinemia, de Waldenstrom; histiocitoma fibroso maligno de hueso/osteosarcoma; meduloblastoma; melanoma; melanoma, intraocular (ocular); carcinoma de células de Merkel; mesotelioma, maligno de adulto; mesotelioma; cáncer de cuello escamoso metastásico con tumor primario oculto; síndrome de neoplasia endocrina múltiple; micosis fungoides de neoplasia de células plasmáticas/mieloma múltiple; síndromes mielodisplásicos; enfermedades mielodisplásicas/mieloproliferativas; leucemia mielógena, crónica; leucemia mieloide, aguda de adulto; leucemia mieloide, aguda infantil; mieloma, múltiple; trastornos mieloproliferativos, crónicos; cáncer de cavidad nasal y senos paranasales; cáncer de nasofaringe; cáncer de nasofaringe; neuroblastoma; linfoma no Hodgkin; linfoma no Hodgkin; linfoma no Hodgkin durante el embarazo; cáncer de pulmón de células no pequeñas; cáncer bucal; cáncer de la cavidad oral, de labio y; cáncer de orofaringe; osteosarcoma/histiocitoma fibroso maligno de hueso; cáncer de ovario; cáncer epitelial de ovario; tumor de células germinales de ovario; tumor de ovario de bajo potencial maligno; cáncer de páncreas; células del islote; cáncer de senos paranasales y la cavidad nasal; cáncer de paratiroides; cáncer de pene; feocromocitoma; pineoblastoma y tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales; tumor de hipófisis; neoplasia de células plasmáticas/mieloma múltiple; blastoma pleuropulmonar; embarazo y cáncer de mama; embarazo y linfoma de Hodgkin; embarazo y linfoma no Hodgkin; linfoma del sistema nervioso central primario; cáncer de próstata; cáncer rectal; cáncer de células renales (de riñón); cáncer de células renales (de riñón); de pelvis renal y uréter, cáncer de células de transición; retinoblastoma; rhabdomyosarcoma; cáncer de glándula salival; cáncer de glándula salival; sarcoma, familia de tumores de Ewing; sarcoma, sarcoma de Kaposi; de tejidos blandos; sarcoma, de tejidos blandos; sarcoma, uterino; síndrome de Sezary; cáncer de piel (distinto de melanoma); cáncer de piel; cáncer de piel (melanoma); carcinoma de piel, de células de Merkel; cáncer de pulmón de células pequeñas; cáncer de intestino delgado; sarcoma de tejidos blandos; sarcoma de tejidos blandos; carcinoma de células escamosas, véase cáncer de piel (distinto de melanoma); cáncer de cuello escamoso con tumor primario oculto, metastásico; cáncer de estómago (gástrico); cáncer de estómago (gástrico); tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales; linfoma de células T, cutáneo, véase micosis fungoides y síndrome de Sezary; cáncer de testículo; timoma; timoma y carcinoma de

5 timo; cáncer de tiroides; cáncer de tiroides; cáncer de células de transición de la pelvis renal y uréter; tumor trofoblástico, gestacional; sitio primario desconocido, carcinoma de; sitio primario desconocido, cáncer de; cánceres infantiles no habituales; de uréter y pelvis renal, cáncer de células de transición; cáncer de uretra; cáncer uterino, endometrial; sarcoma uterino; cáncer vaginal; glioma de la vía visual e hipotalámico; cáncer de vulva; macroglobulinemia de Waidenstrom; tumor de Wilms; y cánceres femeninos.

10 Las enfermedades neurológicas que pueden tratarse incluyen epilepsia, esquizofrenia, trastorno bipolar u otros trastornos psicológicos y/o psiquiátricos, neuropatías, atrofia de músculo esquelético, y enfermedades neurodegenerativas, por ejemplo, una enfermedad neurodegenerativa. Las enfermedades neurodegenerativas a modo de ejemplo incluyen: enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y enfermedad de Parkinson. Otra clase de enfermedades neurodegenerativas incluye enfermedades provocadas al menos en parte por la agregación de poli-glutamina. Las enfermedades de esta clase incluyen: enfermedades de Huntington, atrofia muscular espinobulbar (SBMA o enfermedad de Kennedy), atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana (DRPLA), ataxia espinocerebelosa 1 (SCA1), ataxia espinocerebelosa 2 (SCA2), enfermedad de Machado-Joseph (MJD; SCA3), ataxia espinocerebelosa 6 (SCA6), ataxia espinocerebelosa 7 (SCA7) y ataxia espinocerebelosa 12 (SCA12).

15 Cualquier otra enfermedad en la que la ruta de Wnt, la ruta de TGF β , la ruta de JAK/STAT, la ruta de mTOR, la modulación de Pgp, CK1, CK1 γ , CK2 o las PIM desempeñe un papel puede tratarse o prevenirse usando compuestos y métodos descritos en el presente documento.

DOSIFICACIÓN

20 Tal como se usa en el presente documento, una "cantidad terapéuticamente eficaz" o "dosis terapéuticamente eficaz" es una cantidad de un compuesto de la invención o una combinación de dos o más de tales compuestos, que inhibe, total o parcialmente, la progresión del estado o alivia, al menos parcialmente, uno o más síntomas del estado. Una cantidad terapéuticamente eficaz también puede ser una cantidad que es profilácticamente eficaz. La cantidad que es terapéuticamente eficaz dependerá de la talla y el sexo del paciente, el estado que va a tratarse, la gravedad del estado y el resultado buscado. Para un paciente dado, puede determinarse una cantidad terapéuticamente eficaz mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica.

30 Una dosis terapéuticamente eficaz se refiere a aquella cantidad del compuesto que da como resultado la mejora de síntomas en un paciente. Pueden determinarse la toxicidad y la eficacia terapéutica de tales compuestos mediante procedimiento farmacéuticos convencionales en cultivos celulares o animales de experimentación, por ejemplo, para determinar la dosis tolerada máxima (MTD, *maximum tolerated dose*) y la DE₅₀ (dosis eficaz para una respuesta máxima del 50%). La razón de dosis entre los efectos tóxico y terapéutico es el índice terapéutico y puede expresarse como la razón entre MTD y DE₅₀. Los datos obtenidos a partir de estos ensayos de cultivo celular y estudios con animales pueden usarse en la formulación de un intervalo de dosificación para su uso en seres humanos. La dosificación de tales compuestos se encuentra preferiblemente dentro de un intervalo de concentraciones circulantes que incluyen la DE₅₀ con poca o ninguna toxicidad. La dosificación puede variar dentro de este intervalo dependiendo de la forma de dosificación empleada y la vía de administración utilizada. La formulación exacta, la vía de administración y la dosificación pueden elegirse por el médico individual en vista del estado del paciente. En el tratamiento de crisis, puede requerirse la administración de un bolo de manera aguda o una infusión que se aproxime a la MTD para obtener una respuesta rápida.

40 Pueden ajustarse la cantidad y el intervalo de dosificación individualmente proporcionando niveles plasmáticos del resto activo que son suficientes para mantener los efectos de CK1, CK1 γ , CK2, Pim1-3, la ruta de Wnt, la ruta de TGF β , la ruta de JAK/STAT, la ruta de mTOR o la modulación de Pgp, o la concentración eficaz mínima (MEC, *minimal effective concentration*). La MEC variará para cada compuesto pero puede estimarse a partir de los datos *in vitro*. Las dosificaciones necesarias para lograr la MEC dependerán de las características individuales y la vía de administración. Pueden usarse ensayos o bioensayos de HPLC para determinar concentraciones plasmáticas.

45 También pueden determinarse intervalos de dosificación usando el valor de MEC. Deben administrarse los compuestos usando un régimen que mantenga niveles plasmáticos superiores a la MEC durante el 10-90% del tiempo, preferiblemente entre el 30-90% y más preferiblemente entre el 50-90% hasta que se logre la mejora deseada de los síntomas. En casos de administración local o captación selectiva, la concentración local eficaz del fármaco puede no estar relacionada con la concentración plasmática.

50 La cantidad de composición administrada dependerá, naturalmente, del sujeto que esté tratándose, del peso del sujeto, de la gravedad de la afección, del modo de administración y del criterio del médico que prescribe.

KITS

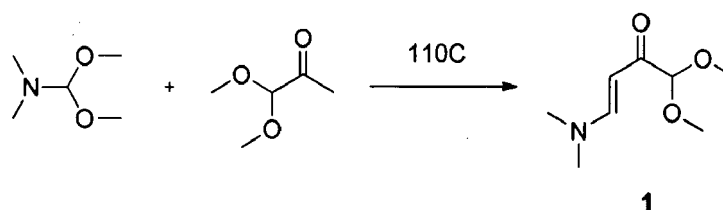
Los compuestos y las composiciones de la invención (por ejemplo, compuestos y composiciones de fórmula I) pueden presentarse, si se desea, en un envase o dispositivo dispensador que puede contener una o más formas de

5 dosificación unitaria que contienen el principio activo. El envase puede comprender, por ejemplo, metal o lámina de plástico, tal como un envase de tipo blíster. El envase o dispositivo dispensador puede estar acompañado por instrucciones para la administración. También pueden prepararse composiciones que comprenden un compuesto de la invención formulado en un portador farmacéutico compatible, colocarse en un recipiente apropiado y etiquetarse para el tratamiento de un estado indicado. También pueden proporcionarse instrucciones de uso.

Ejemplos

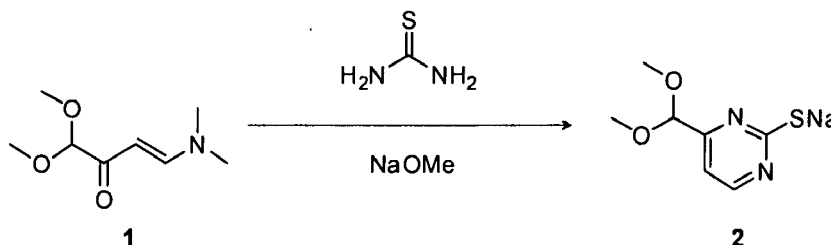
10 La invención que está describiéndose ahora de manera general, se entenderá más fácilmente mediante referencia a los siguientes ejemplos, que se incluyen simplemente para fines de ilustración de ciertos aspectos y realizaciones de la presente invención, y no pretenden limitar la invención. Los isómeros geométricos representados a continuación se cree que son correctos, pero la asignación de estructuras finales se realizará por medio de experimentos de RMN 2-D. Aunque los compuestos a modo de ejemplo descritos a continuación se cree que son los isómeros geométricos Z, también se contemplan por la presente divulgación los isómeros geométricos E y mezclas de los isómeros E y Z.

Ejemplo 1



15 (E)-4-(Dimetilamino)-1,1-dimetoxibut-3-en-2-ona (1): Se añadieron 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (100 g, 839 mmol, 1,02 equiv.) y 1,1-dimetoxipropan-2-ona (97 g, 821 mmol) y se agitaron a 110°C durante 3 horas. Se eliminó el metanol producido mediante un aparato de Dean-Stark. Después de que se enfriara la disolución a temperatura ambiente, los materiales volátiles remanentes se eliminaron a vacío proporcionando 130 g del producto en bruto, (E)-4-(dimetilamino)-1,1-dimetoxibut-3-en-2-ona (1) (130 g, 143 g teóricos, 91%). CL-EM m/z 283 (M+1).
 20 Referencia: documento WO 2006/0097341A1, pág. 67.

Ejemplo 2



25 4-(Dimetoximetil)pirimidin-2-tiolato de sodio (2): Se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos una disolución de tiourea (64,7 g, 850 mmol, 1,13 equi.), metanolato de sodio (95%, 40,5 g, 751 mmol, 1,0 equiv.) en metanol (500 ml, 1,5 M). Se añadió una disolución de (E)-4-(dimetilamino)-1,1-dimetoxibut-3-en-2-ona (1) (130 g, 751 mmol) en metanol (200 ml) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Se usó directamente el 4-(dimetoximetil)pirimidin-2-tiolato de sodio (2) en bruto en la etapa siguiente sin purificación adicional. CL-EM m/z 209 (M+1). Referencia: documento WO 2006/0097341A1, pág. 67.

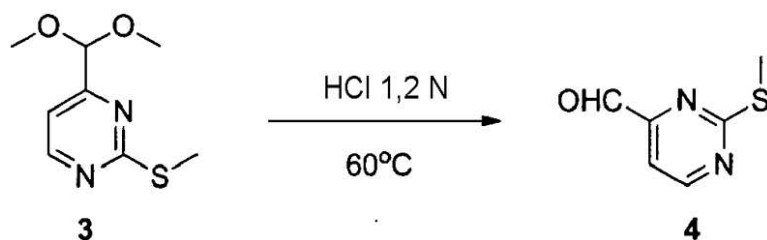
Ejemplo 3



30 4-(Dimetoximetil)-2-(metiltio)pirimidina (3): Se añadió cuidadosamente yodometano (128 g, 902 mmol, 1,20 equiv.) a la disolución en bruto de 4-(dimetoximetil)pirimidin-2-tiolato de sodio (2) (156 g, 751 mmol) en metanol (700 ml,

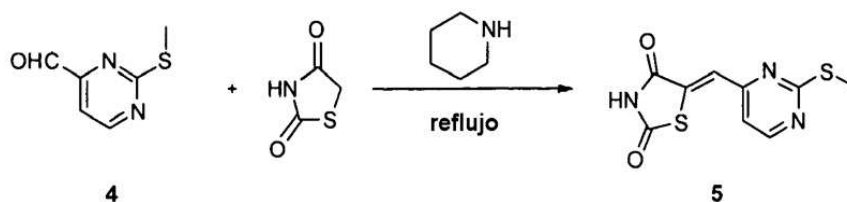
1,1 M) mientras que se mantenía la temperatura de reacción por debajo de 28°C usando un baño de hielo para enfriar. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 16 h. Después de eliminar el disolvente a presión reducida, se diluyó el residuo con agua (300 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 ml). Se concentró la fase orgánica combinada a presión reducida y se purificó el residuo en bruto haciéndolo pasar a través de un lecho corto de gel de sílice y lavándolo con dietil éter (200 ml) dando 4-(dimetoximetil)-2-(metiltio)pirimidina (3) como un aceite marrón (53,7 g, 150 g teóricos, 35,7%). CL-EM m/z 201 (M+1). Referencia: documento WO 2006/0097341A1, pág. 67.

Ejemplo 4



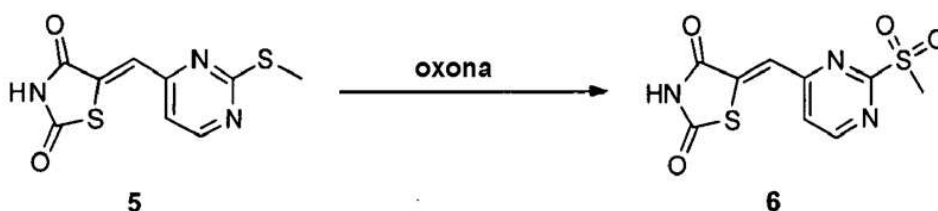
2-(Metiltio)pirimidin-4-carbaldehído (4): Se añadió cuidadosamente 4-(dimetoximetil)-2-(metiltio)pirimidina (3) (53,7 g, 268 mmol) a HCl acuoso 1,2 N (300 ml, 268 mmol, 1,0 equiv.) y se agitó a 60°C durante 3 horas. Entonces se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se neutralizó por la adición lenta de bicarbonato de sodio sólido. Se extrajo la mezcla en bruto con dietil éter (3 x 150 ml) y se concentró la fase orgánica combinada a presión reducida dando 2-(metiltio)pirimidin-4-carbaldehído (4) como un sólido amarillo (14,2 g, 41,5 g teóricos, 34%). CL-EM m/z 155 (M+1). Referencia: documento WO 2006/009734 A1, pág. 67.

Ejemplo 5



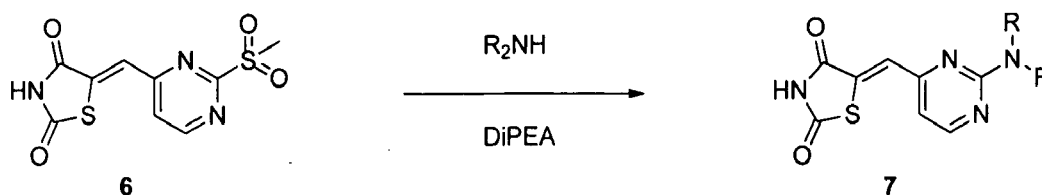
(Z)-5-((2-(Metiltio)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona (5): Se cargó un vial de fondo redondo de 40 ml con 2-(metiltio)pirimidin-4-carbaldehído (4) (771 mg, 5 mmol), tiazolidin-2,4-diona (586 mg, 5 mmol, 1,0 equiv.) y piperidina (400 µl, 4 mmol, 0,8 equiv.) en etanol (20 ml, 0,25 M). Se calentó la mezcla de reacción hasta 80°C y se agitó durante 20 h. Se aisló el precipitado amarillo resultante por filtración y se lavó con etanol (1 x 20 ml) y se secó a vacío dando (Z)-5-((2-(metiltio)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona (5) como un sólido amarillo (550 mg, 898 mg teóricos, 61%). CL-EM m/z 254(M+1).

Ejemplo 6



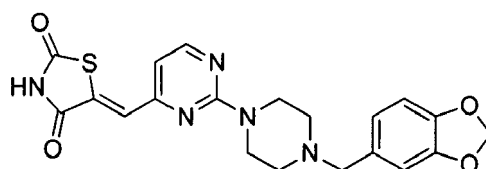
(Z)-5-((2-(Metilsulfonil)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona (6): Se trató una mezcla de (Z)-5-((2-(metiltio)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona (5) (3,5 g, 13,82 mmol) en THF(100 ml, 0,13 M) con una disolución de oxona (25,8 g, 41,5 mmol, 3,0 equiv.) en agua (175 ml). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 48 h. Se filtró el precipitado resultante y se lavó con agua (20 ml) y dietil éter (20 ml) dando (Z)-5-((2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona (6) como un sólido (2,48 g, 3,94 g teóricos, 63%). CL-EM m/z 286 (M+1).

Ejemplo 7



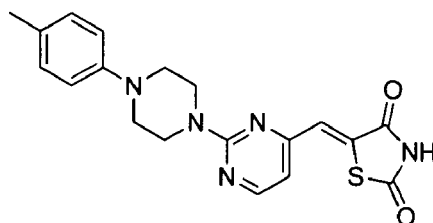
5 Procedimiento de desplazamiento general 1: Se cargaron viales de fondo redondo de 2 dracmas con (Z)-5-((2-(metilsulfonyl)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona (6) (25 mg, 0,0877 mmol), DMSO (1 ml, 0,08 M), diisopropiletilamina (50 μ l, 0,288 mmol, 3,2 equiv.) y la amina apropiada (0,0877 mmol, 1,0 equiv.). Se calentó la mezcla de reacción hasta 120°C y se agitó durante 16 h. Se eliminó el disolvente a presión reducida (Genevac HT-4) y se purificaron los residuos en bruto usando HPLC de fase inversa (recolección de fracciones desencadenada por EM) con un gradiente de acetonitrilo/agua y ácido trifluoroacético como modificador. Entonces se concentraron las fracciones puras a presión reducida (Genevac HT-4).

Ejemplo 8



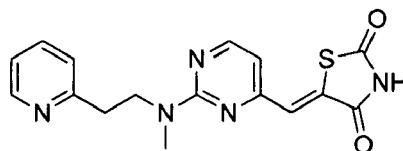
10 Se preparó (Z)-5-((2-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)piperazin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)piperazina (16,6 mg, 37,4 mg teóricos, 44,3%). CL-EM m/z 426,5 (M+1).

Ejemplo 9



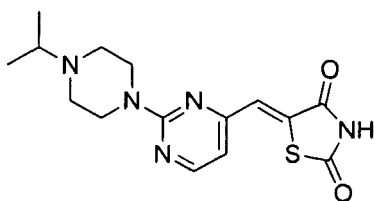
15 Se preparó (Z)-5-((2-(4-(p-tolil)piperazin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y 1-(p-tolil)piperazina (12,5 mg, 33,6 mg teóricos, 37,2%). CL-EM m/z 382,5 (M+1).

Ejemplo 10



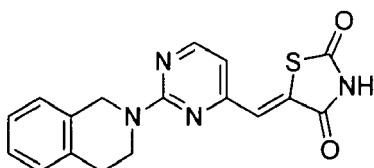
20 Se preparó (Z)-5-((2-(2-(2-(piridin-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y N-metil-2-(piridin-2-il)etanamina (13,7 mg, 30 mg teóricos, 45,6%). CL-EM m/z 342,4 (M+1).

Ejemplo 11



Se preparó (Z)-5-((2-(4-isopropilpiperazin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)thiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y 1-isopropilpiperazina (15,3 mg, 29,3 mg teóricos, 52,1%). CL-EM m/z 334,4 (M+1).

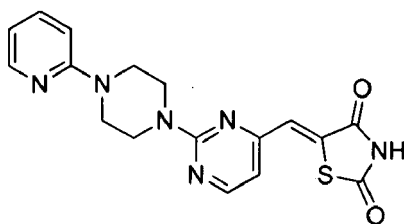
Ejemplo 12



5

Se preparó (Z)-5-((2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)pirimidin-4-il)metilen)thiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (0,1 mg, 29,8 mg teóricos, 0,3%). CL-EM m/z 339,4 (M+1).

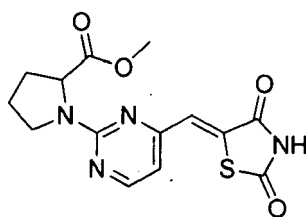
Ejemplo 13



10

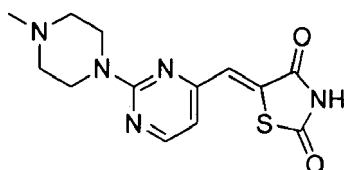
Se preparó (Z)-5-((2-(4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)thiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y 1-(piridin-2-il)piperazina (25,7 mg, 32,4 mg teóricos, 79,3%). CL-EM m/z 369,4 (M+1).

Ejemplo 14

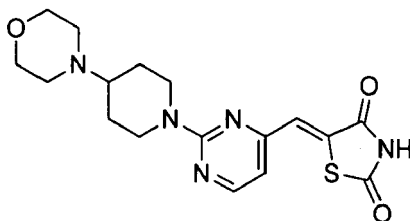


15 Se preparó (Z)-1-(4-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)pirimidin-2-il)pirrolidin-2-carboxilato de metilo usando el procedimiento de desplazamiento general y pirrolidin-2-carboxilato de metilo (3,1 mg, 29,4 mg teóricos, 10,5%). CL-EM m/z 335,4 (M+1).

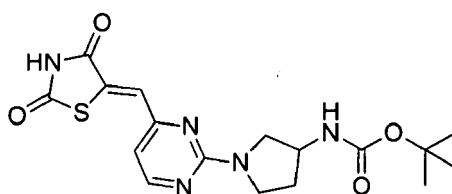
Ejemplo 15



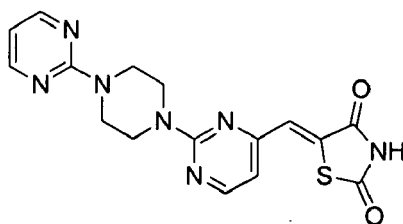
20 Se preparó (Z)-5-((2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)thiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y 1-metilpiperazina (0,1 mg, 26,9 mg teóricos, 0,4%). CL-EM m/z 306,4 (M+1).

Ejemplo 16

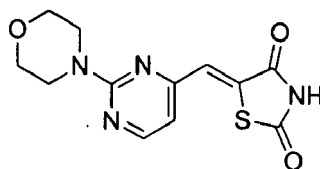
Se preparó (Z)-5-((2-(4-morfolinopiperidin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y 4-(piperidin-4-il)morfolina (14,7 mg, 33 mg teóricos, 44,5%). CL-EM m/z 376,4 (M+1).

5 **Ejemplo 17**

Se preparó (Z)-1-(4-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)pirimidin-2-il)pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo usando el procedimiento de desplazamiento general y pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (0,1 mg, 34,4 mg teóricos, 0,3%). CL-EM m/z 392,4 (M+1).

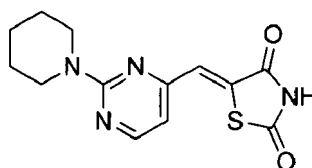
10 **Ejemplo 18**

Se preparó (Z)-5-((2-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y 2-(piperazin-1-il)pirimidina (3,1 mg, 32,5 mg teóricos, 9,5%). CL-EM m/z 370,4 (M+1).

Ejemplo 19

15

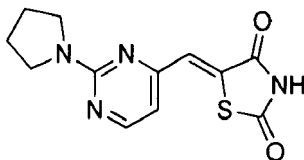
Se preparó (Z)-5-((2-morfolinopirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y morfolina (7,8 mg, 25,7 mg teóricos, 30,3%). CL-EM m/z 293,3 (M+1).

Ejemplo 20

20 Se preparó (Z)-5-((2-(piperidin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de

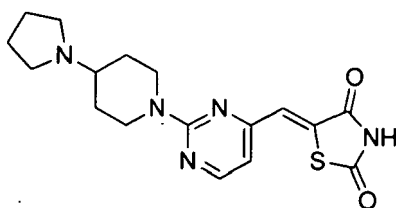
desplazamiento general y piperidina (8,9 mg, 25,5 mg teóricos, 34,8%). CL-EM m/z 291,3 (M+1).

Ejemplo 21



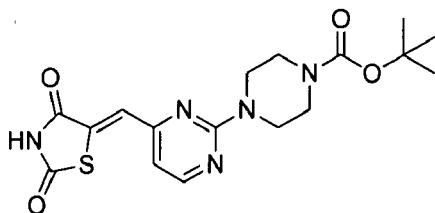
5 Se preparó (Z)-5-((2-(pirrolidin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y pirrolidina (8,3 mg, 24,3 mg teóricos, 34,1%). CL-EM m/z 277,3 (M+1).

Ejemplo 22



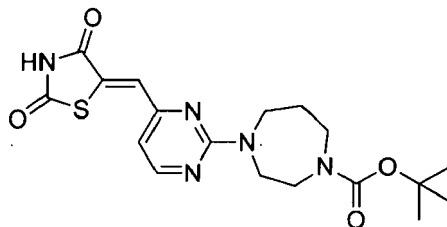
Se preparó (Z)-5-((2-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y 4-(pirrolidin-1-il)piperidina (9,3 mg, 31,6 mg teóricos, 29,4%). CL-EM m/z 360,4 (M+1).

10 Ejemplo 23



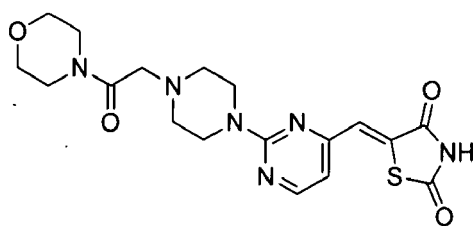
Se preparó (Z)-4-(4-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)pirimidin-2-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo usando el procedimiento de desplazamiento general y piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (6,7 mg, 34,4 mg teóricos, 19,5%). CL-EM m/z 392,4 (M+1).

15 Ejemplo 24



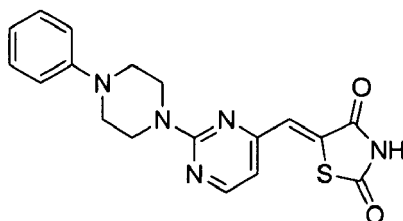
Se preparó (Z)-4-(4-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)pirimidin-2-il)-1,4-diazepan-1-carboxilato de terc-butilo usando el procedimiento de desplazamiento general y 1,4-diazepan-1-carboxilato terc-butilo (5,1 mg, 35,7 mg teóricos, 14,3%). CL-EM m/z 406,5 (M+1).

20 Ejemplo 25



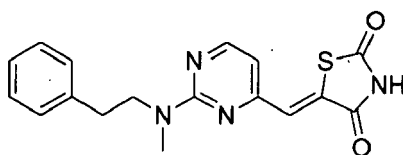
Se preparó (Z)-5-((2-(4-(2-morfolino-2-oxoetil)piperazin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)thiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y 1-morfolino-2-(piperazin-1-il)etanona (11,4 mg, 36,8 mg teóricos, 31%). CL-EM m/z 419,5 (M+1).

5 Ejemplo 26



Se preparó (Z)-5-((2-(4-fenilpiperazin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)thiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y 1-fenilpiperazina (11,3 mg, 32,3 mg teóricos, 35%). CL-EM m/z 368,4 (M+1).

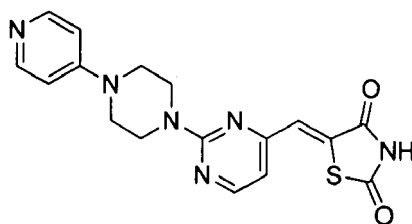
Ejemplo 27



10

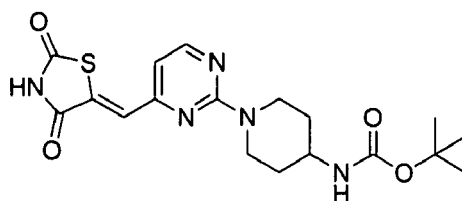
Se preparó (Z)-5-((2-(metil(fenetil)amino)pirimidin-4-il)metilen)thiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y N-metil-2-feniletanamina (8,3 mg, 30 mg teóricos, 27,7%). CL-EM m/z 341,4 (M+1).

Ejemplo 28



15 Se preparó (Z)-5-((2-(4-(piridin-4-il)piperazin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)thiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y 1-(piridin-4-il)piperazina (7 mg, 32,4 mg teóricos, 21,6%). CL-EM m/z 369,4 (M+1).

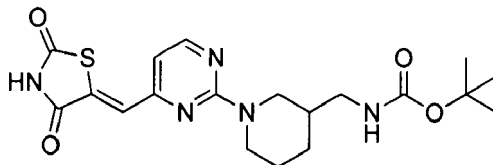
Ejemplo 29



Se preparó (Z)-1-(4-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo usando el

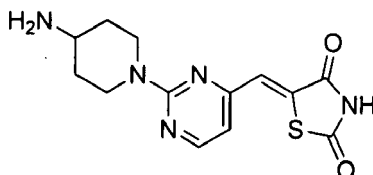
procedimiento de desplazamiento general y piperidin-4-ilcarbamato terc-butilo (5,9 mg, 35,7 mg teóricos, 16,5%). CL-EM m/z 406,5 (M+1).

Ejemplo 30



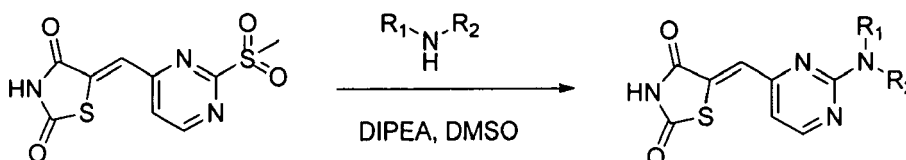
- 5 Se preparó (Z)-((1-(4-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)pirimidin-2-il)piperidin-3-il)metil)carbamato de terc-butilo usando el procedimiento de desplazamiento general y (piperidin-3-ilmetil)carbamato de terc-butilo (0,1 mg, 36,9 mg teóricos, 0,3%). CL-EM m/z 420,5 (M+1).

Ejemplo 31



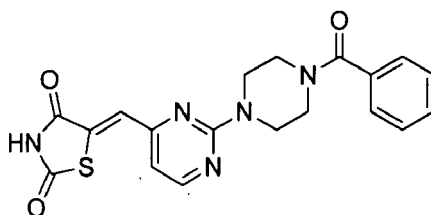
- 10 Se preparó (Z)-5-((2-(4-aminopiperidin-1-il)pirimidin-4-il)metil)thiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y piperidin-4-ilcarbamato de terc-butilo. Entonces se trató el compuesto protegido con boc purificado con diclorometano (1,0 ml), ácido clorhídrico en metanol (500 μ l, 1,25 M) y se agitó a 50°C durante 16 h. Entonces se concentró la mezcla de reacción a presión reducida (Genevac HT-4) proporcionando (1,7 mg, 26,9 mg teóricos, 6,3%). CL-EM m/z 306,4 (M+1).

15 Ejemplo 32



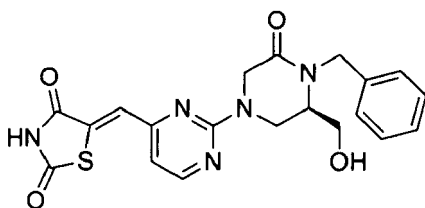
- 20 Procedimiento de desplazamiento general 2: Se cargaron viales de fondo redondo de 2 dracmas con (Z)-5-((2-(metilsulfonyl)pirimidin-4-il)metil)thiazolidin-2,4-diona (25 mg, 0,0877 mmol), DMSO (1 ml, 0,08 M), diisopropiletamina (50 μ l, 0,288 mmol, 3,2 equiv.), y la amina apropiada (0,0877 mmol, 1,0 equiv.). Se calentó la mezcla de reacción hasta 110°C y se agitó durante 24 h. Se eliminó el disolvente a presión reducida (Genevac HT-4) y se purificaron los residuos en bruto usando HPLC de fase inversa (recolección de fracciones desencadenada por EM) con un gradiente de acetonitrilo/agua y ácido trifluoroacético como modificador. Entonces se concentraron las fracciones puras a presión reducida (Genevac HT-4).

Ejemplo 33



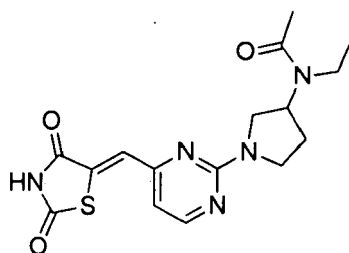
- 25 Se preparó (Z)-5-((2-(4-benzoylpiperazin-1-il)pirimidin-4-il)metil)thiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y fenil(piperazin-1-il)metanona (4,1 mg, 34,7 mg teóricos, 11,8%). CL-EM m/z 396 (M+1).

Ejemplo 34



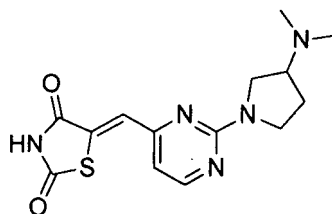
Se preparó (R,Z)-5-((2-(4-bencil-3-(hidroximetil)-5-oxopiperazin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y (R)-1-bencil-6-(hidroximetil)piperazin-2-ona (5,1 mg, 37,4 mg teóricos, 13,6%). CL-EM m/z 426 (M+1).

5 Ejemplo 35



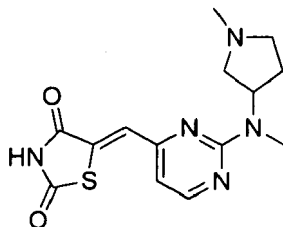
Se preparó (Z)-N-(1-(4-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)pirimidin-2-il)pirrolidin-3-il)-N-etilacetamida usando el procedimiento de desplazamiento general y N-etil-N-(pirrolidin-3-il)acetamida (12,1 mg, 31,8 mg teóricos, 38%). CL-EM m/z 362 (M+1).

10 Ejemplo 36



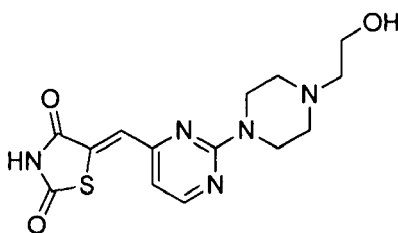
Se preparó (Z)-5-((2-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y N,N-dimetilpirrolidin-3-amina (12,2 mg, 28,1 mg teóricos, 43,4%). CL-EM m/z 320 (M+1).

15 Ejemplo 37



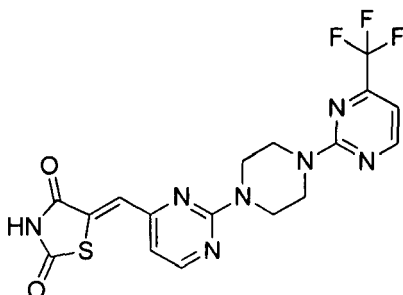
Se preparó (Z)-5-((2-(metil(1-metilpirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y N,1-dimetilpirrolidin-3-amina (1,1 mg, 28,1 mg teóricos, 3,9%). CL-EM m/z 320 (M+1).

20 Ejemplo 38



Se preparó (Z)-5-((2-(4-(2-hidroxiethyl)piperazin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y 2-(piperazin-1-il)etanol (4,4 mg, 29,5 mg teóricos, 14,9%). CL-EM m/z 336 (M+1).

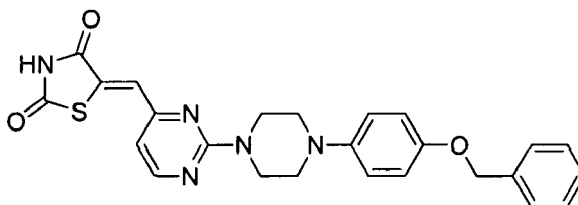
Ejemplo 39



5

Se preparó (Z)-5-((2-(4-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y 2-(piperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidina (5,8 mg, 38,5 mg teóricos, 15,1%). CL-EM m/z 438 (M+1).

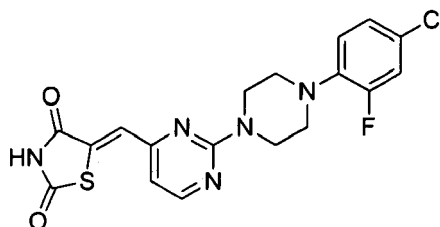
Ejemplo 40



10

Se preparó (Z)-5-((2-(4-(4-(benciloxi)fenil)piperazin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y 1-(4-(benciloxi)fenil)piperazina (4 mg, 41,7 mg teóricos, 9,6%). CL-EM m/z 474 (M+1).

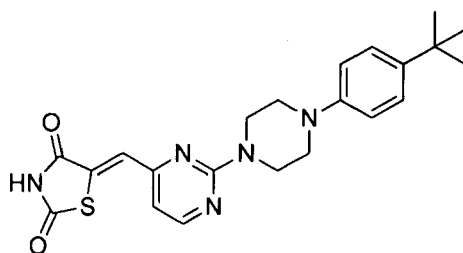
Ejemplo 41



15

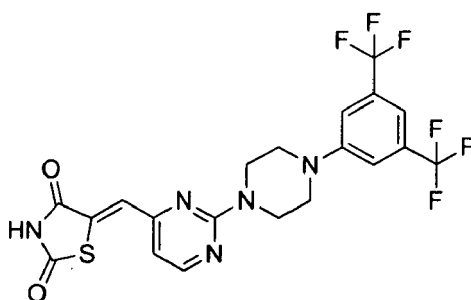
Se preparó (Z)-5-((2-(4-(4-(cloro-2-fluorofenil)piperazin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y 1-(4-(cloro-2-fluorofenil)piperazina (4,8 mg, 36,9 mg teóricos, 13%). CL-EM m/z 420 (M+1).

Ejemplo 42



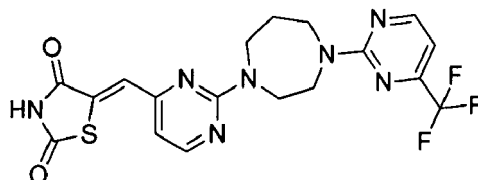
Se preparó (Z)-5-((2-(4-(4-(terc-butil)fenil)piperazin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y 1-(4-(terc-butil)fenil)piperazina (3,7 mg, 37,2 mg teóricos, 10%). CL-EM m/z 424 (M+1).

5 Ejemplo 43



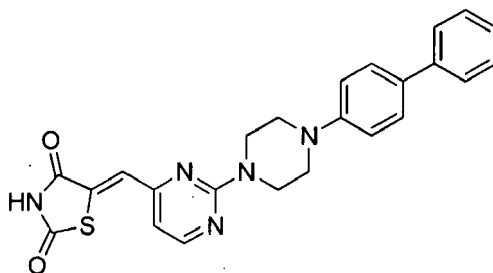
Se preparó (Z)-5-((2-(4-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y 1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)piperazina (3,8 mg, 44,3 mg teóricos, 8,6%). CL-EM m/z 504 (M+1).

10 Ejemplo 44



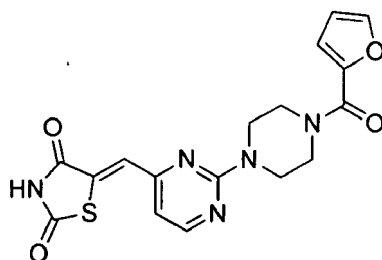
Se preparó (Z)-5-((2-(4-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1,4-diazepan-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y 1-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1,4-diazepano (4,9 mg, 39,7 mg teóricos, 12,3%). CL-EM m/z 452 (M+1).

15 Ejemplo 45



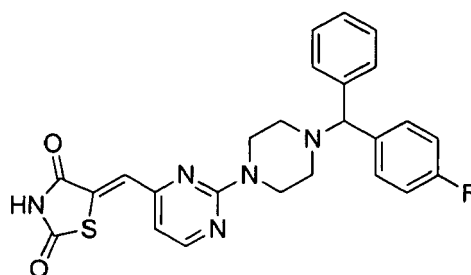
Se preparó (Z)-5-((2-(4-([1,1'-bifenil]-4-il)piperazin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y 1-([1,1'-bifenil]-4-il)piperazina (1,2 mg, 39 mg teóricos, 3,1%). CL-EM m/z 444 (M+1).

20 Ejemplo 46



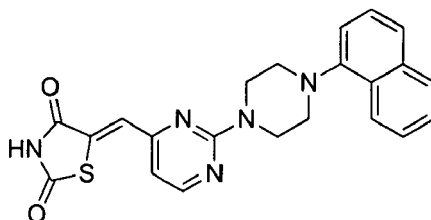
Se preparó (Z)-5-((2-(4-(furan-2-carbonyl)piperazin-1-yl)pirimidin-4-yl)methyl)thiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y furan-2-il(piperazin-1-il)metanona (6 mg, 33,9 mg teóricos, 17,7%). CL-EM m/z 386 (M+1).

5 **Ejemplo 47**



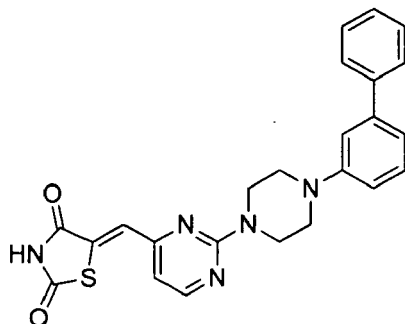
Se preparó (Z)-5-((2-(4-((4-fluorofenil)(fenil)metil)piperazin-1-yl)pirimidin-4-yl)methyl)thiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y 1-((4-fluorofenil)(fenil)metil)piperazina (14,4 mg, 41,8 mg teóricos, 34,4%). CL-EM m/z 476 (M+1).

10 **Ejemplo 48**



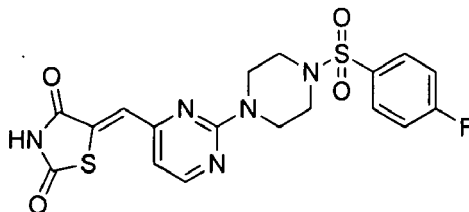
Se preparó (Z)-5-((2-(4-(naftalen-1-il)piperazin-1-yl)pirimidin-4-yl)methyl)thiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y 1-(naftalen-1-il)piperazina (6,2 mg, 36,7 mg teóricos, 16,9%). CL-EM m/z 418 (M+1).

Ejemplo 49

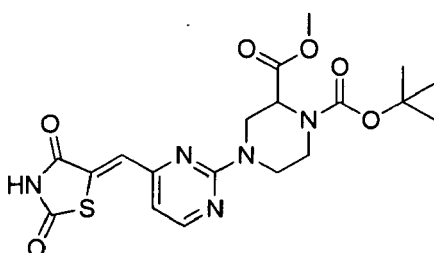


15

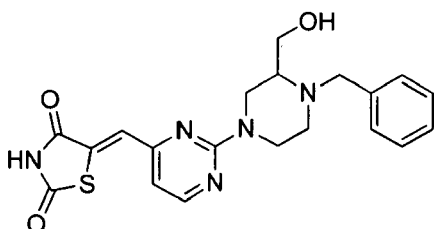
Se preparó (Z)-5-((2-(4-([1,1'-bifenil]-3-il)piperazin-1-yl)pirimidin-4-yl)methyl)thiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y 1-([1,1'-bifenil]-3-il)piperazina (10,4 mg, 39 mg teóricos, 26,7%). CL-EM m/z 444 (M+1).

Ejemplo 50

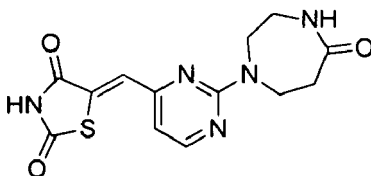
5 Se preparó (Z)-5-((2-(4-((4-fluorofenil)sulfonyl)piperazin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y 1-((4-fluorofenil)sulfonyl)piperazina (5,2 mg, 39,6 mg teóricos, 13,1%). CL-EM m/z 450 (M+1).

Ejemplo 51

10 Se preparó (Z)-4-(4-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)pirimidin-2-il)piperazin-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo y 2-metilo usando el procedimiento de desplazamiento general y piperazin-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo y 2-metilo (2,8 mg, 39,6 mg teóricos, 7%). CL-EM m/z 450 (M+1).

Ejemplo 52

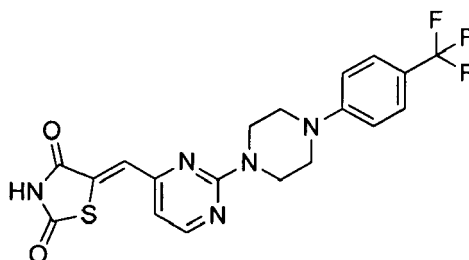
15 Se preparó (Z)-5-((2-(4-bencil-3-(hidroximetil)piperazin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y (1-bencilpiperazin-2-il)metanol (1,7 mg, 36,2 mg teóricos, 4,7%). CL-EM m/z 413 (M+1).

Ejemplo 53

Se preparó (Z)-5-((2-(5-oxo-1,4-diazepan-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y 1,4-diazepan-5-ona (1,1 mg, 28,1 mg teóricos, 3,9%). CL-EM m/z 320 (M+1).

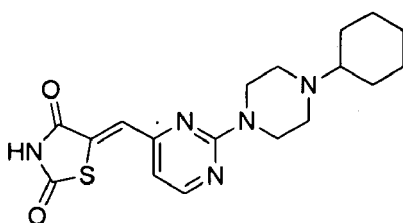
Ejemplo 54

20



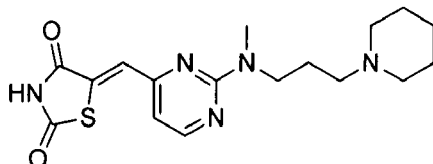
Se preparó (Z)-5-((2-(4-(4-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y 1-(4-(trifluorometil)fenil)piperazina (3,3 mg, 38,3 mg teóricos, 8,6%). CL-EM m/z 436 (M+1).

5 Ejemplo 55



Se preparó (Z)-5-((2-(4-ciclohexylpiperazin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y 1-ciclohexilpiperazina (10,7 mg, 32,9 mg teóricos, 32,5%). CL-EM m/z 374 (M+1).

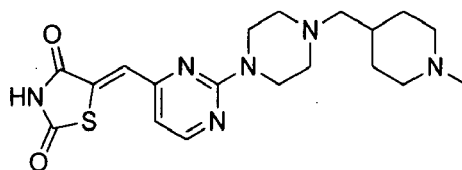
Ejemplo 56



10

Se preparó (Z)-5-((2-(metil(3-(piperidin-1-il)propil)amino)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y N-metil-3-(piperidin-1-il)propan-1-amina (10,2 mg, 31,8 mg teóricos, 32,1%). CL-EM m/z 362 (M+1).

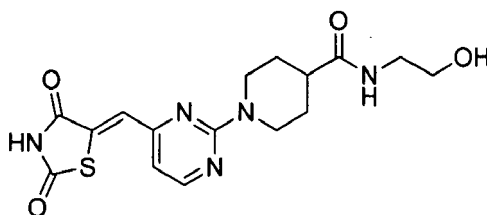
Ejemplo 57



15

Se preparó (Z)-5-((2-(4-((1-metilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y 1-((1-metilpiperidin-4-il)metil)piperazina (7,3 mg, 42,3 mg teóricos, 17,2%). CL-EM m/z 403 (M+1).

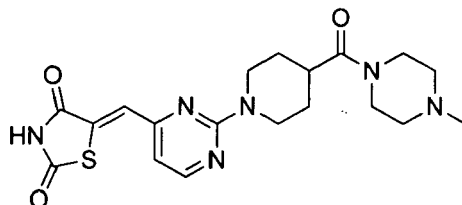
Ejemplo 58



20

Se preparó (Z)-1-(4-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)pirimidin-2-il)-N-(2-hidroxietil)piperidin-4-carboxamida usando el procedimiento de desplazamiento general y N-(2-hidroxietil)piperidin-4-carboxamida (10,8 mg, 39,7 mg teóricos, 27,2%). CL-EM m/z 378 (M+1).

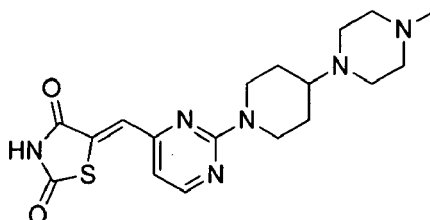
Ejemplo 59



5

Se preparó (Z)-5-((2-(4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y (4-metilpiperazin-1-il)(piperidin-4-il)metanona (5,5 mg, 43,8 mg teóricos, 12,6%). CL-EM m/z 417 (M+1).

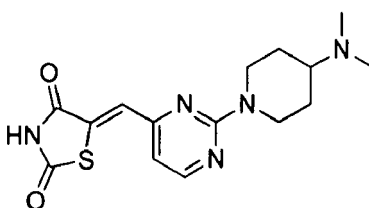
Ejemplo 60



10

Se preparó (Z)-5-((2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y 1-metil-4-(piperidin-4-il)piperazina (12,4 mg, 40,9 mg teóricos, 30,4%). CL-EM m/z 389 (M+1).

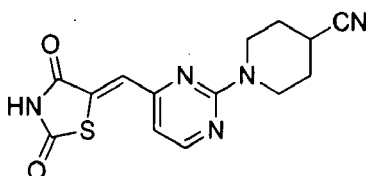
Ejemplo 61



15

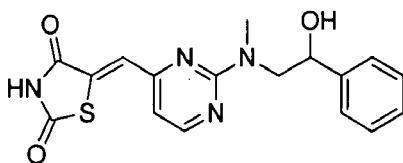
Se preparó (Z)-5-((2-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y N,N-dimetilpiperidin-4-amina (5 mg, 35,1 mg teóricos, 14,3%). CL-EM m/z 334 (M+1).

Ejemplo 62



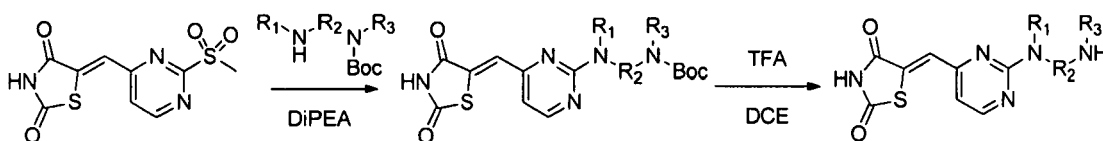
20 Se preparó (Z)-1-(4-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)pirimidin-2-il)piperidin-4-carbonitrilo usando el procedimiento de desplazamiento general y piperidin-4-carbonitrilo (7,5 mg, 33,2 mg teóricos, 22,6%). CL-EM m/z 316 (M+1).

Ejemplo 63



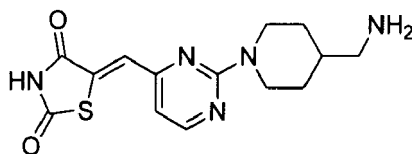
Se preparó (Z)-5-((2-((2-hidroxi-2-feniletíl)(metil)amino)pirimidin-4-il)metilén)tiázolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y 2-(metilamino)-1-feniletanol (10,8 mg, 37,5 mg teóricos, 28,8%). CL-EM m/z 357 (M+1).

5 Ejemplo 64



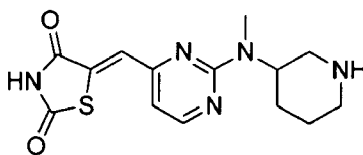
Procedimiento de desplazamiento general 3: Se cargaron viales de fondo redondo de 2 dracmas con (Z)-5-((2-(metilsulfonyl)pirimidin-4-il)metilén)tiázolidin-2,4-diona (50 mg, 0,175 mmol), DMSO (2 ml, 0,08 M), diisopropiletilamina (34 μ l, 0,193 mmol, 1,1 equi.) y la amina apropiada (0,175 mmol, 1,0 equiv.). Se calentó la mezcla de reacción hasta 100°C y se agitó durante 24 h. Se eliminó el disolvente a presión reducida (Genevac HT-4). Se cargó entonces el producto en bruto con 2 ml DCE y 500 μ l de TFA y se agitó durante 24 h. Se eliminó el disolvente a presión reducida (Genevac HT-4) y se purificaron los residuos en bruto usando HPLC de fase inversa (recolección de fracciones desencadenada por EM) con un gradiente de acetonitrilo/agua y ácido trifluoroacético como modificador. Entonces se concentraron las fracciones puras a presión reducida (Genevac HT-4).

15 Ejemplo 65



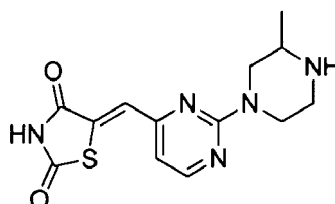
Se preparó (Z)-5-((2-(4-(aminometil)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)metilén)tiázolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y (piperidin-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo (49 mg, 55,9 mg teóricos, 88%). CL-EM m/z 320 (M+1).

20 Ejemplo 66



Se preparó (Z)-5-((2-(metil(piperidin-3-il)amino)pirimidin-4-il)metilén)tiázolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y 3-(metilamino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,3 mg, 55,9 mg teóricos, 4,1%). CL-EM m/z 320 (M+1).

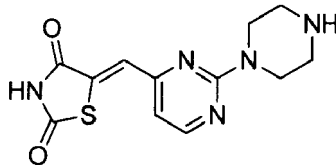
25 Ejemplo 67



Se preparó (Z)-5-((2-(3-metilpiperazin-1-il)pirimidin-4-il)metilén)tiázolidin-2,4-diona usando el procedimiento de

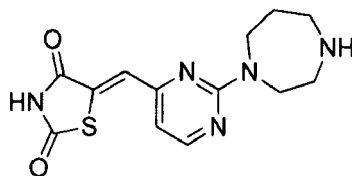
desplazamiento general y 2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,5 mg, 53,4 mg teóricos, 2,8%). CL-EM m/z 306 (M+1).

Ejemplo 68



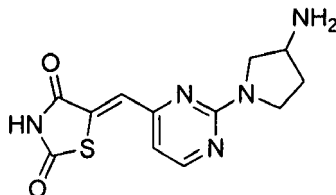
- 5 Se preparó (Z)-5-((2-(piperazin-1-yl)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (17,7 mg, 51 mg teóricos, 34,7%). CL-EM m/z 292 (M+1).

Ejemplo 69



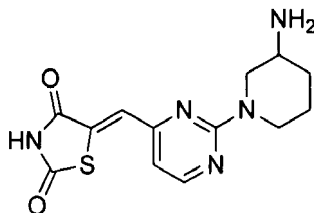
- 10 Se preparó (Z)-5-((2-(1,4-diazepan-1-yl)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y 1,4-diazepan-1-carboxilato de terc-butilo (15,2 mg, 53,4 mg teóricos, 28,4%). CL-EM m/z 306 (M+1).

Ejemplo 70



- 15 Se preparó (Z)-5-((2-(3-aminopirrolidin-1-yl)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (16,5 mg, 51 mg teóricos, 32,4%). CL-EM m/z 292 (M+1).

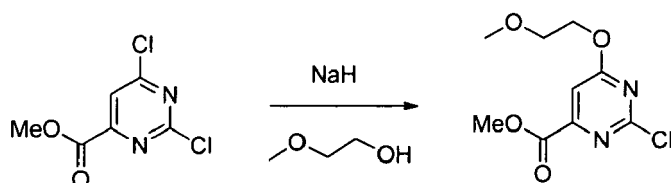
Ejemplo 71



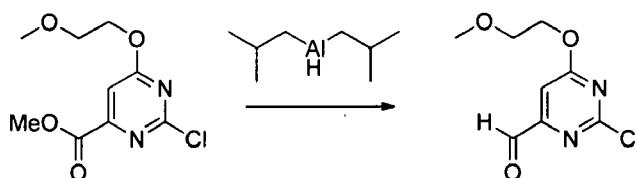
- 20 Se preparó (Z)-5-((6-(2-metoxietoxi)-2-(4-(p-tolil)piperazin-1-yl)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (16,9 mg, 29,8 mg teóricos, 53,4%). CL-EM m/z 306 (M+1).

Ejemplo 72

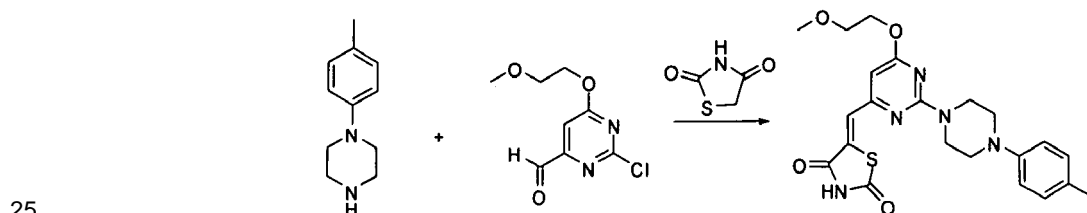
Síntesis de (Z)-5-((6-(2-metoxietoxi)-2-(4-(p-tolil)piperazin-1-yl)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona



Se cargó un matraz de fondo redondo de 25 ml con 2-metoxietanol (57 μ l, 1 equiv.) y THF (2,5 ml). Se añadió NaH al 60% en aceite (21 mg, 1,1 equiv.) a 0°C bajo argón. Se agitó la mezcla de reacción durante 5 min a -5°C y durante 1 h 15 min a TA. Se añadió 2,6-dicloropirimidin-4-carboxilato de metilo (150 mg, 1 equiv.) disuelto en THF (1 ml) durante 5 min a -78°C. Se agitó la mezcla de reacción durante 4 h calentando desde -78°C hasta 0°C. La CL-EM después de 3 h (-15°C) mostró 2 picos (razón 2:1) con la masa deseada a 1,57 min y 1,67 min (M+1=247 y 249). Se extinguió la mezcla de reacción con NH₄Cl al 10% (5 ml) a 0°C. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 x 10 ml). Se secó la fase orgánica combinada sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida proporcionando 161 mg de una mezcla en bruto de 2-cloro-6-(2-metoxietoxi)pirimidin-4-carboxilato de metilo y 6-cloro-2-(2-metoxietoxi)pirimidin-4-carboxilato de metilo que se separó parcialmente por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (10 g, hexanos/EtOAc de 9:1 a 7:3). F1: 47 mg de isómero deseado puro 6-alcoxilo (26%, 179 mg teóricos) F2: 19,3 mg de mezcla de isómeros (11%) F3: 28,8 mg de isómero no deseado puro 2-alcoxilo (16%)



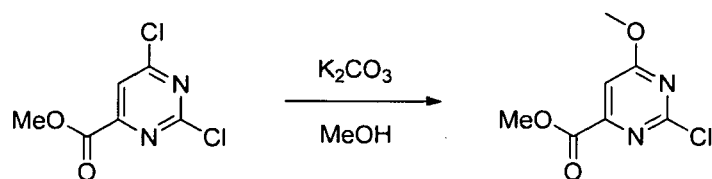
Se cargó un matraz de fondo redondo de 25 ml con 2-cloro-6-(2-metoxietoxi)pirimidin-4-carboxilato de metilo [SAD105-047F1] (45 mg, 1 equiv.) y CH₂Cl₂ (1 ml). Se añadió DIBAL-H 1 M (0,2 ml, 1,1 equiv.) a -78°C durante 2 min bajo argón. Se agitó la mezcla de reacción durante 3 h a -78°C pero la CL-EM todavía mostró una gran cantidad de material de partida. Se añadió DIBAL-H 1 M adicional (0,27 ml, 1,4 equiv.) a -78°C a lo largo de 2 min bajo argón y después de 0,5 h la CL-EM no mostró más material de partida sino principalmente 1 pico a 1,20 min (M+1 = 217, M+1+MeOH=249). Se extinguió la mezcla de reacción con MeOH (0,5 ml) y después con NH₄Cl al 10% (1 ml). Se calentó la mezcla de reacción hasta TA y después se concentró el disolvente a presión reducida. Se diluyó el residuo con NH₄Cl al 10% (4 ml). Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 x 10 ml). Se secó la fase orgánica combinada sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida proporcionando 41,9 mg del 2-cloro-6-(2-metoxietoxi)pirimidin-4-carbaldehído en bruto como un aceite amarillo que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional, (H-NMR δ : 9,91 (s, 1 H); 7,23 (s, 1H); 4,59-4,64 (m, 2H), 3,7-3,8 (m, 2H); 3,44 (s, 3H).



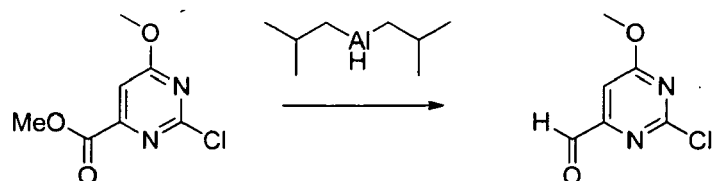
Se disolvió 2-cloro-6-(2-metoxietoxi)pirimidin-4-carbaldehído en bruto (sad105-052, 41,9 mg) en etanol (1,5 ml) y se añadió a un vial de 10 ml que contenía la tiiazolidin-diona (21,3 mg, 0,18 mmol) y la 1-(p-tolil) piperazina (39,3 mg, 0,18 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 80°C durante 15,5 h. La CL-EM mostró un pico con la masa deseada a 2,18 min (M+1=456). Se concentró el disolvente a presión reducida y se disolvió el residuo en EtOAc (20 ml) y se lavó con NaHCO₃ saturado (10 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida proporcionando 85,7 mg de aceite marrón. La purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 10 g, hexanos/EtOAc de 9:1 a 6:4 a 1:1) proporcionó 11,5 mg (13,9% 2 etapas, 83 mg teóricos) de (Z)-5-((6-(2-metoxietoxi)-2-(4-(p-tolil)piperazin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiiazolidin-2,4-diona pura como un sólido amarillo.

Ejemplo 73

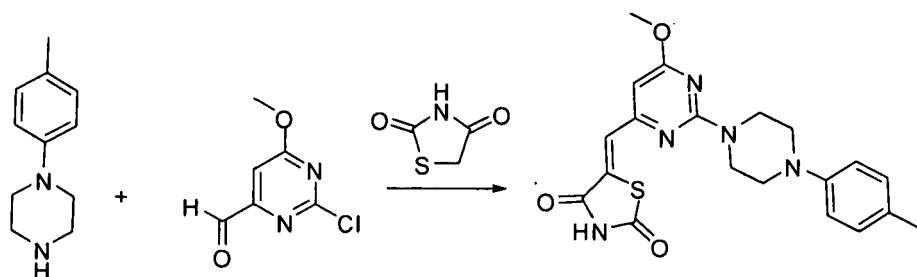
Síntesis de (Z)-5-((6-metoxi-2-(4-(p-tolil)piperazin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiiazolidin-2,4-diona



Se cargó un vial de fondo redondo de 40 ml con metanol (120 μ l de 200 μ l de MeOH en 1 ml de acetonitrilo, 1 equiv.), K_2CO_3 (67 mg, 1 equiv.), 2,6-dicloropirimidin-4-carboxilato de metilo (100 mg, 1 equiv.) y acetonitrilo (2 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 2,5 h a 85°C. La CL-EM mostró la formación de una pequeña cantidad de producto deseado (1,51 min, M+1=203). Se añadió metanol (0,200 ml, 10 equiv.) y se agitó la mezcla de reacción durante 15 h a 85°C. La CL-EM mostró principalmente 1 pico en el UV y EM a 1,53 min y una cantidad minúscula de bis-metoxipirimidina. Se separó el precipitado sólido por filtración y se evaporó el filtrado dando 89 mg (el 91% de rendimiento en bruto, teórico de 98 mg) de producto deseado en bruto. La H-RMN mostró una mezcla 11:1 de producto deseado y producto secundario de bis-metoxipirimidina (M+1=199). Se usó el material en la etapa siguiente sin purificación adicional.



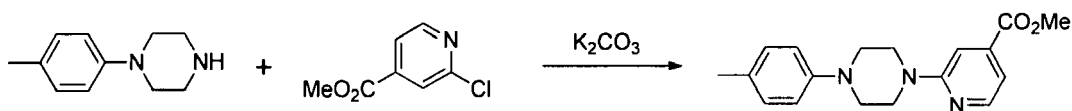
Se cargó un matraz de fondo redondo de 25 ml con 2-cloro-6-metoxipirimidin-4-carboxilato de metilo [sad 105-055 en bruto] (74 mg, 1 equiv.) bajo argón. Se añadió DIBAL-H 1 M en diclorometano (0,73 ml, 2 equiv.) durante 5 min y se agitó la mezcla de reacción a -78°C durante 45 min. Tras 0,5 h, la CL-EM mostró que se completó la reacción. Se extinguió la reacción a -78°C con metanol (0,5 ml) y luego con NH_4Cl al 10% (2 ml). Se concentraron los disolventes a presión reducida y se diluyó el residuo con NH_4Cl al 10% (3 ml). Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 x 10 ml). Se secó la fase orgánica combinada sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida proporcionando el producto en bruto 2-cloro-6-metoxipirimidin-4-carbaldehído como un aceite naranja (76 mg, 63 mg teóricos, 121%). CL-EM m/z: 205,0: (M+1+ MeOH, hemiacetal con metanol). También se observó algo de alcohol reducido en exceso en el producto en bruto (2,17 min, M+1= 175). Se usó el aldehído en bruto directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional.



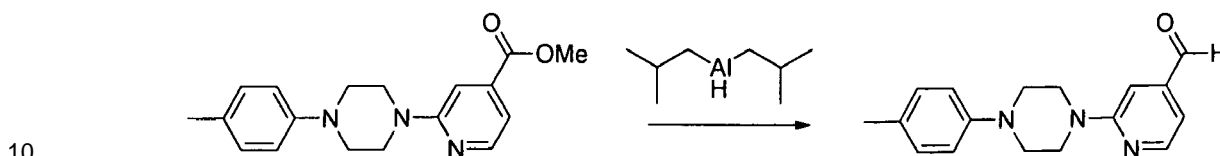
Se disolvió 2-cloro-6-metoxipirimidin-4-carbaldehído en bruto (sad 105-058, 76 mg) en etanol (2 ml) y se añadió a un 10 ml vial que contenía la tiazolidin-diona (42,8 mg, 0,37 mmol., 1 equiv.) y la 1-(p-tolil)piperazina (70,8 mg, 0,40 mmol, 1,1 equiv.). Se agitó la mezcla durante 45 h a 80°C y durante 15 h a 90°C produciendo un precipitado. La CL-EM de la disolución mostró algo de producto a (M+1=412) y algo de producto intermedio a (M+1=430). El producto deseado precipitó en la disolución y la CL-EM de la disolución no refleja bien la conversión de la reacción. Se filtró el sólido amarillo usando una pipeta Pasteur a través de un lecho de lana de vidrio y se enjuagó el sólido con EtOH (4 x 0,5 ml). El filtrado de etanol contiene algo de producto deseado. Se redisolvió el sólido en CH_2Cl_2 y se separó por filtración el sólido insoluble. Se concentró el filtrado a presión reducida proporcionando 20 mg del producto deseado (Z)-5-((2-(4-(p-tolil)piperazin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona (puro al 97,3%). Se repartió el sólido insoluble entre $NaHCO_3$ saturado (3 ml) y CH_2Cl_2 (2 x 5 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida proporcionando 13,4 mg adicionales del producto deseado (total 33,4 mg, 150 mg teóricos, 22%). CL-EM m/z: 412 (M+1).

Ejemplo 74

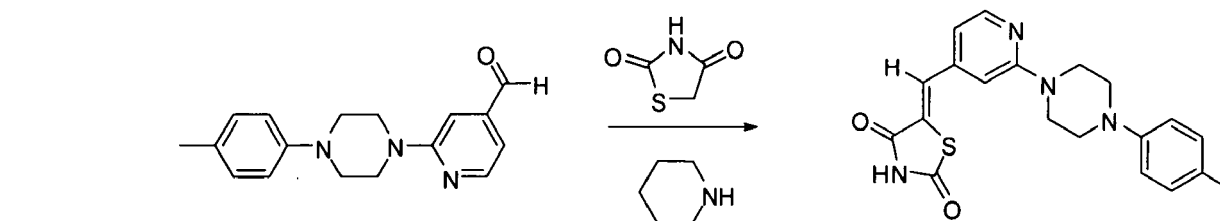
Síntesis de (Z)-5-((2-(4-(p-tolil)piperazin-1-il)piridin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona



5 Se cargó un vial de fondo redondo de 40 ml con 2-cloroisonicotinato de metilo (200 mg, 1,17 mmol, 1 equiv.) y 1-(p-tolil)piperazina (205 mg, 1,17 mmol, 1 equiv.). Se añadieron tolueno (3 ml) y DMSO (3 ml) seguido por carbonato de potasio (403 mg, 2,9 mmol, 2,5 equiv.). Se agitó la mezcla durante 18 h a 100°C. La CL-EM tras 18 h mostró un pico a 1,68 min con la masa deseada (M+1=312) eluyendo conjuntamente el material de partida de cloropiridina (M+1=172). Se diluyó la mezcla de reacción con agua (5 ml) y se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (3 x 10 ml). Se secó la fase orgánica combinada sobre Na₂SO₄ y entonces se concentró a presión reducida. Se purificó la mezcla en bruto sobre gel de sílice (10 g, hexanos/EtOAc de 9:1 a 1:1) proporcionando el producto deseado como cristales blancos (27 mg, 67 mg teóricos, 40%).



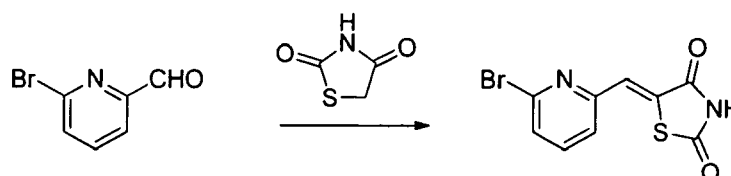
10 Se cargó un matraz de fondo redondo de 25 ml con 2-(4-(p-tolil)piperazin-1-il)isonicotinato de metilo (27 mg, 0,087 mmol, 1 equiv.) y CH₂Cl₂ (1 ml). Se añadió DIBAL-H 1 M en CH₂Cl₂ (130 ml, 0,13 mmol, 1,5 equiv.) bajo argón a -78°C durante 2 min. Se extinguió la mezcla de reacción con MeOH (0,5 ml) a -78°C. La CL-EM de la mezcla en bruto mostró una mezcla 1:1 del alcohol (1,21 min, M+1=284) y el aldehído como hemiacetal con metanol (1,38 min, M+1+MeOH = 314,3). Se usó el aldehído en bruto directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional.



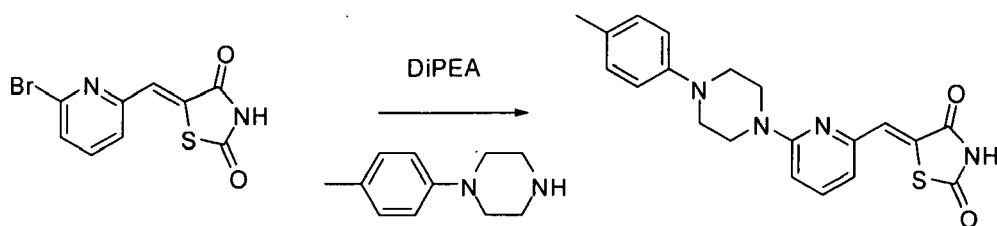
20 Se disolvió 2-(4-(p-tolil)piperazin-1-il)isonicotinaldehído en bruto [sad 105-080] en etanol (1 ml) y se añadió a un vial de 10 ml que contenía la tiiazolidin-diona (10,2 mg, 0,087 mmol) y la 1-(p-tolil)piperazina (5,9 mg, 0,087 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 90°C durante 19,5 h. La CL-EM mostró un nuevo pico con la masa deseada a 1,78 min (M+1 = 381). Se concentró la reacción a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 10 g, hexanos/EtOAc de 9:1 a 4:6) proporcionando 10,1 mg (el 30% a lo largo de dos etapas, 33,1 mg teóricos) de (Z)-5-((2-(4-(p-tolil)piperazin-1-il)piridin-4-il)metileno)tiiazolidin-2,4-diona como un sólido amarillo. Se disolvió el sólido amarillo en EtOH caliente (0,5 ml). Al enfriar precipitó un sólido amarillo, que se filtró a través de un lecho de lana de vidrio y se lavó con 0,25 ml etanol. Se redisolvió el sólido en CH₂Cl₂ y se concentró a presión reducida proporcionando 1,7 mg del producto del título. CL-EM m/z: (M+1 = 381).

Ejemplo 75

Síntesis de (Z)-5-((6-(4-(p-tolil)piperazin-1-il)piridin-2-il)metileno)tiiazolidin-2,4-diona

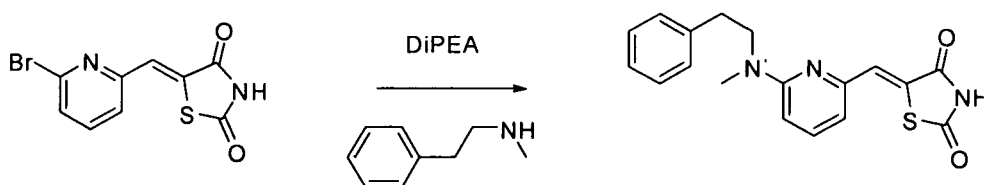


30 Se cargó un vial de fondo redondo de 40 ml con tiiazolidin-2,4-diona (300 mg, 2,56 mmol, 1 equiv.) y 6-bromopicolinaldehído (477 mg, 2,56 mmol, 1 equiv.). Se añadieron tolueno (5 ml, 0,5 M), ácido acético glacial (22 µl, 0,38 mmol, 0,15 equiv.) y piperidina (25 µl, 0,25 mmol, 0,1 equiv.) y se purgó el vial con argón. Se agitó la mezcla durante 16 h a 125°C. Se recogió el sólido resultante por filtración y entonces se lavó con acetona (3 x ml). Se secó el sólido a presión reducida proporcionando (Z)-5-((6-(4-(p-tolil)piperazin-1-il)piridin-2-il)metileno)tiiazolidin-2,4-diona (439 mg, 731 mg teóricos, 60%). CL-EM m/z: 286 (M+1).



5 Se cargó un vial de fondo redondo de 8 ml con 1-(p-tolil)piperazina (56 mg, 0,318 mmol, 1 equiv.) y DMSO (1 ml, 0,3 M), DIPEA (105 μ l, 0,636 mmol, 2 equiv.), (Z)-5-((6-bromopiridin-2-il)metilen)tiiazolidin-2,4-diona (91 mg, 0,318 mmol, 1 equiv.), y se purgó el vial con argón. Se agitó la mezcla durante 48 h a 110°C. Entonces se repartió la mezcla de reacción entre CH_2Cl_2 (10 ml) y NaCl sat. (20 ml). Se sometió a retroextracción la fase acuosa con CH_2Cl_2 (2 x 15 ml) y se secó la fase orgánica combinada sobre xxx y se concentró a presión reducida proporcionando un residuo naranja. Se trituró el residuo naranja con éter (3 x 15 ml) proporcionando (Z)-5-((6-(4-(p-tolil)piperazin-1-il)piridin-2-il)metilen)tiiazolidin-2,4-diona como un sólido naranja (65 mg, 122 mg teóricos, 53%). CL-EM m/z: 382 (M+1).

10 Ejemplo 76

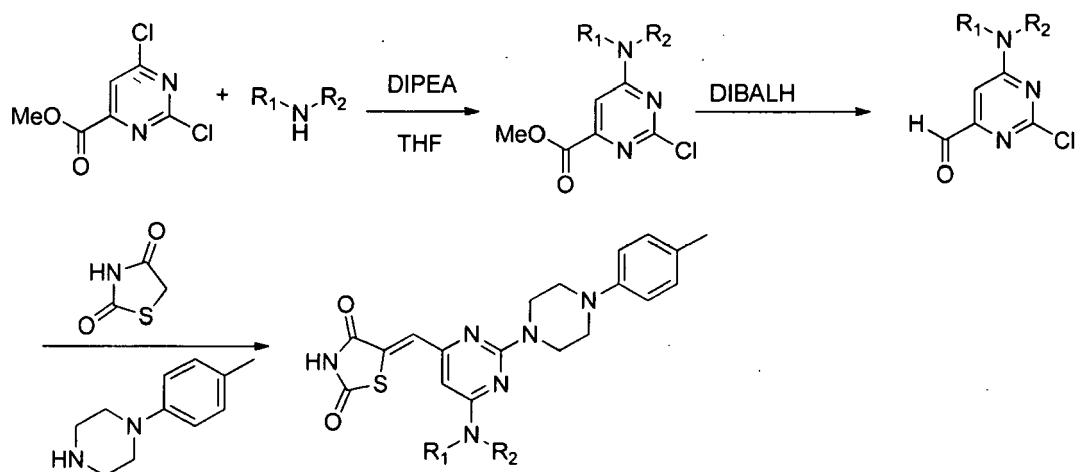


(Z)-5-((6-(Metil(fenil)amino)piridin-2-il)metilen)tiiazolidin-2,4-diona:

15 Se cargó un vial de fondo redondo de 8 ml con N-metil-2-feniletanamina (43 mg, 0,318 mmol, 1 equiv.) y DMSO (1 ml, 0,3 M), DIPEA (105 μ l, 0,636 mmol, 2 equiv.), (Z)-5-((6-bromopiridin-2-il)metilen)tiiazolidin-2,4-diona (91 mg, 0,318 mmol, 1 equiv.), y se purgó el vial con argón. Se agitó la mezcla durante 48 h a 110°C. Entonces se repartió la mezcla de reacción entre CH_2Cl_2 (10 ml) y NaCl sat. (20 ml). Se sometió a retroextracción la fase acuosa con CH_2Cl_2 (2 x 15 ml) y se secó la fase orgánica combinada sobre xxx y se concentró a presión reducida proporcionando un residuo naranja. Se trituró el residuo naranja con éter (3 x 15 ml) proporcionando (Z)-5-((6-(metil(fenil)amino)piridin-2-il)metilen)tiiazolidin-2,4-diona como una película naranja (2,6 mg, 175 mg teóricos, 5%).
20 CL-EM m/z: 340 (M+1).

Ejemplo 77

Procedimiento general 1 para la preparación de análogos de amino



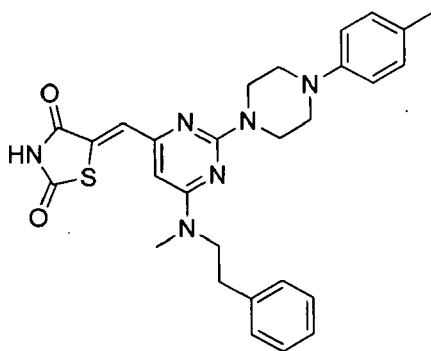
25 Se trató 2,6-dicloropirimidin-4-carboxilato de metilo (200 mg, 0,966 mmol) en 2 ml de THF con DIPEA (185 μ l, 1,06 mmol) y entonces se enfrió la reacción hasta 0°C. Entonces se añadió lentamente una disolución de la amina apropiada (1 equiv., 0,966 mmol) en 2 ml de THF a la mezcla de reacción. Se agitó la mezcla de reacción durante 2 h y entonces se concentró a presión reducida proporcionando un producto en bruto de color amarillo claro, que se

usó sin purificación adicional.

5 Se trató el producto en bruto de color amarillo claro (1 equiv.) con DCM (2 ml). Entonces se enfrió la mezcla de reacción hasta -70°C y se trató gota a gota con DIBALH 1 M (180 µl, 1,1 equiv.) y se agitó durante 2 h. Se añadieron gota a gota otros 100 µl de DIBALH y se agitó durante 3 h adicionales. Entonces se añadió MeOH (1 ml) para extinguir la reacción. Entonces se permitió que la mezcla de reacción se calentase hasta temperatura ambiente y se repartió entre agua (5 ml) y DCM (5 ml). Se recogió la fase de DCM y se concentró a presión reducida. La cromatografía ultrarrápida usando EtOAc al 50%-80%/hexanos proporcionó el aldehído deseado.

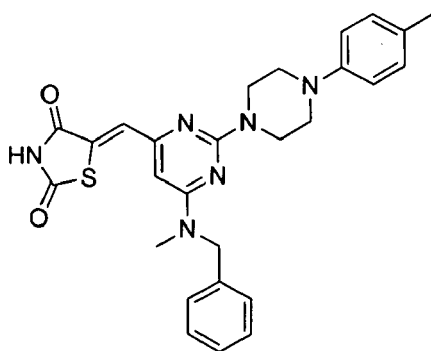
10 Se trató el aldehído se trató con tiazolidin-2,4-diona (1 equiv.) y 1-(p-tolil)piperazina (1,1 equiv.) en 2 ml de EtOH. Entonces se calentó la mezcla de reacción hasta 85°C durante 16 h y luego se calentó adicionalmente hasta 95°C durante 24 h. Entonces se concentró la mezcla de reacción y se purificó mediante cromatografía Biotage usando hexanos/EtOAc 1:1 proporcionando los análogos de amino finales.

Ejemplo 78



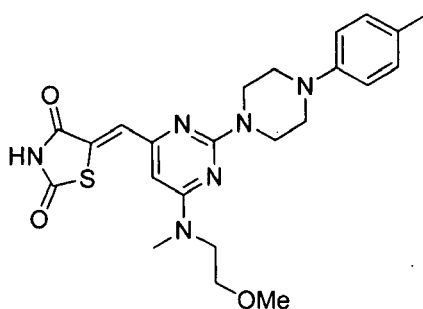
15 Se preparó (Z)-5-((6-(metil(fenetil)amino)-2-(4-(p-tolil)piperazin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)thiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento general para la preparación de análogos de amino y N-metil-2-feniletanamina (4,2 mg, 90 mg teóricos, 5%, 3 etapas). CL-EM m/z: 515 (M+1).

Ejemplo 79



20 Se preparó (Z)-5-((6-(bencil(metil)amino)-2-(4-(p-tolil)piperazin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)thiazolidin-2,4-diona usando procedimiento general 1 para la preparación de análogos de amino y N-metilbencilamina (5,1 mg, 85 mg teóricos, 6%, 3 etapas). CL-EM m/z: 501 (M+1).

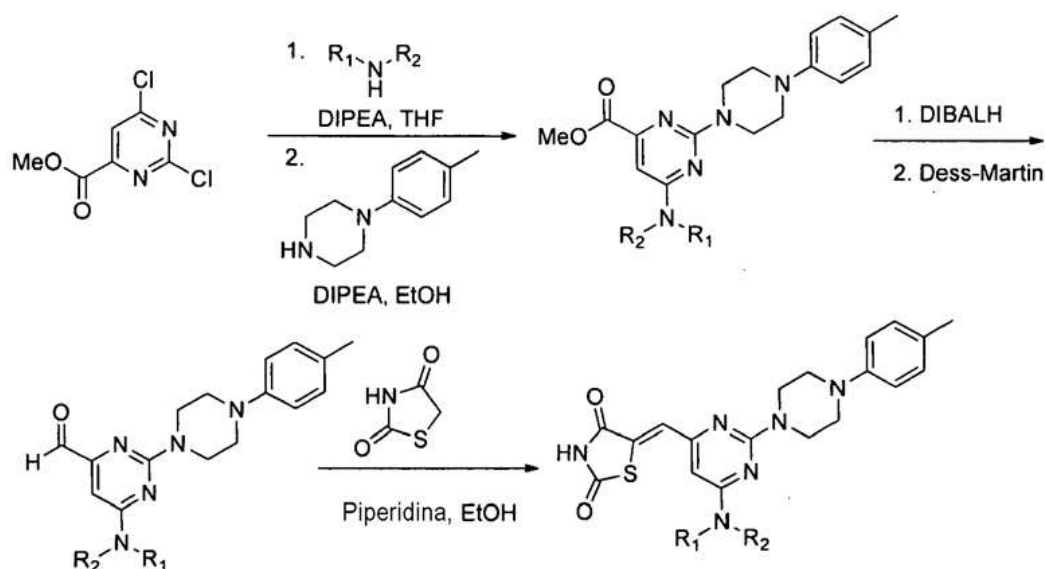
Ejemplo 80



Se preparó (Z)-5-((6-((2-metoxietil)(metil)amino)-2-(4-(p-tolil)piperazin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)thiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y N-metil-1-fenilmetanamina (34 mg, 142 mg teóricos, 23,9%, 3 etapas). CL-EM m/z 501: (M+1).

5 Ejemplo 81

Procedimiento general 2 para la preparación de análogos de amino



Se trató 2,6-dicloropirimidin-4-carboxilato de metilo (200 mg, 0,966 mmol) en 2 ml de THF con DIPEA (185 μ l, 1,06 mmol) y entonces se enfrió hasta 0°C. Entonces se añadió lentamente una disolución de la amina apropiada (1 equiv., 0,966 mmol) en 2 ml de THF. Se agitó la mezcla de reacción durante 2 h y se concentró a presión reducida proporcionando un producto en bruto de color amarillo claro, que se usó sin purificación adicional.

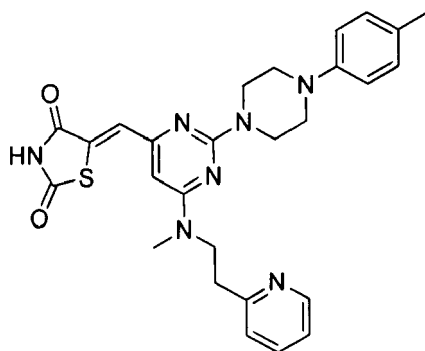
Se trató el material en bruto con 2 ml de EtOH, DIPEA (1,1 equiv.) y 1-(p-tolil)piperazina (1 equiv.). Entonces se calentó la mezcla de reacción hasta 90°C durante 2 d. La CL-EM mostró el producto deseado junto con la versión de EtO del éster. Entonces se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se purificó usando Biotage con EtOAc al 10-100%/hexanos proporcionando el producto intermedio de di-aminoéster deseado.

Se trató el producto intermedio de di-aminoéster con DCM (2 ml) y se enfrió hasta -10°C. Se añadió gota a gota DIBALH (3 equiv.) y se permitió que la mezcla de reacción se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se añadió metanol (1 ml) para extinguir la reacción y entonces se permitió que se agitara durante 30 min. Entonces se repartió la mezcla de reacción entre DCM (10 ml) y H₂O (10 ml). Se sometió a retroextracción la fase acuosa con DCM (2x10 ml) y se concentró la fase orgánica combinada a presión reducida. Se purificó el residuo en bruto sobre gel de sílice usando MeOH al 5-10%/DCM proporcionando el alcohol deseado.

Se trató el alcohol (1 equiv.) con 2 ml de DCM y se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C y se trató con 1,4 ml de reactivo de Dess Martin al 15% en DCM. Se agitó la mezcla de reacción durante 1 h y se trató con una porción adicional de reactivo de Dess Martin (1,1 equiv.) a 0°C, y se permitió que la mezcla de reacción se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Entonces se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se purificó el residuo en bruto por cromatografía ultrarrápida usando MeOH al 5-10%/DCM proporcionando el aldehído deseado.

Se trató el aldehído con tiazolidin-2,4-diona (1 equiv.), piperidina (0,8 equiv.) y 2 ml de EtOH. Entonces se calentó la mezcla de reacción hasta 85°C durante 16 h y luego se concentró a presión reducida. Entonces se trituró el residuo con DCM (2 ml), MeOH (2 ml) y EtOAc (2 ml) proporcionando los análogos de amino finales.

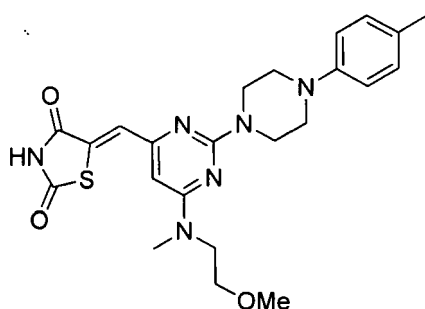
Ejemplo 82



5

Se preparó (Z)-5-((6-(metil(2-(piridin-2-il)etil)amino)-2-(4-(p-tolil)piperazin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y N-metil-2-(piridin-2-il)etanamina (12,7 mg, 160 mg teóricos, 1,7%, 5 etapas). CL-EM m/z: 516 (M+1).

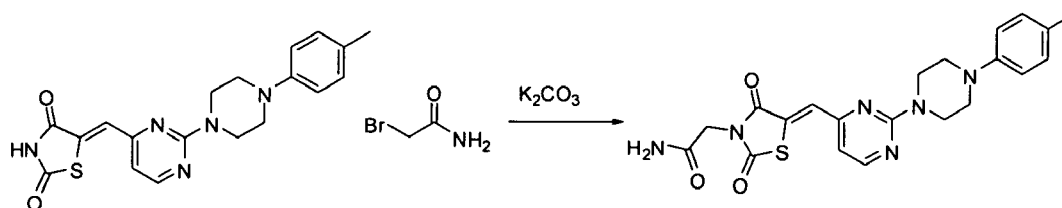
Ejemplo 83



10

Se preparó (Z)-5-((6-((2-metoxietil)(metil)amino)-2-(4-(p-tolil)piperazin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y 2-metoxi-N-metiletanamina (34 mg, 680 mg teóricos, 5%, 5 etapas). CL-EM m/z: 469 (M+1).

Ejemplo 84



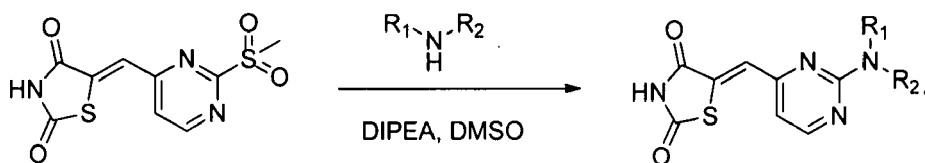
15

(Z)-2-(2,4-Dioxo-5-((2-(4-(p-tolil)piperazin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-3-il)acetamida

A 10 mg de (Z)-5-((2-(4-(p-tolil)piperazin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona se añadieron 4 mg de 2-bromoacetamida, 4 mg de carbonato de potasio y 0,5 ml de DMF. Se calentó la mezcla de reacción hasta 55°C durante 4 h, se concentró a presión reducida y se purificó usando HPLC de fase inversa (recolección de fracciones desencadenada por EM) con un gradiente de acetonitrilo/agua usando ácido trifluoroacético como modificador. Entonces se concentraron las fracciones puras a presión reducida (Genevac HT-4) proporcionando (Z)-2-(2,4-dioxo-5-((2-(4-(p-tolil)piperazin-1-il)pirimidin-4-il)metilen) tiazolidin-3-il)acetamida (4 mg, 11,5 mg teóricos, 35%). CL-EM m/z: 439 (M+1).

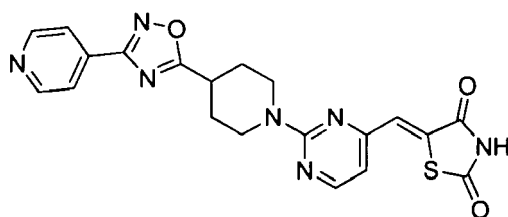
20

Ejemplo 85



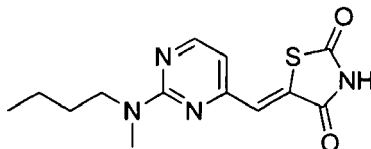
5 Procedimiento de desplazamiento general: Se cargaron viales de fondo redondo de 2 dracmas con (Z)-5-((2-(metilsulfonyl)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona (25 mg, 0,0877 mmol) preparada según el procedimiento general, DMSO (1 ml, 0,08 M), diisopropiletilamina (50 μ l, 0,288 mmol, 3,2 equiv.) y la amina apropiada (0,0877 mmol, 1,0 equiv.). Se calentó la mezcla de reacción hasta 110°C y se agitó durante 24 h. Se eliminó el disolvente a presión reducida (Genevac HT-4) y se purificaron los residuos en bruto usando HPLC de fase inversa (recolección de fracciones desencadenada por EM) con un gradiente de acetonitrilo/agua y ácido trifluoroacético como modificador. Entonces se concentraron las fracciones puras a presión reducida (Genevac HT-4).

Ejemplo 86



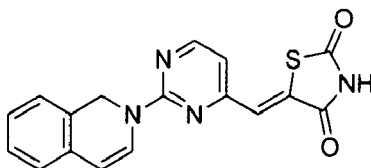
10 Se preparó (Z)-5-((2-(4-(3-(piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y 5-(piperidin-4-il)-3-(piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol (6 mg, 45,8 mg teóricos, 13%). CL-EM m/z 436,4 (M+1).

Ejemplo 87



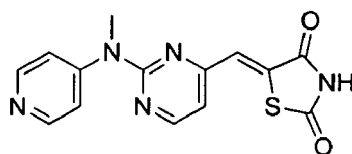
15 Se preparó (Z)-5-((2-(butil(metil)amino)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y N-metilbutan-1-amina (12,5 mg, 30,7 mg teóricos, 40,7%). CL-EM m/z 293,3 (M+1).

Ejemplo 88

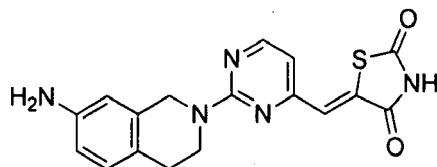


20 Se preparó (Z)-5-((2-(isoquinolin-2(1H)-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (2 mg, 35 mg teóricos, 5,7%). CL-EM m/z 337,1 (M+1).

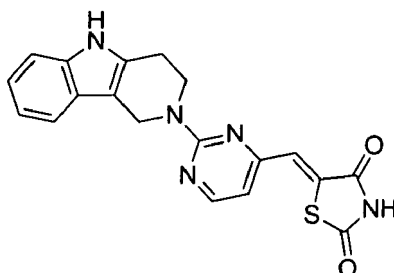
Ejemplo 89



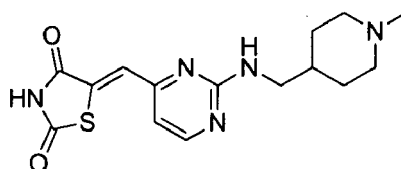
25 Se preparó (Z)-5-((2-(metil(piridin-4-il)amino)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y N-metilpiridin-4-amina (11,7 mg, 32,9 mg teóricos, 35,5%). CL-EM m/z 314,3 (M+1).

Ejemplo 90

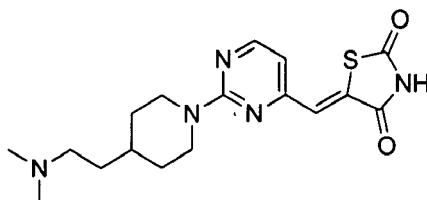
5 Se preparó (Z)-5-((2-(7-amino-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina (12,8 mg, 37,2 mg teóricos, 34,4%). CL-EM m/z 354,3 (M+1).

Ejemplo 91

10 Se preparó (Z)-5-((2-(3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y 2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol (4,2 mg, 39,7 mg teóricos, 10,6%). CL-EM m/z 378,4 (M+1).

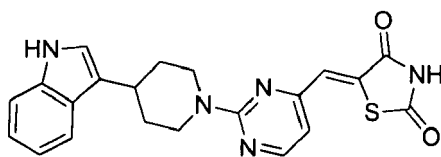
Ejemplo 92

15 Se preparó (Z)-5-((2-(((1-metilpiperidin-4-il)metil)amino)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y 1-(metilpiperidin-4-il)metanamina (7,4 mg, 29,2 mg teóricos, 25,3%). CL-EM m/z 334,1 (M+1).

Ejemplo 93

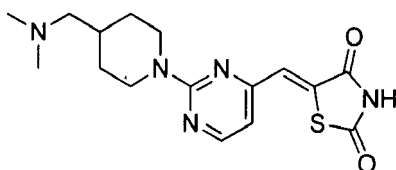
20 Se preparó (Z)-5-((2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y N,N-dimetil-2-(piperidin-4-il)etanamina (20,6 mg, 38,0 mg teóricos, 54,2%). CL-EM m/z 362,2 (M+1).

Ejemplo 94



Se preparó (Z)-5-((2-(4-(1H-indol-3-yl)piperidin-1-yl)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y 3-(piperidin-4-il)-1H-indol (7,2 mg, 42,6 mg teóricos, 16,8%). CL-EM m/z 406,1 (M+1).

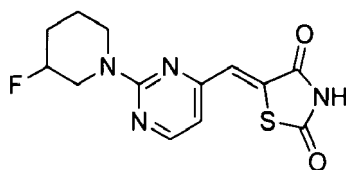
Ejemplo 95



5

Se preparó (Z)-5-((2-(4-(1H-indol-3-yl)piperidin-1-yl)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y N,N-dimetil-1-(piperidin-4-il)metanamina (23,1 mg, 36,5 mg teóricos, 63,2%). CL-EM m/z 348,1 (M+1).

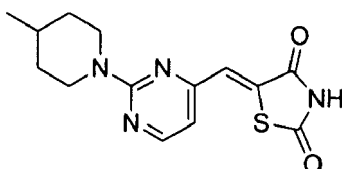
Ejemplo 96



10

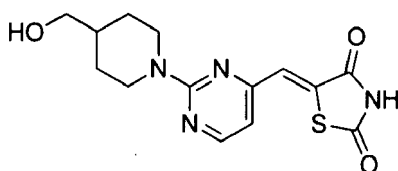
Se preparó (Z)-5-((2-(3-fluoropiperidin-1-yl)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y 3-fluoropiperidina (7,7 mg, 32,4 mg teóricos, 23,7%). CL-EM m/z 309,1 (M+1).

Ejemplo 97



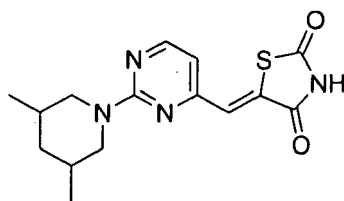
15 Se preparó (Z)-5-((2-(4-metilpiperidin-1-yl)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y 4-metilpiperidina (16,4 mg, 32 mg teóricos, 51,2%). CL-EM m/z 305,1 (M+1).

Ejemplo 98



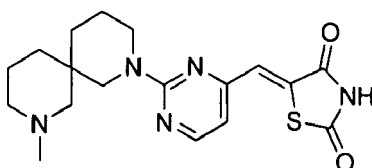
20 Se preparó (Z)-5-((2-(4-(hidroximetil)piperidin-1-yl)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y piperidin-4-ilmetanol (17,8 mg, 33,7 mg teóricos, 52,8%). CL-EM m/z 321,1 (M+1).

Ejemplo 99



Se preparó (Z)-5-((2-(3,5-dimetilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y 3,5-dimetilpiperidina (1,3 mg, 33,5 mg teóricos, 3,9%). CL-EM m/z 319,1 (M+1).

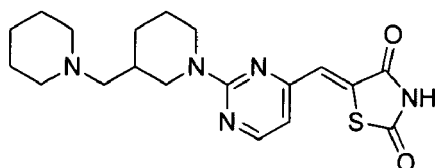
Ejemplo 100



5

Se preparó (Z)-5-((2-(8-metil-2,8-diazaespiro[5.5]undecan-2-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y 2-metil-2,8-diazaespiro[5.5]undecano (23,5 mg, 39,3 mg teóricos, 59,8%). CL-EM m/z 374,2 (M+1).

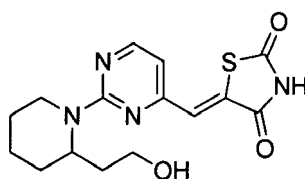
Ejemplo 101



10

Se preparó (Z)-5-((2-(3-(piperidin-1-ilmetil)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y 1-(piperidin-3-ilmetil)piperidina (21,8 mg, 40,7 mg teóricos, 53,5%). CL-EM m/z 388,5 (M+1).

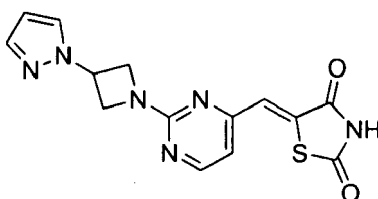
Ejemplo 102



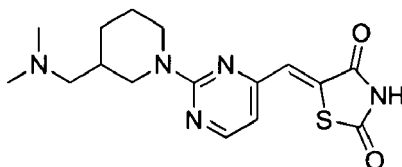
15

Se preparó (Z)-5-((2-(2-(2-hidroxietil)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y 2-(piperidin-2-il)etanol (10,1 mg, 35,2 mg teóricos, 28,7%). CL-EM m/z 335,1 (M+1).

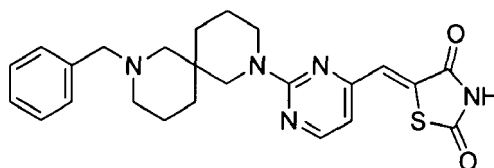
Ejemplo 103



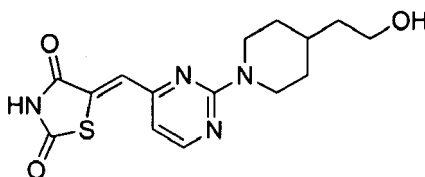
20 Se preparó (Z)-5-((2-(3-(1H-pirazol-1-il)azetidin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y 1-(azetidin-3-il)-1H-pirazol (24,3 mg, 34,5 mg teóricos, 70,4%). CL-EM m/z 329,1 (M+1).

Ejemplo 104

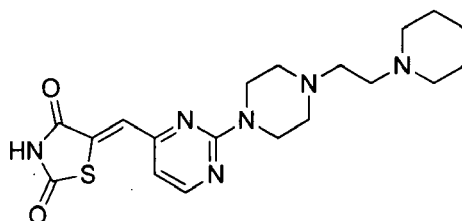
5 Se preparó (Z)-5-((2-(3-((dimetilamino)metil)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y N,N-dimetil-1-(piperidin-3-il)metanamina (23,4 mg, 36,5 mg teóricos, 64,1%). CL-EM m/z 348,4 (M+1).

Ejemplo 105

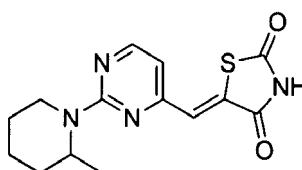
10 Se preparó (Z)-5-((2-(8-bencil-2,8-diazaespiro[5.5]undecan-2-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y 2-bencil-2,8-diazaespiro[5.5]undecano (15,3 mg, 47,3 mg teóricos, 32,4%). CL-EM m/z 450,5 (M+1).

Ejemplo 106

Se preparó (Z)-5-((2-(4-(2-hidroxi)etil)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y 2-(piperidin-4-il)etanol (18,1 mg, 47,2 mg teóricos, 38,4%). CL-EM m/z 335,1 (M+1).

Ejemplo 107

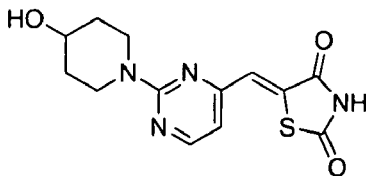
Se preparó (Z)-5-((2-(4-(2-(piperidin-1-il)etil)piperazin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y 1-(2-(piperidin-1-il)etil)piperazina (36,6 mg, 66,3 mg teóricos, 55,2%). CL-EM m/z 403,2 (M+1).

Ejemplo 108

Se preparó (Z)-5-((2-(2-metilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de

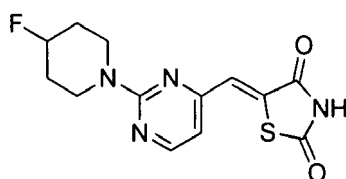
desplazamiento general y 2-metilpiperidina (2,5 mg, 32 mg teóricos, 7,8%). CL-EM m/z 305,1 (M+1).

Ejemplo 109



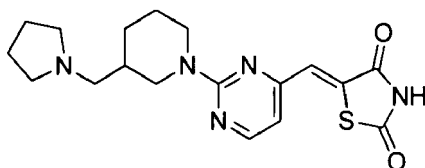
5 Se preparó (Z)-5-((2-(4-hidroxipiperidin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y piperidin-4-ol (19,9 mg, 33,7 mg teóricos, 52,8%). CL-EM m/z 321,1 (M+1).

Ejemplo 110



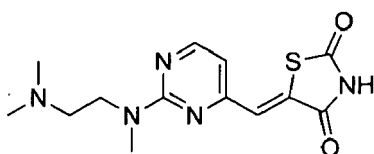
Se preparó (Z)-5-((2-(4-fluoropiperidin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y 4-fluoropiperidina (12 mg, 32,4 mg teóricos, 37%). CL-EM m/z 309,1 (M+1).

10 Ejemplo 111



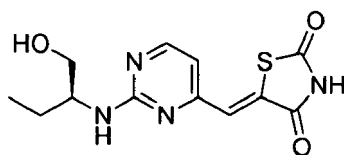
Se preparó (Z)-5-((2-(3-(pirrolidin-1-ilmetil)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y 3-(pirrolidin-1-ilmetil)piperidina (4,3 mg, 39,3 mg teóricos, 11%). CL-EM m/z 374,5 (M+1).

15 Ejemplo 112

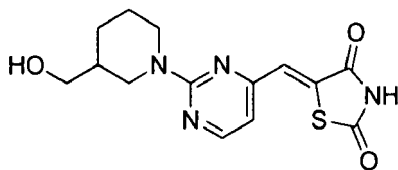


Se preparó (Z)-5-((2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y N1,N1,N2-trimetiletano-1,2-diamina (5,6 mg, 32,3 mg teóricos, 17,3%). CL-EM m/z 308,4 (M+1).

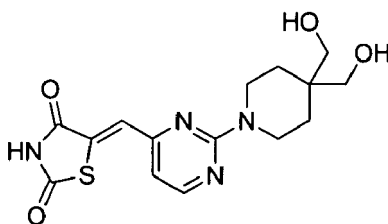
20 Ejemplo 113



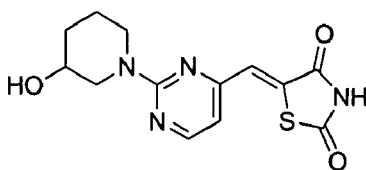
Se preparó (S,Z)-5-((2-((1-hidroxibutan-2-il)amino)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y amina (6,6 mg, 30,9 mg teóricos, 21,3%). CL-EM m/z 295,1 (M+1).

Ejemplo 114

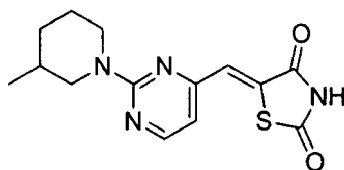
Se preparó (Z)-5-((2-(3-(hidroximetil)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y (S)-2-aminobutan-1-ol (13,5 mg, 33,7 mg teóricos, 40,1%). CL-EM m/z 321,1 (M+1).

5 **Ejemplo 115**

Se preparó (Z)-5-((2-(4,4-bis(hidroximetil)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y piperidin-4,4-diildimetanol (10 mg, 36,8 mg teóricos, 27,1%). CL-EM m/z 351,1 (M+1).

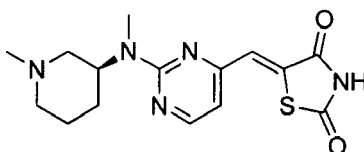
10 **Ejemplo 116**

Se preparó (Z)-5-((2-(3-hidroxipiperidin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y piperidin-3-ol (6,3 mg, 32,2 mg teóricos, 19,6%). CL-EM m/z 307,1 (M+1).

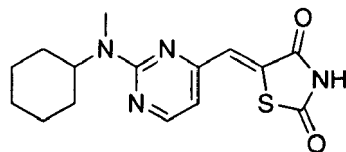
Ejemplo 117

15

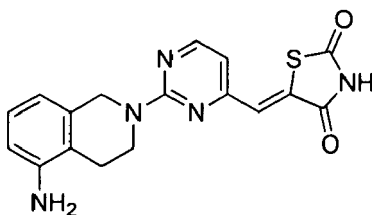
Se preparó (Z)-5-((2-(3-metilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y 3-metilpiperidina (10,3 mg, 32 mg teóricos, 32,2%). CL-EM m/z 305,1 (M+1).

Ejemplo 118

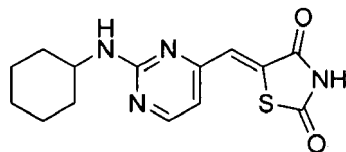
20 Se preparó (S,Z)-5-((2-(metil(1-metilpiperidin-3-il)amino)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y (S)-N,1-dimetilpiperidin-3-amina (11,2 mg, 58,4 mg teóricos, 19,2%). CL-EM m/z 334,1 (M+1).

Ejemplo 119

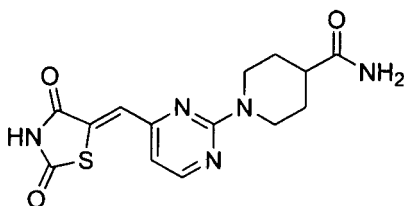
Se preparó (Z)-5-((2-(ciclohexil(metil)amino)pirimidin-4-il)metilen)tiiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y N-metilciclohexanamina (3,4 mg, 33,5 mg teóricos, 10,2%). CL-EM m/z 319,1 (M+1).

5 Ejemplo 120

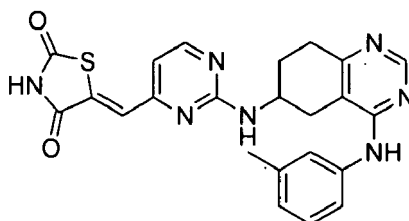
Se preparó (Z)-5-((2-(5-amino-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)pirimidin-4-il)metilen)tiiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina (8,2 mg, 37,2 mg teóricos, 22%). CL-EM m/z 354,1 (M+1).

10 Ejemplo 121

Se preparó (Z)-5-((2-(ciclohexilamino)pirimidin-4-il)metilen)tiiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y ciclohexanamina (3,6 mg, 32 mg teóricos, 11,2%). CL-EM m/z 305,1 (M+1).

Ejemplo 122

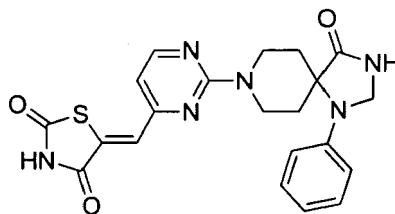
15 Se preparó (Z)-1-(4-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)pirimidin-2-il)piperidin-4-carboxamida usando el procedimiento de desplazamiento general y piperidin-4-carboxamida (16,7 mg, 35,1 mg teóricos, 47,6%). CL-EM m/z 334,1 (M+1).

Ejemplo 123

20 Se preparó (Z)-5-((2-((4-(m-tolilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazol)n-6-il)amino)pirimidin-4-il)metilen)tiiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y N4-(m-tolil)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4,6-diamina

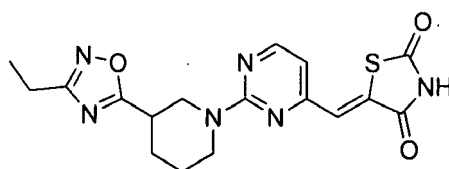
(5,2 mg, 48,3 mg teóricos, 10,8%). CL-EM m/z 460,5 (M+1).

Ejemplo 124



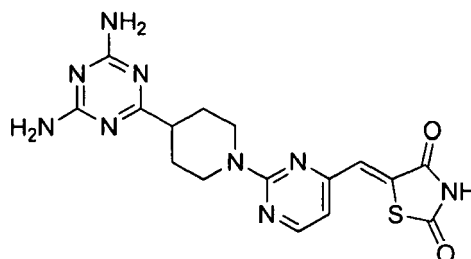
5 Se preparó (Z)-5-((2-(4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y 1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-4-ona (12,4 mg, 38,2 mg teóricos, 32,4%). CL-EM m/z 437,1 (M+1).

Ejemplo 125



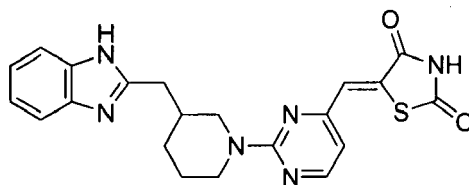
10 Se preparó (Z)-5-((2-(3-(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y 3-etil-5-(piperidin-3-il)-1,2,4-oxadiazol (11,9 mg, 33,9 mg teóricos, 35,1%). CL-EM m/z 387,1 (M+1).

Ejemplo 126



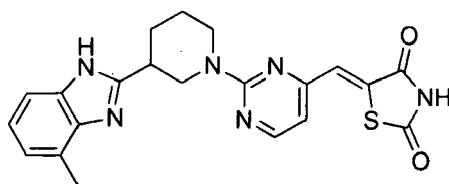
15 Se preparó (Z)-5-((2-(4-(4,6-diamino-1,3,5-triazin-2-il)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y 6-(piperidin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina (13,0 mg, 35,0 mg teóricos, 37,1%). CL-EM m/z 400,1 (M+1).

Ejemplo 127



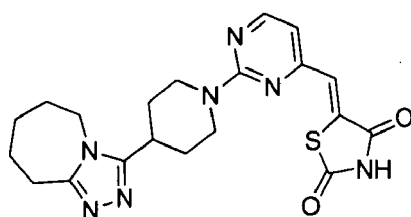
20 Se preparó (Z)-5-((2-(3-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y 2-(piperidin-3-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol (29,3 mg, 44,2 mg teóricos, 66,3%). CL-EM m/z 421,5 (M+1).

Ejemplo 128



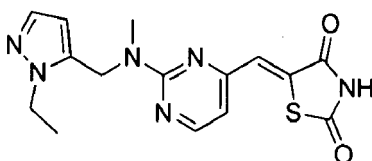
Se preparó (Z)-5-((2-(3-(4-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y 4-metil-2-(piperidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol (18,9 mg, 44,2 mg teóricos, 42,7%). CL-EM m/z 421,5 (M+1).

5 Ejemplo 129



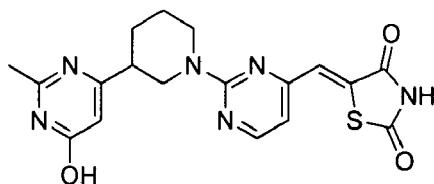
Se preparó (Z)-5-((2-(4-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepin-3-il)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y 3-(piperidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina (16,2 mg, 44,7 mg teóricos, 36,2%). CL-EM m/z 426,5 (M+1).

10 Ejemplo 130



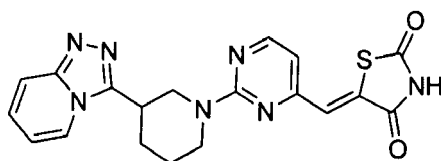
Se preparó (Z)-5-((2-(((1-etil-1H-pirazol-5-il)metil)(metil)amino)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y 1-(1-etil-1H-pirazol-5-il)-N-metilmetanamina (7,2 mg, 36,2 mg teóricos, 20%). CL-EM m/z 345,1 (M+1).

15 Ejemplo 131



Se preparó (Z)-5-((2-(3-(6-hidroxi-2-metilpirimidin-4-il)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y 2-metil-6-(piperidin-3-il)pirimidin-4-ol (16,8 mg, 41,9 mg teóricos, 40,1%). CL-EM m/z 399,1 (M+1).

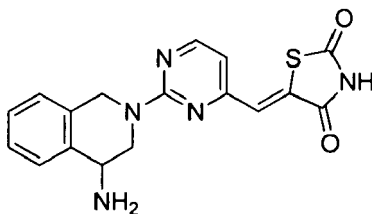
20 Ejemplo 132



Se preparó (Z)-5-((2-(3-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y 3-(piperidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (11 mg, 42,8 mg teóricos,

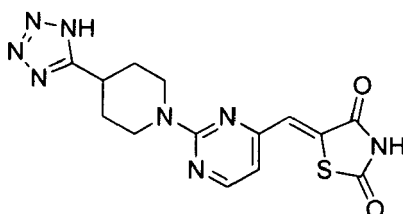
25,7%). CL-EM m/z 408,5 (M+1).

Ejemplo 133



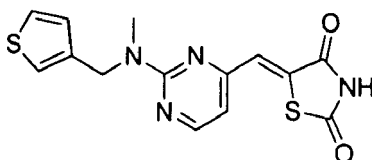
5 Se preparó (Z)-5-((2-(4-amino-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-amina (1,4 mg, 37,2 mg teóricos, 3,8%). CL-EM m/z 354,1 (M+).

Ejemplo 134



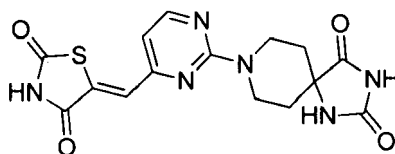
10 Se preparó (Z)-5-((2-(4-(1H-tetrazol-5-il)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y 4-(1H-tetrazol-5-il)piperidina (4 mg, 37,7 mg teóricos, 10,6%). CL-EM m/z 359,1 (M+1).

Ejemplo 135



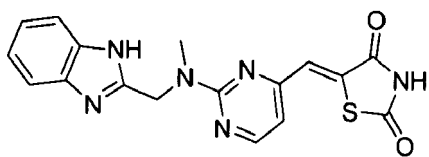
15 Se preparó (Z)-5-((2-(2-(metil(tiofen-3-ilmetil)amino)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y N-metil-1-(tiofen-3-il)metanamina (7,5 mg, 35 mg teóricos, 21,5%). CL-EM m/z 333,0 (M+1).

Ejemplo 136



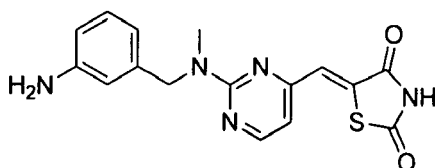
20 Se preparó (Z)-5-((2-(2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y 1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-2,4-diona (15,2 mg, 39,4 mg teóricos, 38,6%). CL-EM m/z 375,1 (M+1).

Ejemplo 137



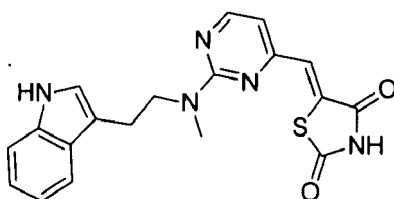
Se preparó (Z)-5-((2-(((1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)(metil)amino)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y 1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-N-metilmetanamina (6,6 mg, 38,5 mg teóricos, 17%). CL-EM m/z 367,1 (M+1).

5 Ejemplo 138



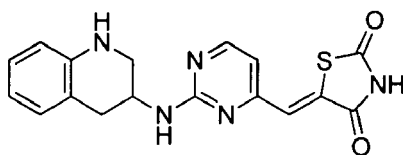
Se preparó (Z)-5-((2-((3-aminobencil)(metil)amino)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y 3-((metilamino)metil)anilina (19,7 mg, 35,9 mg teóricos, 54,9%). CL-EM m/z 342,1 (M+1).

10 Ejemplo 139



Se preparó (Z)-5-((2-((2-(1H-indol-3-il)etil)(metil)amino)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y 2-(1H-indol-3-il)-N-metiletanamina (8,3 mg, 39,9 mg teóricos, 20,8%). CL-EM m/z 380,4 (M+1).

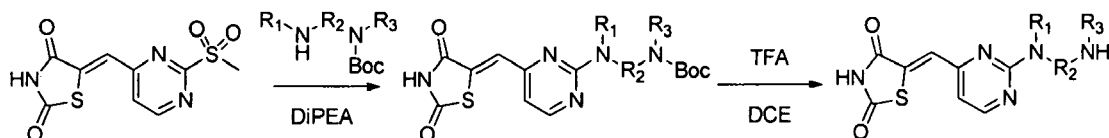
15 Ejemplo 140



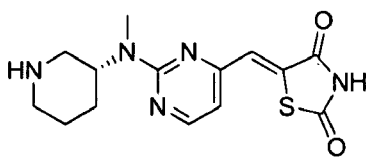
Se preparó (Z)-5-((2-((1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-il)amino)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-amina (5 mg, 37,2 mg teóricos, 13,5%). CL-EM m/z 354,1 (M+1).

20 Ejemplo 141

Desplazamiento/desprotección de mono-Boc-diaminas

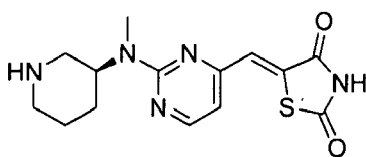


Ejemplo 142



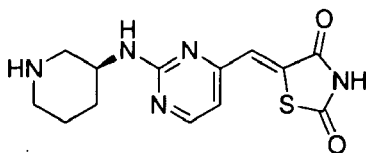
5 Se preparó (R,Z)-5-((2-(metil(piperidin-3-il)amino)pirimidin-4-il)metilen)thiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y (R)-3-(metilamino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo. Se trató entonces la amina protegida en bruto con 2 ml de DCE y 500 μ l de TFA y se agitó durante 24 h. Se eliminó el disolvente a presión reducida (Genevac HT-4) y se purificaron los residuos en bruto usando HPLC de fase inversa (recolección de fracciones desencadenada por EM) con un gradiente de acetonitrilo/agua o metanol/agua y ácido trifluoroacético como modificador. Entonces se concentraron las fracciones puras a presión reducida (Genevac HT-4) (3,1 mg, 55,9 mg teóricos, 5,5%). CL-EM m/z 320,1 (M+1).

Ejemplo 143



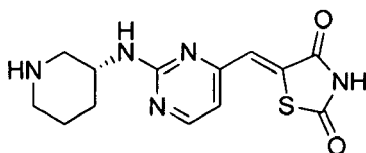
10 Se preparó (S,Z)-5-((2-(metil(piperidin-3-il)amino)pirimidin-4-il)metilen)thiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y (S)-3-(metilamino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo. Se trató entonces la amina protegida en bruto con 2 ml de DCE y 500 μ l de TFA y se agitó durante 24 h. Se eliminó el disolvente a presión reducida (Genevac HT-4) y se purificaron los residuos en bruto usando HPLC de fase inversa (recolección de fracciones desencadenada por EM) con un gradiente de acetonitrilo/agua o metanol/agua y ácido trifluoroacético como modificador. Entonces se concentraron las fracciones puras a presión reducida (Genevac HT-4) (3,2 mg, 55,9 mg teóricos, 5,7%). CL-EM m/z 320,1 (M+1).

Ejemplo 144

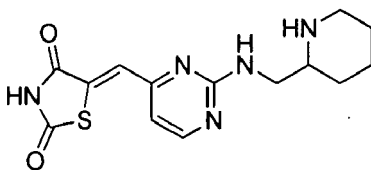


20 Se preparó (S,Z)-5-((2-(piperidin-3-ilamino)pirimidin-4-il)metilen)thiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo. Se trató entonces la amina protegida en bruto con 2 ml de DCE y 500 μ l de TFA y se agitó durante 24 h. Se eliminó el disolvente a presión reducida (Genevac HT-4) y se purificaron los residuos en bruto usando HPLC de fase inversa (recolección de fracciones desencadenada por EM) con un gradiente de acetonitrilo/agua o metanol/agua y ácido trifluoroacético como modificador. Entonces se concentraron las fracciones puras a presión reducida (Genevac HT-4) (6,9 mg, 32,1 mg teóricos, 21,5%). CL-EM m/z 306,1 (M+1).

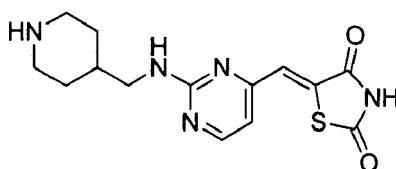
Ejemplo 145



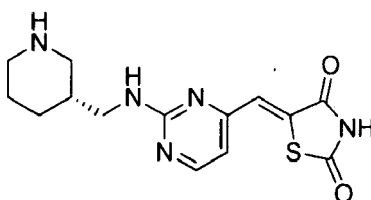
30 Se preparó (R,Z)-5-((2-(piperidin-3-ilamino)pirimidin-4-il)metilen)thiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y (S)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo. Se trató entonces la amina protegida en bruto con 2 ml de DCE y 500 μ l de TFA y se agitó durante 24 h. Se eliminó el disolvente a presión reducida (Genevac HT-4) y se purificaron los residuos en bruto usando HPLC de fase inversa (recolección de fracciones desencadenada por EM) con un gradiente de acetonitrilo/agua o metanol/agua y ácido trifluoroacético como modificador. Entonces se concentraron las fracciones puras a presión reducida (Genevac HT-4) (3,8 mg, 32,1 mg teóricos, 11,8%). CL-EM m/z 306,1 (M+1).

Ejemplo 146

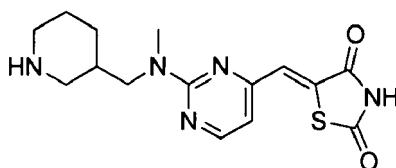
5 Se preparó (Z)-5-((2-((piperidin-2-ylmethyl)amino)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y 2-(aminometil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo. Se trató entonces la amina protegida en bruto con 2 ml de DCE y 500 μ l de TFA y se agitó durante 24 h. Se eliminó el disolvente a presión reducida (Genevac HT-4) y se purificaron los residuos en bruto usando HPLC de fase inversa (recolección de fracciones desencadenada por EM) con un gradiente de acetonitrilo/agua o metanol/agua y ácido trifluoroacético como modificador. Entonces se concentraron las fracciones puras a presión reducida (Genevac HT-4) (10,7 mg, 45,6 mg teóricos, 23,5%). CL-EM m/z 320,1 (M+1).

10 Ejemplo 147

15 Se preparó (Z)-5-((2-((piperidin-4-ylmethyl)amino)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y 4-(aminometil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo. Se trató entonces la amina protegida en bruto con 2 ml de DCE y 500 μ l de TFA y se agitó durante 24 h. Se eliminó el disolvente a presión reducida (Genevac HT-4) y se purificaron los residuos en bruto usando HPLC de fase inversa (recolección de fracciones desencadenada por EM) con un gradiente de acetonitrilo/agua o metanol/agua y ácido trifluoroacético como modificador. Entonces se concentraron las fracciones puras a presión reducida (Genevac HT-4) (5,3 mg, 33,5 mg teóricos, 15,8%). CL-EM m/z 320,1 (M+1).

Ejemplo 148

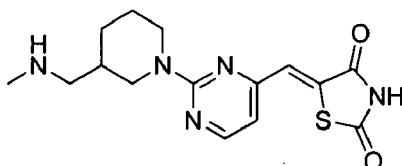
20 Se preparó (R,Z)-5-((2-((piperidin-3-ylmethyl)amino)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y (S)-3-(aminometil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo. Se trató entonces la amina protegida en bruto con 2 ml de DCE y 500 μ l de TFA y se agitó durante 24 h. Se eliminó el disolvente a presión reducida (Genevac HT-4) y se purificaron los residuos en bruto usando HPLC de fase inversa (recolección de fracciones desencadenada por EM) con un gradiente de acetonitrilo/agua o metanol/agua y ácido trifluoroacético como modificador. Entonces se concentraron las fracciones puras a presión reducida (Genevac HT-4) (7,3 mg, 33,5 mg teóricos, 21,8%). CL-EM m/z 320,1 (M+1).

Ejemplo 149

30 Se preparó (Z)-5-((2-(metil(piperidin-3-ylmethyl)amino)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y 3-((metilamino)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo. Se trató entonces la amina protegida en bruto con 2 ml de DCE y 500 μ l de TFA y se agitó durante 24 h. Se eliminó el disolvente a presión

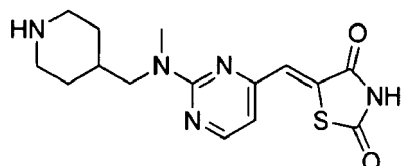
reducida (Genevac HT-4) y se purificaron los residuos en bruto usando HPLC de fase inversa (recolección de fracciones desencadenada por EM) con un gradiente de acetonitrilo/agua o metanol/agua y ácido trifluoroacético como modificador. Entonces se concentraron las fracciones puras a presión reducida (Genevac HT-4) (21,6 mg, 35 mg teóricos, 61,7%). CL-EM m/z 334,1 (M+1).

5 Ejemplo 150



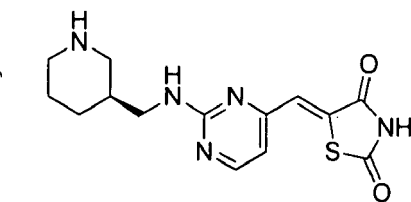
10 Se preparó (Z)-5-((2-(3-((metilamino)metil)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y metil(piperidin-3-ilmetil)carbamato de terc-butilo. Se trató entonces la amina protegida en bruto con 2 ml de DCE y 500 μ l de TFA y se agitó durante 24 h. Se eliminó el disolvente a presión reducida (Genevac HT-4) y se purificaron los residuos en bruto usando HPLC de fase inversa (recolección de fracciones desencadenada por EM) con un gradiente de acetonitrilo/agua o metanol/agua y ácido trifluoroacético como modificador. Entonces se concentraron las fracciones puras a presión reducida (Genevac HT-4) (17,9 mg, 35 mg teóricos, 51,1%). CL-EM m/z 334,1 (M+1).

Ejemplo 151



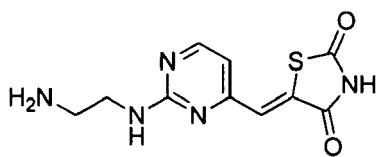
15
20 Se preparó (Z)-5-((2-(metil(piperidin-4-ilmetil)amino)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y 4-((metilamino)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo. Se trató entonces la amina protegida en bruto con 2 ml de DCE y 500 μ l de TFA y se agitó durante 24 h. Se eliminó el disolvente a presión reducida (Genevac HT-4) y se purificaron los residuos en bruto usando HPLC de fase inversa (recolección de fracciones desencadenada por EM) con un gradiente de acetonitrilo/agua o metanol/agua y ácido trifluoroacético como modificador. Entonces se concentraron las fracciones puras a presión reducida (Genevac HT-4) (6,5 mg, 35 mg teóricos, 18,6%). CL-EM m/z 334,1 (M+1).

Ejemplo 152



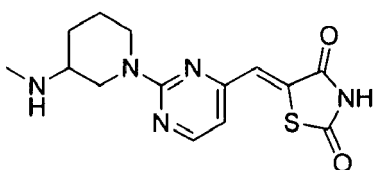
25 Se preparó (S,Z)-5-((2-((piperidin-3-ilmetil)amino)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y (R)-3-((metilamino)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo. Se trató entonces la amina protegida en bruto con 2 ml de DCE y 500 μ l de TFA y se agitó durante 24 h. Se eliminó el disolvente a presión reducida (Genevac HT-4) y se purificaron los residuos en bruto usando HPLC de fase inversa (recolección de fracciones desencadenada por EM) con un gradiente de acetonitrilo/agua o metanol/agua y ácido trifluoroacético como modificador. Entonces se concentraron las fracciones puras a presión reducida (Genevac HT-4) (11,2 mg, 33,5 mg teóricos, 33,4%). CL-EM m/z 320,1 (M+1).

Ejemplo 153



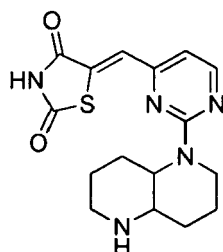
5 Se preparó (Z)-5-((2-((2-aminoetil)amino)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y (2-aminoetil)carbamato de terc-butilo. Se trató entonces la amina protegida en bruto con 2 ml de DCE y 500 μ l de TFA y se agitó durante 24 h. Se eliminó el disolvente a presión reducida (Genevac HT-4) y se purificaron los residuos en bruto usando HPLC de fase inversa (recolección de fracciones desencadenada por EM) con un gradiente de acetonitrilo/agua o metanol/agua y ácido trifluoroacético como modificador. Entonces se concentraron las fracciones puras a presión reducida (Genevac HT-4) (10,7 mg, 27,9 mg teóricos, 38,4%). CL-EM m/z 266,1 (M+1).

Ejemplo 154



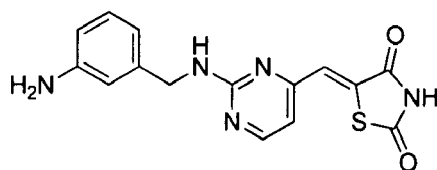
10 Se preparó (Z)-5-((2-(3-(metilamino)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y metil(piperidin-3-il)carbamato de terc-butilo. Se trató entonces la amina protegida en bruto con 2 ml de DCE y 500 μ l de TFA y se agitó durante 24 h. Se eliminó el disolvente a presión reducida (Genevac HT-4) y se purificaron los residuos en bruto usando HPLC de fase inversa (recolección de fracciones desencadenada por EM) con un gradiente de acetonitrilo/agua o metanol/agua y ácido trifluoroacético como modificador. Entonces se concentraron las fracciones puras a presión reducida (Genevac HT-4) (26,9 mg, 33,5 mg teóricos, 80%). CL-EM m/z 320,1 (M+1).

Ejemplo 155



20 Se preparó (Z)-5-((2-(octahidro-1,5-naftiridin-1(2H)-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y octahidro-1,5-naftiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo. Se trató entonces la amina protegida en bruto con 2 ml de DCE y 500 μ l de TFA y se agitó durante 24 h. Se eliminó el disolvente a presión reducida (Genevac HT-4) y se purificaron los residuos en bruto usando HPLC de fase inversa (recolección de fracciones desencadenada por EM) con un gradiente de acetonitrilo/agua o metanol/agua y ácido trifluoroacético como modificador. Entonces se concentraron las fracciones puras a presión reducida (Genevac HT-4) (7,2 mg, 36,3 mg teóricos, 19,8%). CL-EM m/z 346,1 (M+1).

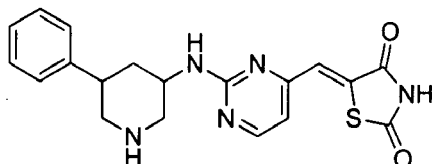
Ejemplo 156



30 Se preparó (Z)-5-((2-((3-aminobencil)amino)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y (3-(aminometil)fenil)carbamato de terc-butilo. Se trató entonces la amina protegida en bruto con 2 ml de DCE y 500 μ l de TFA y se agitó durante 24 h. Se eliminó el disolvente a presión reducida

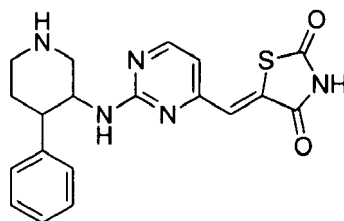
(Genevac HT-4) y se purificaron los residuos en bruto usando HPLC de fase inversa (recolección de fracciones desencadenada por EM) con un gradiente de acetonitrilo/agua o metanol/agua y ácido trifluoroacético como modificador. Entonces se concentraron las fracciones puras a presión reducida (Genevac HT-4) (6,5 mg, 28,7 mg teóricos, 22,7%). CL-EM m/z 328,1 (M+1).

5 Ejemplo 157



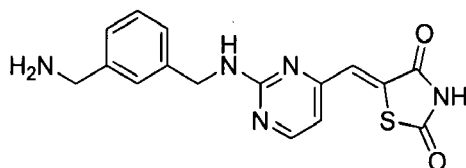
10 Se preparó (Z)-5-((2-((5-fenilpiperidin-3-il)amino)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y 3-amino-5-fenilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo. Se trató entonces la amina protegida en bruto con 2 ml de DCE y 500 μ l de TFA y se agitó durante 24 h. Se eliminó el disolvente a presión reducida (Genevac HT-4) y se purificaron los residuos en bruto usando HPLC de fase inversa (recolección de fracciones desencadenada por EM) con un gradiente de acetonitrilo/agua o metanol/agua y ácido trifluoroacético como modificador. Entonces se concentraron las fracciones puras a presión reducida (Genevac HT-4) (5,6 mg, 33,4 mg teóricos, 16,8%). CL-EM m/z 382,1 (M+1).

Ejemplo 158



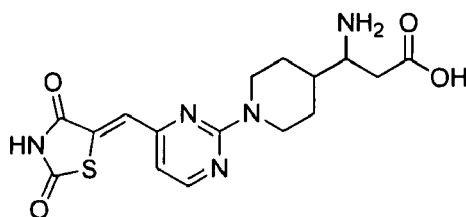
15 Se preparó (Z)-5-((2-((4-fenilpiperidin-3-il)amino)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y 3-amino-4-fenilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo. Se trató entonces la amina protegida en bruto con 2 ml de DCE y 500 μ l de TFA y se agitó durante 24 h. Se eliminó el disolvente a presión reducida (Genevac HT-4) y se purificaron los residuos en bruto usando HPLC de fase inversa (recolección de fracciones desencadenada por EM) con un gradiente de acetonitrilo/agua o metanol/agua y ácido trifluoroacético como modificador. Entonces se concentraron las fracciones puras a presión reducida (Genevac HT-4) (5,7 mg, 33,4 mg teóricos, 17,1%). CL-EM m/z 382,1 (M+1).

Ejemplo 159



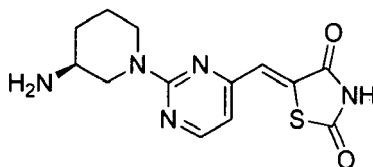
25 Se preparó (Z)-5-((2-((3-(aminometil)bencil)amino)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y 3-(aminometil)bencilcarbamato de terc-butilo. Se trató entonces la amina protegida en bruto con 2 ml de DCE y 500 μ l de TFA y se agitó durante 24 h. Se eliminó el disolvente a presión reducida (Genevac HT-4) y se purificaron los residuos en bruto usando HPLC de fase inversa (recolección de fracciones desencadenada por EM) con un gradiente de acetonitrilo/agua o metanol/agua y ácido trifluoroacético como modificador. Entonces se concentraron las fracciones puras a presión reducida (Genevac HT-4) (16,6 mg, 35,8 mg teóricos, 46,3%). CL-EM m/z 342,1 (M+1).

Ejemplo 160



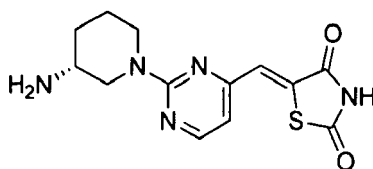
5 Se preparó (Z)-5-((2-(octahidro-1,5-naftiridin-1(2H)-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y ácido 3-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(piperidin-4-il)propanoico. Se trató entonces la amina protegida en bruto con 2 ml de DCE y 500 μ l de TFA y se agitó durante 24 h. Se eliminó el disolvente a presión reducida (Genevac HT-4) y se purificaron los residuos en bruto usando HPLC de fase inversa (recolección de fracciones desencadenada por EM) con un gradiente de acetonitrilo/agua o metanol/agua y ácido trifluoroacético como modificador. Entonces se concentraron las fracciones puras a presión reducida (Genevac HT-4) (24,6 mg, 11,8 mg teóricos, 208%). CL-EM m/z 378,4 (M+1).

Ejemplo 161



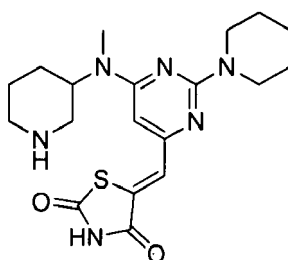
10 Se preparó (S,Z)-5-((2-(3-aminopiperidin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y (S)-piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo. Se trató entonces la amina protegida en bruto con 2 ml de DCE y 500 μ l de TFA y se agitó durante 24 h. Se eliminó el disolvente a presión reducida (Genevac HT-4) y se purificaron los residuos en bruto usando HPLC de fase inversa (recolección de fracciones desencadenada por EM) con un gradiente de acetonitrilo/agua o metanol/agua y ácido trifluoroacético como modificador. Entonces se concentraron las fracciones puras a presión reducida (Genevac HT-4) (46,8 mg, 30,2 mg teóricos, 155%). CL-EM m/z 306,1 (M+1).

Ejemplo 162



20 Se preparó (R,Z)-5-((2-(3-aminopiperidin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento de desplazamiento general y (R)-piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo. Se trató entonces la amina protegida en bruto con 2 ml de DCE y 500 μ l de TFA y se agitó durante 24 h. Se eliminó el disolvente a presión reducida (Genevac HT-4) y se purificaron los residuos en bruto usando HPLC de fase inversa (recolección de fracciones desencadenada por EM) con un gradiente de acetonitrilo/agua o metanol/agua y ácido trifluoroacético como modificador. Entonces se concentraron las fracciones puras a presión reducida (Genevac HT-4) (44,2 mg, 30,2 mg teóricos, 146%). CL-EM m/z 306,1 (M+1).

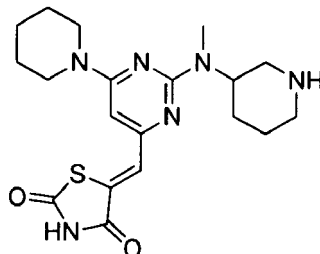
Ejemplo 163



Se preparó (Z)-5-((6-(metil(piperidin-3-il)amino)-2-(piperidin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el

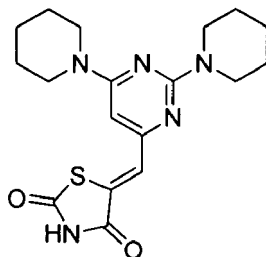
procedimiento general 2 para la preparación de análogos de amino (ejemplo 81) usando 3-(metilamino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo y piperidina (11,4 mg, 54,0 mg teóricos, 21,1%). CL-EM m/z 403,2 (M+1).

Ejemplo 164



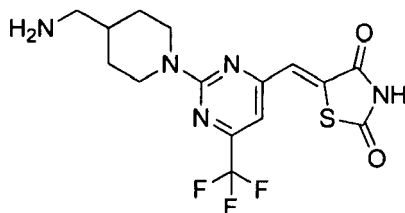
- 5 Se preparó (Z)-5-((2-(metil(piperidin-3-il)amino)-6-(piperidin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento general 2 para la preparación de análogos de amino (ejemplo 81) usando piperidina y 3-(metilamino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (10,5 mg, 26,3 mg teóricos, 41,9%). CL-EM m/z 403,2 (M+1).

Ejemplo 165

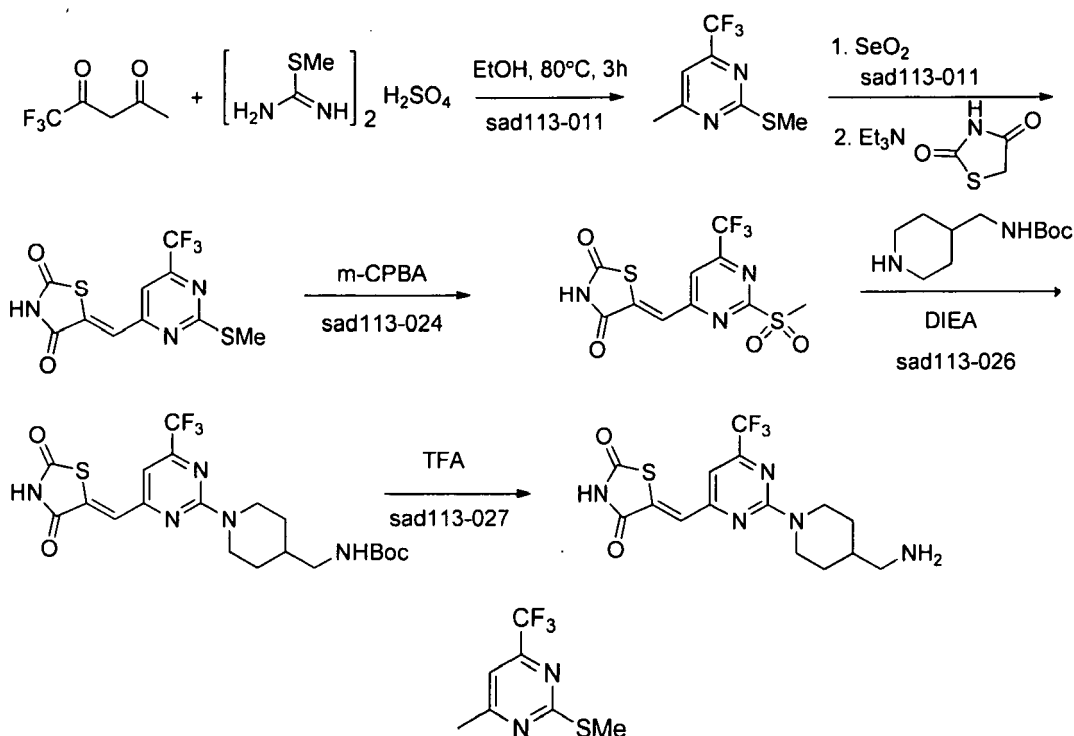


- 10 Se preparó (Z)-5-((2,6-di(piperidin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento general 2 para la preparación de análogos de amino (ejemplo 81) usando piperidina (14,0 mg, 233 mg teóricos, 6%). CL-EM m/z 374,2 (M+1).

Ejemplo 166

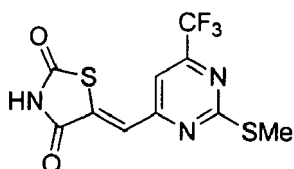


- 15 Se preparó (Z)-5-((2-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona tal como sigue.



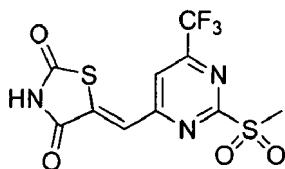
4-Metil-2-(metiltio)-6-(trifluorometil)pirimidina

- 5 Se cargó un vial de fondo redondo de 30 ml con 1,1,1-trifluoropentano-2,4-diona (2,00 g, 13,0 mmol, 1 equiv.), etanol (15 ml, 0,8 M), sal de ácido hemisulfúrico de tiometilisourea (1,807 g, 6,5 mmol, equiv.) y se agitó la mezcla de reacción a 80°C durante 3 h. Se concentró el disolvente a presión reducida y se repartió el residuo entre CH₂Cl₂ (25 ml) y NaHCO₃ saturado (25 ml). Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2 x 10 ml) y se secó la fase orgánica combinada sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida proporcionando la pirimidina deseada en bruto como un sólido ligeramente naranja. La purificación usando Biotage (SiO₂, cartucho de 25 g, hexanos/EtOAc de 95:5 a 75:25) proporcionó 1,66 g del producto deseado en bruto (2,70 g teóricos, 61,4%). CL-EM m/z 209 (M+1).



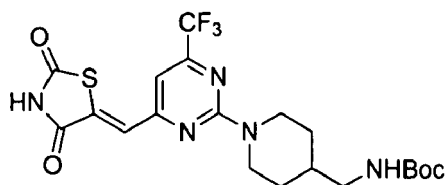
(Z)-5-((2-(Metiltio)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona

- 15 Se cargó un vial de fondo redondo de 30 ml con 4-metil-2-(metiltio)-6-(trifluorometil)pirimidina (0,500 g, 2,4 mmol, 1 equiv.), etanol (5 ml, 0,48 M), dióxido de selenio (0,293 mg, 2,6 mmol, 1,1 equiv.), y se agitó la mezcla de reacción a 90°C durante 40 h y luego a TA durante 14 d. Entonces se trató la mezcla de reacción en bruto con tiazolidin-2,4-diona (0,281 g, 2,4 mmol, 1 equiv.), trietilamina (1,0 ml, 7,20 mmol, 3 equiv.) y se agitó la mezcla de reacción durante 16 h a 80°C. Se concentró el disolvente a presión reducida y se repartió el residuo entre EtOAc (30 ml) y NaHCO₃ saturado (25 ml). Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2 x 10 ml) y se secó la fase orgánica combinada sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto en bruto usando Biotage (SiO₂, cartucho de 10 g, CH₂Cl₂/MeOH de 99:1 a 9:1) que proporcionó 270 mg de producto parcialmente purificado que volvió a purificarse usando Biotage (SiO₂, cartucho de 10 g, hexanos/EtOAc de 90:10 a 0:1 luego CH₂Cl₂/MeOH de 99:1 a 9:1) proporcionando 212 mg de sólido amarillo que todavía no era completamente puro pero se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional.



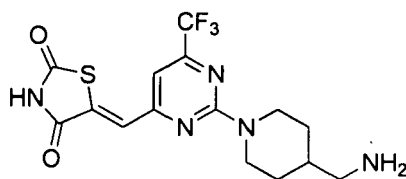
(Z)-5-((2-(Metilsulfonil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona

- 5 Se cargó un vial de fondo redondo de 8 ml con el sulfuro de pirimidina (212 mg, 0,66 mmol, 1 equiv.), CH₂Cl₂ (3 ml, 0,22 M), se añadió m-CPBA al 50% en peso (0,683 g, 1,98 mmol, 3 equiv.) durante un periodo de 1 min a TA. Tras 3,5 h, se añadieron 3 equivalentes adicionales de m-CPBA al 50% en peso (0,683 g, 1,98 mmol, 3 equiv.) y se agitó la mezcla de reacción a TA durante la noche. Se filtró el sólido blanco resultante y se lavó con CH₂Cl₂ y luego con Et₂O proporcionando 67 mg de un sólido blanquecino (233 mg teóricos, 28,7%), que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. CL-EM m/z 354 (M+1).



(Z)-((1-(4-((2,4-Dioxotiazolidin-5-iliden)metil)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)carbamato de terc-butilo

- 10 Se cargó un vial de fondo redondo de 8 ml con la 2-sulfonapirimidina (67 mg, 0,19 mmol, 1 equiv.), DMSO (1 ml, 0,19 M), (piperidin-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo (40,6 mg, 0,19 mmol, 1 equiv.), DIPEA (66 µl, 0,38 mmol, 2 equiv.), y se agitó la mezcla de reacción durante 1 h a TA y luego a 50°C durante 3 h. Se purificó directamente la reacción usando HPLC de fase inversa (2 inyecciones de 500 µl, método de 12 min, gradiente de metanol/agua con el 0,4% de TFA) dando el producto deseado (15,3 mg, 92,7 mg teóricos, 16,5%).

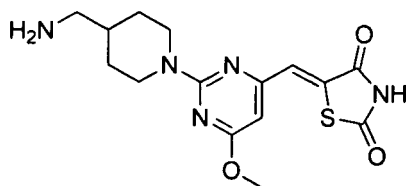


15

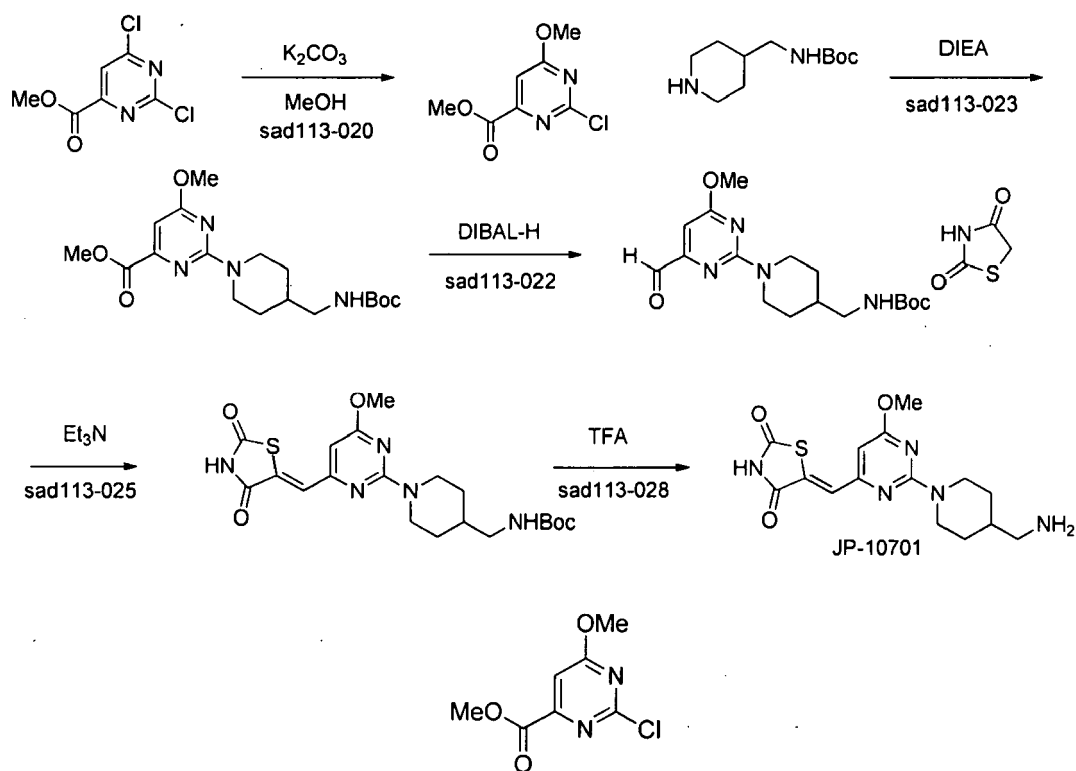
(Z)-5-((2-(4-(Aminometil)piperidin-1-il)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona

- 20 Se cargó un vial de fondo redondo de 8 ml con la CF₃-pirimidina (15,3 mg, 0,031 mmol, 1 equiv.), CH₂Cl₂ (1 ml, 0,03 M), TFA (0,5 ml, 6,5 mmol, 208 equiv.), y se agitó la mezcla de reacción durante 1 h a TA. Se concentró el disolvente a presión reducida y se secó el residuo a alto vacío. Se lavó el residuo con éter (2 x 2 ml) y se secó el sólido amarillo a alto vacío durante la noche dando (13,4 mg, 15,8 mg teóricos, 85%). CL-EM m/z 388,1 (M+1).

Ejemplo 167

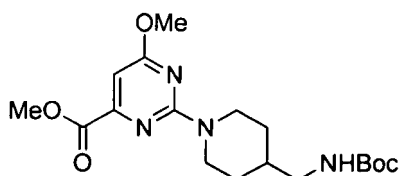


Se preparó (Z)-5-((2-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-6-metoxipirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona tal como sigue.



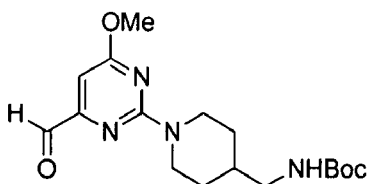
2-Cloro-6-metoxipirimidin-4-carboxilato de metilo

5 Se cargó un vial de fondo redondo de 30 ml con 2,6-dicloropirimidin-4-carboxilato de metilo (0,6 g, 2,9 mmol, 1 equiv.), metanol (6 ml, 0,97 M), K_2CO_3 (0,401 g, 2,9 mmol, 1 equiv.), y se agitó la mezcla de reacción a 65°C durante 1,5 h. Se concentró el disolvente a presión reducida y se repartió el residuo entre EtOAc (25 ml) y H_2O (25 ml) y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2 x 20 ml). Se secó la fase orgánica combinada sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida proporcionando la cloropirimidina en bruto (441 mg, 588 mg teóricos, 75%), que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.



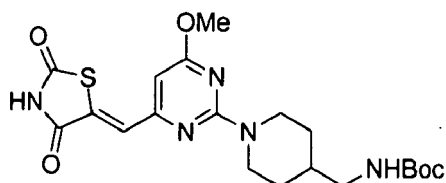
10 2-(4-(((terc-Butoxicarbonil)amino)metil)piperidin-1-il)-6-metoxipirimidin-4-carboxilato de metilo

15 Se cargó un vial de fondo redondo de 8 ml con la 2-cloropirimidina (150 mg, 0,74 mmol, 1,5 equiv.), metanol (1,5 ml, 0,49 M), (piperidin-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo (159 mg, 0,49 mmol, 1 equiv.), DIPEA (258 μl , 0,99 mmol, 2 equiv.), y se agitó la mezcla de reacción a 65°C durante 3 h. Se concentró el disolvente a presión reducida y se repartió el residuo entre EtOAc (25 ml) y NaHCO_3 saturado (10 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se secó a presión reducida proporcionando el producto en bruto. La purificación usando Biotage (SiO_2 , cartucho de 10 g, hexanos/EtOAc de 95:5 a 40:60) proporcionó el producto intermedio de pirimidina deseado como un sólido blanco (219 mg, 281 mg teóricos, 78%).



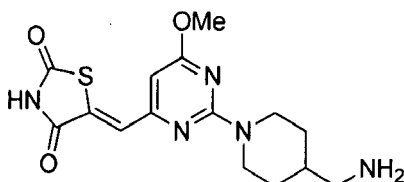
((1-(4-Formil-6-metoxipirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)carbamato de terc-butilo

Se cargó un matraz de fondo redondo de 2 bocas de 50 ml con el producto intermedio de éster metílico (150 mg, 0,39 mmol, 1 equiv.), CH₂Cl₂ (2 ml, 0,195 M), y luego se añadió DIBAL-H 1 M en CH₂Cl₂ (0,59 ml, 0,59 mmol, 1,5 equiv.) durante un periodo de 4 minutos a -78°C. Entonces se agitó la reacción durante 1,5 h a -78°C y durante 1,5 h entre -78°C y TA. La CL-EM mostró principalmente material de partida de modo que volvió a enfriarse la mezcla de reacción hasta -78°C y se añadió DIBAL-H (0,8 ml, 0,8 mmol, 2 equiv.). La CL-EM mostró principalmente material de partida. Se almacenó la mezcla de reacción a -20°C durante 3 d. Se enfrió la mezcla de reacción hasta -78°C y se trató con DIBAL-H 1 M en hexanos (0,59 ml, 0,59 mmol, 1 equiv.) durante un periodo de 5 min, lo que produjo un precipitado blanco. Tras 2,5 h, se añadió otro equivalente de DIBAL-H (1 M en hexanos, 0,59 ml) durante un periodo de 15 min a -78°C. Se extinguió la reacción a -78°C tras 35 min con metanol (1 ml). Se concentró el disolvente a presión reducida y se repartió el residuo entre CH₂Cl₂ (20 ml) y NaHCO₃ saturado (20 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró el disolvente a presión reducida proporcionando el producto en bruto, que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.



(Z)-((1-(4-((2,4-Dioxotiazolidin-5-iliden)metil)-6-metoxipirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)carbamato de terc-butilo

Se cargó un vial de fondo redondo de 8 ml con el aldehído en bruto (0,2 mmol, estimado), etanol (2 ml), tiazolidin-2,4-diona (23 mg, 0,2 mmol, 1 equiv.), trietilamina (56 µl, 0,4 mmol, 2 equiv.), se purgó con Ar, y se agitó la mezcla de reacción a 80°C durante 24 h. Se purificó la mezcla en bruto usando Biotage (SiO₂, cartucho de 10 g, CH₂Cl₂/MeOH de 99:1 a 94:6) proporcionando 113 mg del producto parcialmente purificado. Volvió a purificarse la muestra usando HPLC de fase inversa (metanol/agua al 10-90%, el 0,4% de TFA, 3 inyecciones iguales) dando el producto puro como una sal de TFA (47,3 mg, 225 mg teóricos, 21%). CL-EM m/z 450 (M+1).

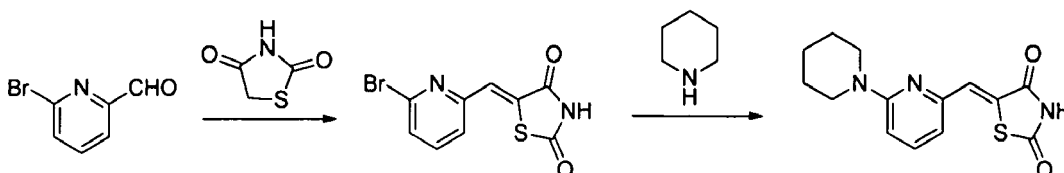


(Z)-5-((2-(4-(Aminometil)piperidin-1-il)-6-metoxipirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona

Se cargó un vial de fondo redondo de 8 ml con la amina protegida con boc MeO-pirimidina (47,3 mg, 105 µmol, 1 equiv.), CH₂Cl₂ (1,3 ml, 0,08 M), TFA (0,5 ml, 6,5 mmol, 62 equiv.), y se agitó la mezcla de reacción durante 1 h a TA. Se concentraron los disolventes a presión reducida y se redisolvió el residuo en DMSO (0,9 ml) y se purificó mediante HPLC de fase inversa (metanol/agua con el 0,4% TFA, método del 10-90%, 2 inyecciones de 500 µl) proporcionando el compuesto como la sal de TFA (43,9 mg, 48,8 mg teóricos, 90%). CL-EM m/z 350,1 (M+1).

Ejemplo 168

Análogos de piridina sintéticos



Se preparó (Z)-5-((6-(piperidin-1-il)piridin-2-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona tal como sigue.

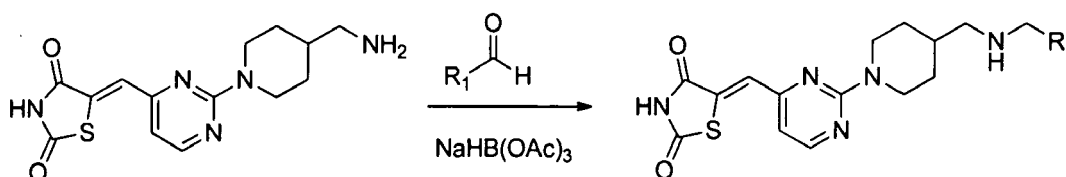
Se cargó un vial de fondo redondo de 30 ml con tiazolidin-2,4-diona (300 mg, 2,56 mmol, 1 equiv.), tolueno (5 ml, 0,5 M), 6-bromopicolinaldehído (477 mg, 2,56 mmol, 1 equiv.), ácido acético glacial (22 µl, 0,256 mmol, 0,1 equiv.), piperidina (25 µl, 0,256 mmol, 0,1 equiv.), se purgó con Ar y se calentó con agitación a 125°C. Tras calentar durante 16 h, se separó con pipeta la disolución de reacción amarilla del precipitado sólido. Se lavó el precipitado con acetona (3 x 5 ml) y se secó a alto vacío dando el producto deseado como un sólido (439 mg, 731 mg teóricos,

60%), que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

- 5 Se cargó un vial de fondo redondo de 2 dracmas con (Z)-5-((6-bromopiridin-2-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona (60 mg, 0,210 mmol, 1 equiv.), DMSO (1 ml, 0,08 M), diisopropiltilamina (34 μ l, 0,2 mmol, 1 equiv.) y piperidina (21 μ l, 0,21 mmol, 1 equiv.), y se calentó la reacción con agitación a 110°C durante 24 h. Se eliminó el disolvente a presión reducida (Genevac HT-4) y se purificó el residuo en bruto usando HPLC de fase inversa (recolección de fracciones desencadenada por EM) con un gradiente de acetonitrilo/agua y ácido trifluoroacético como modificador. Entonces se concentraron las fracciones puras a presión reducida (Genevac HT-4) proporcionando (Z)-5-((6-(piperidin-1-il)piridin-2-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona (7,9 mg, 60,9 mg teóricos, 12,9%). CL-EM m/z 290,1 (M+1).

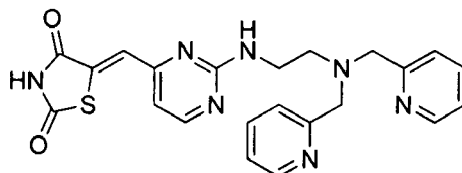
Ejemplo 169

- 10 Análogos de aminación reductora sintetizados



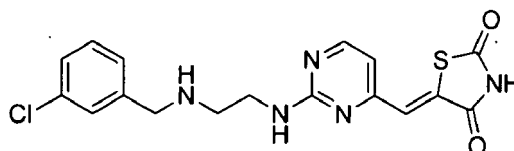
- 15 Procedimiento general de aminación reductora: Se cargó un vial de fondo redondo de 2-dracmas con la amina en bruto/sal de TFA preparada usando el procedimiento de desplazamiento general seguido por el procedimiento de desprotección de TFA general (0,115 mmol), DCE (2 ml), DIPEA (6 eq. 0,690 mmol), DMF (1 ml), el aldehído (1 equiv., 0,115 mmol), y se agitó la mezcla de reacción durante 1 h a TA. Entonces se trató la mezcla de reacción con NaBH(OAc)₃ (2,5 equiv., 0,230 mmol) y se agitó la reacción 16 h a TA. Entonces se diluyó la mezcla de reacción con DCE (2 ml) y NaHCO₃ (2 ml). Se sometió a retroextracción la fase acuosa con DCE (2 x 2 ml) y se concentró la fase orgánica combinada a presión reducida (Genevac HT-4) y se purificó el residuo en bruto usando HPLC de fase inversa (recolección de fracciones desencadenada por EM) con un gradiente de acetonitrilo/agua por metanol/agua y ácido trifluoroacético como modificador. Entonces se concentraron las fracciones puras a presión reducida (Genevac HT-4) dando los productos puros como la sal de TFA.
- 20

Ejemplo 170



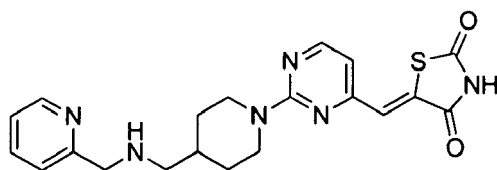
- 25 Se preparó (Z)-5-((2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento general de aminación reductora (ejemplo 169) y picolinaldehído (16,1 mg, 47 mg teóricos, 34,3%). CL-EM m/z 448,5 (M+1).

Ejemplo 171



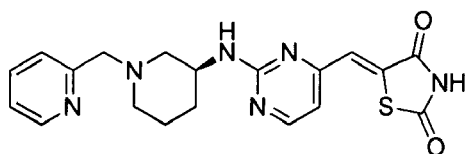
- 30 Se preparó (Z)-5-((2-((2-((3-clorobencil)amino)etil)amino)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento general de aminación reductora (ejemplo 169) y 3-clorobenzaldehído (5,6 mg, 40,9 mg teóricos, 13,7%). CL-EM m/z 390,8 (M+1).

Ejemplo 172



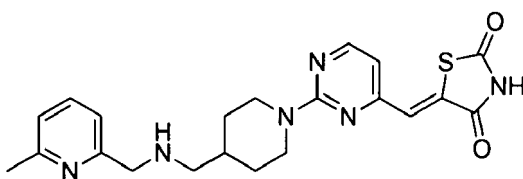
Se preparó (Z)-5-((2-(4-(((piridin-2-ilmetil)amino)metil)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)thiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento general de aminación reductora (ejemplo 169) y picolinaldehído (8,5 mg, 71,8 mg teóricos, 11,8%). CL-EM m/z 411,5 (M+1).

5 **Ejemplo 173**



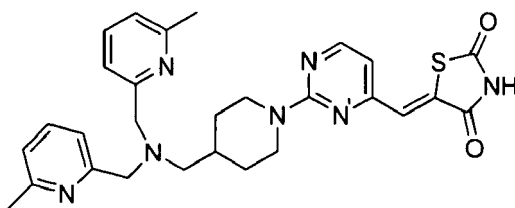
Se preparó (S,Z)-5-((2-((1-(piridin-2-ilmetil)piperidin-3-il)amino)pirimidin-4-il)metilen)thiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento general de aminación reductora (ejemplo 169) y picolinaldehído (2,6 mg, 34,7 mg teóricos, 7,1%). CL-EM m/z 397,1 (M+1).

10 **Ejemplo 174**



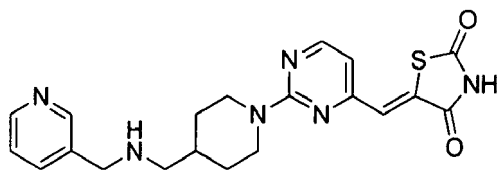
Se preparó (Z)-5-((2-(4-(((6-metilpiridin-2-il)metil)amino)metil)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)thiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento general de aminación reductora (ejemplo 169) y 6-metilpicolinaldehído (10,4 mg, 74,3 mg teóricos, 14%). CL-EM m/z 425,5 (M+1).

15 **Ejemplo 175**

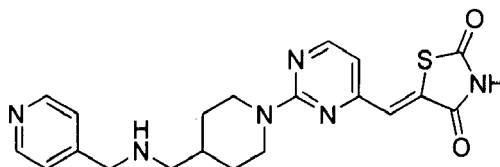


Se preparó (Z)-5-((2-(4-((bis((6-metilpiridin-2-il)metil)amino)metil)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)thiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento general de aminación reductora (ejemplo 169) y 6-metilpicolinaldehído (2,5 mg, 92,6 mg teóricos, 2,7%). CL-EM m/z 530,6 (M+1).

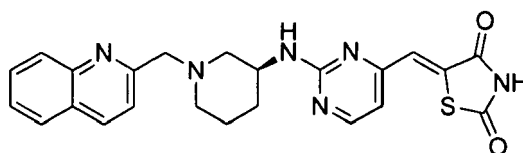
20 **Ejemplo 176**



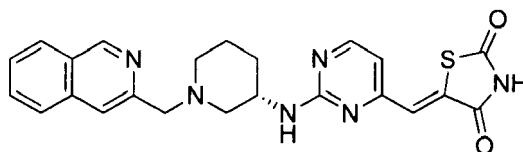
Se preparó (Z)-5-((2-(4-(((piridin-3-il)metil)amino)metil)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)thiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento general de aminación reductora (ejemplo 169) y nicotinaldehído (5,3 mg, 71,8 mg teóricos, 7,4%). CL-EM m/z 411,5 (M+1).

Ejemplo 177

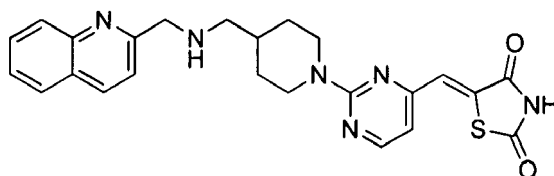
5 Se preparó (Z)-5-((2-(4-((piridin-4-ilmetil)amino)metil)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidina2,4-diona usando el procedimiento general de aminación reductora (ejemplo 169) e isonicotinaldehído (4,1 mg, 71,8 mg teóricos, 5,7%). CL-EM m/z 411,5 (M+1).

Ejemplo 178

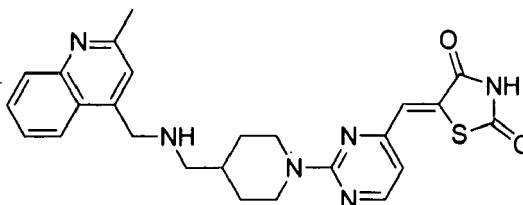
10 Se preparó (S,Z)-5-((2-((1-(quinolin-2-ilmetil)piperidin-3-il)amino)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento general de aminación reductora (ejemplo 169) y quinolin-2-carbaldehído (2,2 mg, 78 mg teóricos, 2,8%). CL-EM m/z 447,5 (M+1).

Ejemplo 179

15 Se preparó (S,Z)-5-((2-((1-(isoquinolin-3-ilmetil)piperidin-3-il)amino)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento general de aminación reductora (ejemplo 169) e isoquinolin-3-carbaldehído (1,5 mg, 78 mg teóricos, 1,9%). CL-EM m/z 447,5 (M+1).

Ejemplo 180

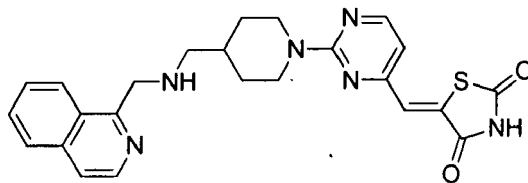
20 Se preparó (Z)-5-((2-(4-((quinolin-2-ilmetil)amino)metil)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento general de aminación reductora (ejemplo 169) y quinolin-2-carbaldehído (3,8 mg, 81 mg teóricos, 4,7%). CL-EM m/z 461,5 (M+1).

Ejemplo 181

Se preparó (Z)-5-((2-(4-(((2-metilquinolin-4-il)metil)amino)metil)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento general de aminación reductora (ejemplo 169) y 2-metilquinolin-4-carbaldehído (35,1 mg,

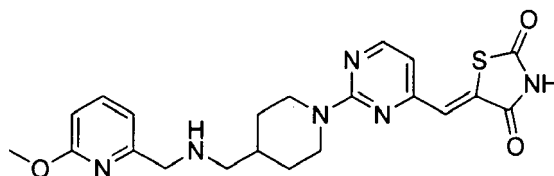
56,5 mg teóricos, 62,2%). CL-EM m/z 475,5 (M+1).

Ejemplo 182



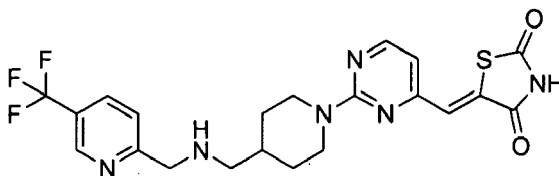
5 Se preparó (Z)-5-((2-(4-(((isoquinolin-1-ilmetil)amino)metil)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)thiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento general de aminación reductora (ejemplo 169) e isoquinolin-1-carbaldehído (35,1 mg, 43,8 mg teóricos, 80%). CL-EM m/z 461,5 (M+1).

Ejemplo 183



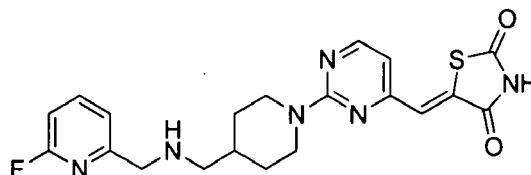
10 Se preparó (Z)-5-((2-(4-(((6-metoxipiridin-2-il)metil)amino)metil)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)thiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento general de aminación reductora (ejemplo 169) y 6-metoxipicolinaldehído (37,5 mg, 52,4 mg teóricos, 71,5%). CL-EM m/z 441,5 (M+1).

Ejemplo 184



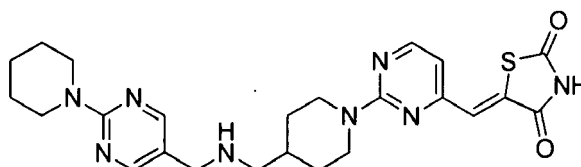
15 Se preparó (Z)-5-((2-(4-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)amino)metil)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)thiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento general de aminación reductora (ejemplo 169) y 5-(trifluorometil)picolinaldehído (23 mg, 56,9 mg teóricos, 40,4%). CL-EM m/z 479,5 (M+1).

Ejemplo 185



20 Se preparó (Z)-5-((2-(4-(((6-fluoropiridin-2-il)metil)amino)metil)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)thiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento general de aminación reductora (ejemplo 169) y 6-fluoropicolinaldehído (29,3 mg, 51 mg teóricos, 57,5%). CL-EMm/z 429,5 (M+1).

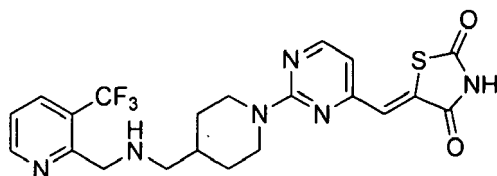
Ejemplo 186



Se preparó (Z)-5-((2-(4-(((2-(piperidin-1-il)pirimidin-5-il)metil)amino)metil)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento general de aminación reductora (ejemplo 169) y 2-(piperidin-1-il)pirimidin-5-carbaldehído (40,1 mg, 47 mg teóricos, 80%). CL-EM m/z 495,5 (M+1).

Ejemplo 187

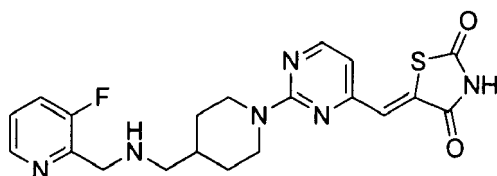
5



Se preparó (Z)-5-((2-(4-(((3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)amino)metil)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento general de aminación reductora (ejemplo 169) y 3-(trifluorometil)picolinaldehído (44 mg, 45,5 mg teóricos, 97%). CL-EM m/z 479,5 (M+1).

Ejemplo 188

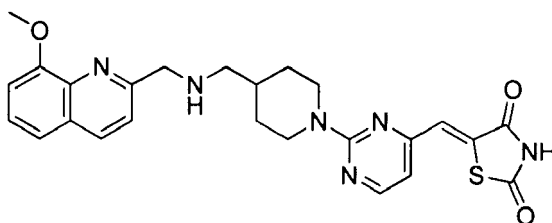
10



Se preparó (Z)-5-((2-(4-(((3-fluoropiridin-2-il)metil)amino)metil)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento general de aminación reductora (ejemplo 169) y 3-fluoropicolinaldehído (42,5 mg, 40,7 mg teóricos, 104%). CL-EM m/z 429,5 (M+1).

Ejemplo 189

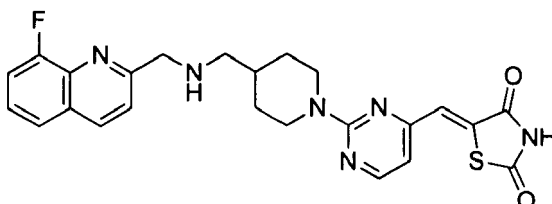
15



Se preparó (Z)-5-((2-(4-(((8-metoxiquinolin-2-il)metil)amino)metil)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento general de aminación reductora (ejemplo 169) y 8-metoxiquinolin-2-carbaldehído (35,5 mg, 46,6 mg teóricos, 76%). CL-EM m/z 491,5 (M+1).

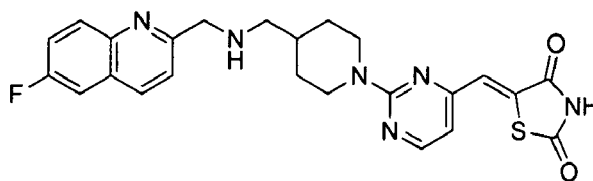
Ejemplo 190

20



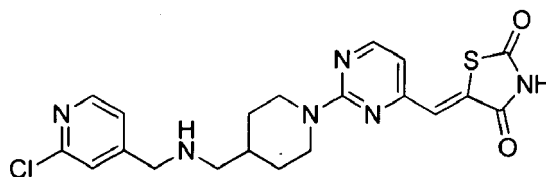
Se preparó (Z)-5-((2-(4-(((8-fluoroquinolin-2-il)metil)amino)metil)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento general de aminación reductora (ejemplo 169) y 8-fluoroquinolin-2-carbaldehído (28,5 mg, 45,5 mg teóricos, 62,7%). CL-EM m/z 479,5 (M+1).

Ejemplo 191



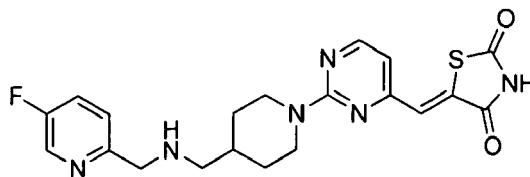
Se preparó (Z)-5-((2-(4-(((6-fluoroquinolin-2-yl)methyl)amino)methyl)piperidin-1-yl)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento general de aminación reductora (ejemplo 169) y 6-fluoroquinolin-2-carbaldehído (32,7 mg, 45,5 mg teóricos, 71,9%). CL-EM m/z 479,5 (M+1).

5 Ejemplo 192



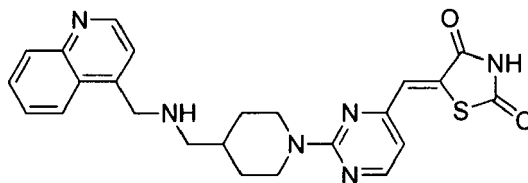
Se preparó (Z)-5-((2-(4-((piridin-2-ilamino)methyl))piperidin-1-yl)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento general de aminación reductora (ejemplo 169) y 2-cloroisonicotinaldehído (19,6 mg, 42,3 mg teóricos, 46,4%). CL-EM m/z 445,5 (M+1).

10 Ejemplo 193



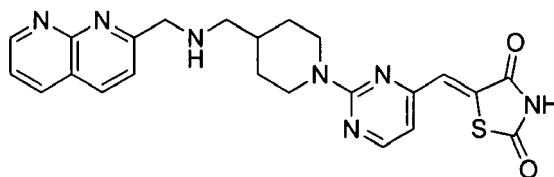
Se preparó (Z)-5-((2-(4-(((5-fluoropiridin-2-yl)methyl)amino)methyl)piperidin-1-yl)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento general de aminación reductora (ejemplo 169) y 5-fluoropicolinaldehído (7,9 mg, 40,7 mg teóricos, 19,4%). CL-EM m/z 429,5 (M+1).

15 Ejemplo 194



Se preparó (Z)-5-((2-(4-(((quinolin-4-il)metil)amino)methyl)piperidin-1-yl)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento general de aminación reductora (ejemplo 169) y quinolin-4-carbaldehído (24,6 mg, 43,8 mg teóricos, 56,2%). CL-EM m/z 461,5 (M+1).

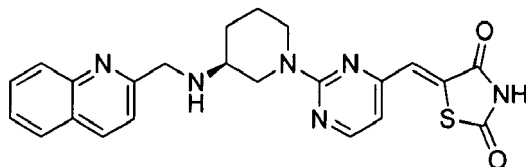
20 Ejemplo 195



Se preparó (Z)-5-((2-(4-(((1,8-naftiridin-2-il)metil)amino)methyl)piperidin-1-yl)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento general de aminación reductora (ejemplo 169) y 1,8-naftiridin-2-carbaldehído (6,9 mg,

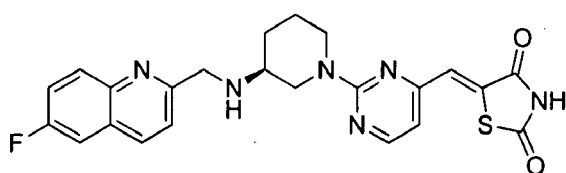
43,8 mg teóricos, 15,7%). CL-EMm/z 462,5 (M+1).

Ejemplo 196



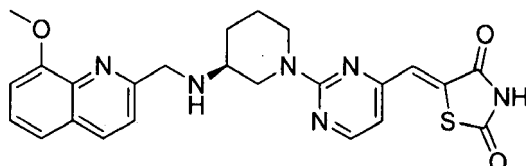
5 Se preparó (S,Z)-5-((2-(3-((quinolin-2-ylmethyl)amino)piperidin-1-yl)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento general de aminación reductora (ejemplo 169) y quinolin-2-carbaldehído (30,9 mg, 54,9 mg teóricos, 56,3%). CL-EMm/z 447,2 (M+1).

Ejemplo 197



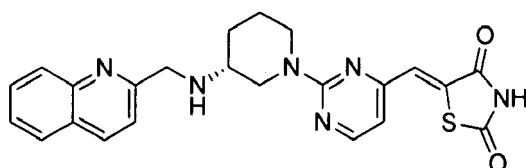
10 Se preparó (S,Z)-5-((2-(3-(((6-fluoroquinolin-2-il)metil)amino)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento general de aminación reductora (ejemplo 169) y 6-fluoroquinolin-2-carbaldehído (26,7 mg, 57,1 mg teóricos, 46,7%). CL-EM m/z 465,5 (M+1).

Ejemplo 198



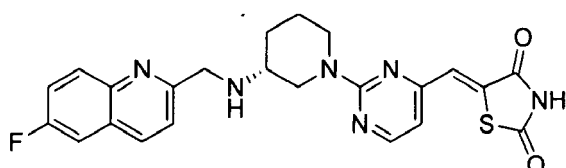
15 Se preparó (S,Z)-5-((2-(3-(((8-metoxiquinolin-2-il)metil)amino)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento general de aminación reductora (ejemplo 169) y 8-metoxiquinolin-2-carbaldehído (16,4 mg, 58,6 mg teóricos, 28%). CL-EM m/z 477,5 (M+1).

Ejemplo 199



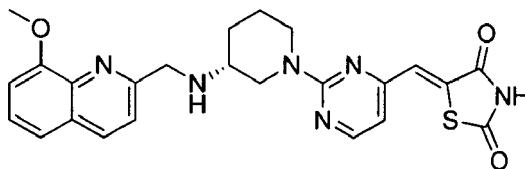
20 Se preparó (R,Z)-5-((2-(3-((quinolin-2-ylmethyl)amino)piperidin-1-yl)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento general de aminación reductora (ejemplo 169) y quinolin-2-carbaldehído (24,9 mg, 54,9 mg teóricos, 45,3%). CL-EM m/z 447,5 (M+1).

Ejemplo 200



Se preparó (R,Z)-5-((2-(3-(((6-fluoroquinolin-2-il)metil)amino)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)thiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento general de aminación reductora (ejemplo 169) y 6-fluoroquinolin-2-carbaldehído (24,1 mg, 57,1 mg teóricos, 42,2%). CL-EM m/z 465,5 (M+1).

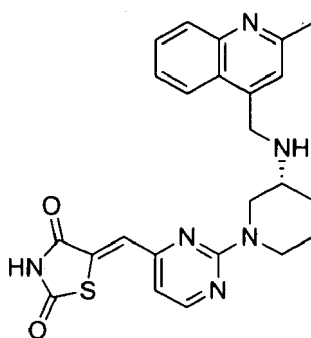
Ejemplo 201



5

Se preparó (R,Z)-5-((2-(3-(((8-metoxiquinolin-2-il)metil)amino)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)thiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento general de aminación reductora (ejemplo 169) y 8-metoxiquinolin-2-carbaldehído (15,5 mg, 58,6 mg teóricos, 26,4%). CL-EM m/z 477,5 (M+1).

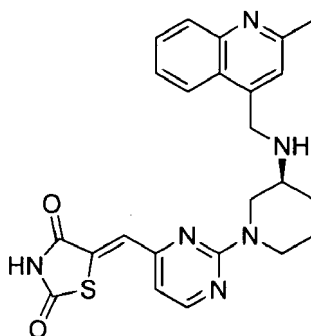
Ejemplo 202



10

Se preparó (R,Z)-5-((2-(3-(((2-metilquinolin-4-il)metil)amino)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)thiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento general de aminación reductora (ejemplo 169) y 2-metilquinolin-4-carbaldehído (25 mg, 56,6 mg teóricos, 44,1%). CL-EM m/z 461,5 (M+1).

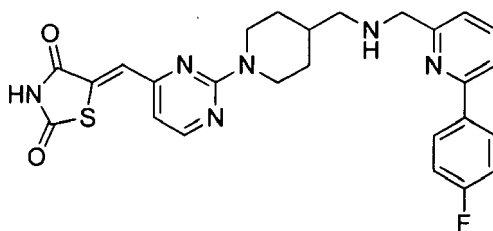
Ejemplo 203



15

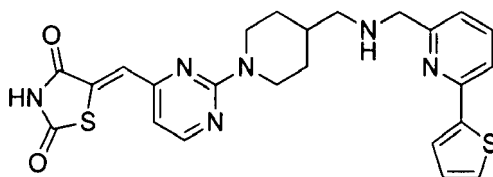
Se preparó (S,Z)-5-((2-(3-(((2-metilquinolin-4-il)metil)amino)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)thiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento general de aminación reductora (ejemplo 169) y 2-metilquinolin-4-carbaldehído (30 mg, 56,6 mg teóricos, 53%). CL-EM m/z 461,5 (M+1).

Ejemplo 204



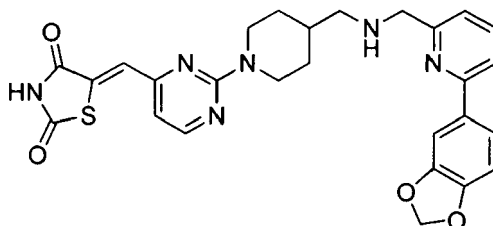
Se preparó (Z)-5-((2-(4-(((6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)metil)amino)metil)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento general de aminación reductora (ejemplo 169) y 6-(4-fluorofenil)picolinaldehído (26,5 mg, 36,3 mg teóricos, 72,9%). CL-EM m/z 505,5 (M+1).

5 Ejemplo 205



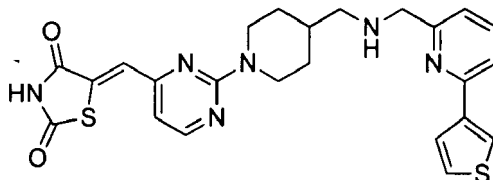
Se preparó (Z)-5-((2-(4-(((6-(tiofen-2-il)piridin-2-il)metil)amino)metil)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento general de aminación reductora (ejemplo 169) y 6-(tiofen-2-il)picolinaldehído (15,2 mg, 35,5 mg teóricos, 42,9%). CL-EM m/z 493,5 (M+1).

10 Ejemplo 206



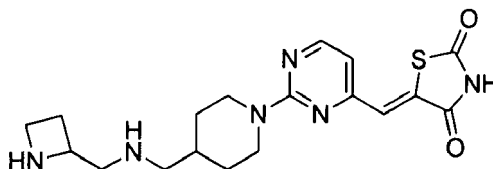
Se preparó (Z)-5-((2-(4-(((6-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)piridin-2-il)metil)amino)metil)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento general de aminación reductora (ejemplo 169) y 6-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)picolinaldehído (25,8 mg, 38,2 mg teóricos, 67,5%). CL-EM m/z 531,5 (M+1).

15 Ejemplo 207

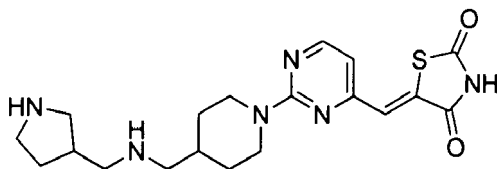


Se preparó (Z)-5-((2-(4-(((6-(tiofen-3-il)piridin-2-il)metil)amino)metil)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento general de aminación reductora (ejemplo 169) y 6-(tiofen-3-il)picolinaldehído (32,5 mg, 35,5 mg teóricos, 92%). CL-EM m/z 493,5 (M+1).

20 Ejemplo 208

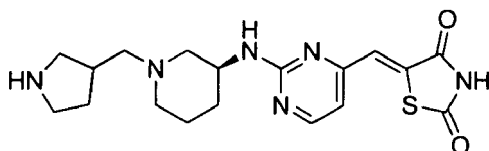


Se preparó (Z)-5-((2-(4-(((azetidín-2-ilmetil)amino)metil)piperidín-1-il)pirimidín-4-il)metilén)tiazolidín-2,4-diona usando el procedimiento general de aminación reductora (ejemplo 169) y 2-formilazetidín-1-carboxilato de terc-butilo seguido por el procedimiento general de desprotección de TFA (15,2 mg, 68 mg teóricos, 22,4%). CL-EM m/z 389,5 (M+1).

Ejemplo 209

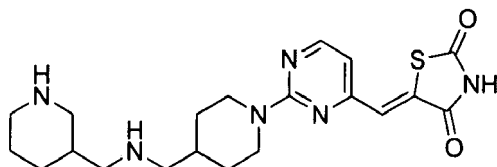
5

Se preparó (Z)-5-((2-(4-(((pirrolidín-3-ilmetil)amino)metil)piperidín-1-il)pirimidín-4-il)metilén)tiazolidín-2,4-diona usando el procedimiento general de aminación reductora (ejemplo 169) y 3-formilpirrolidín-1-carboxilato de terc-butilo seguido por el procedimiento general de desprotección de TFA (17,1 mg, 70,4 mg teóricos, 24%). CL-EM m/z 403,5 (M+1).

10 **Ejemplo 210**

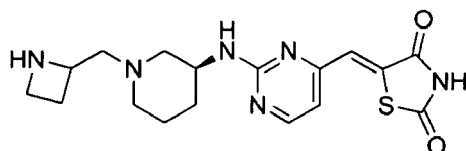
Se preparó (Z)-5-((2-(((3S)-1-(pirrolidín-3-ilmetil)piperidín-3-il)amino)pirimidín-4-il)metilén)tiazolidín-2,4-diona usando el procedimiento general de aminación reductora (ejemplo 169) y 3-formilpirrolidín-1-carboxilato de terc-butilo seguido por el procedimiento general de desprotección de TFA (2,7 mg, 34,0 mg teóricos, 7,9%). CL-EM m/z 389,2 (M+1).

15

Ejemplo 211

Se preparó (Z)-5-((2-(4-(((piperidín-3-ilmetil)amino)metil)piperidín-1-il)pirimidín-4-il)metilén)tiazolidín-2,4-diona usando el procedimiento general de aminación reductora (ejemplo 169) y 3-formilpiperidín-1-carboxilato de terc-butilo seguido por el procedimiento general de desprotección de TFA (26,5 mg, 72,9 mg teóricos, 36,4%). CL-EM m/z 417,2 (M+1).

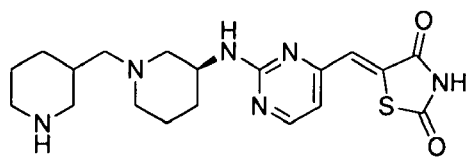
20

Ejemplo 212

Se preparó (Z)-5-((2-(((3S)-1-(azetidín-2-ilmetil)piperidín-3-il)amino)pirimidín-4-il)metilén)tiazolidín-2,4-diona usando el procedimiento general de aminación reductora (ejemplo 169) y 2-formilazetidín-1-carboxilato de terc-butilo seguido por el procedimiento general de desprotección de TFA (2,2 mg, 32,8 mg teóricos, 6,0%). CL-EM m/z 375,2 (M+1).

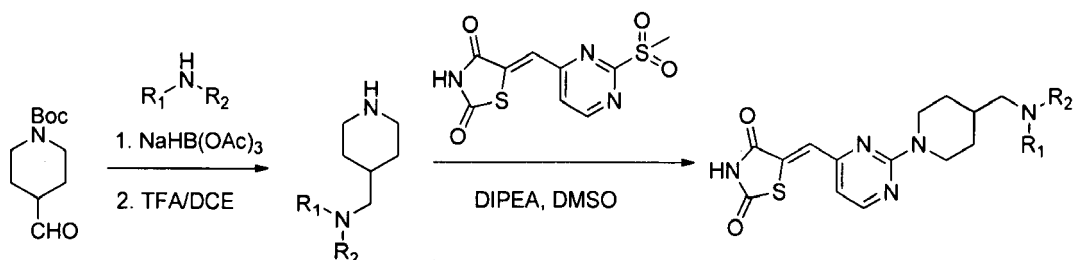
25

Ejemplo 213



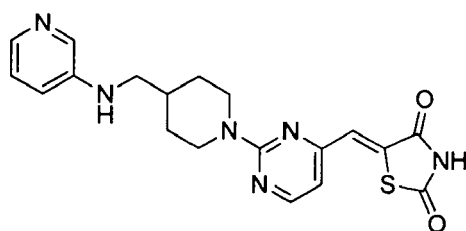
Se preparó (Z)-5-((2-(((3S)-1-(piperidin-3-ilmetil)piperidin-3-il)amino)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento general de aminación reductora (ejemplo 169) y 3-formilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo seguido por el procedimiento general de desprotección de TFA (4,5 mg, 35,3 mg teóricos, 11,9%). CL-EM m/z 403,2 (M+1).

Ejemplo 214



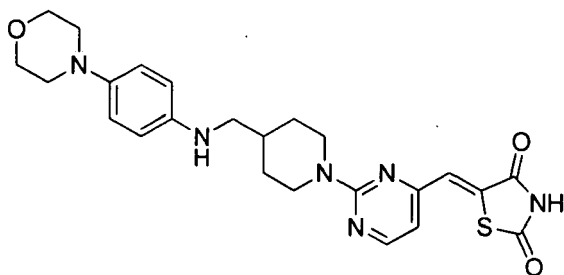
Procedimiento general de aminación reductora inversa: Se cargó un vial de fondo redondo de 2-dracmas con 4-formilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,7 mmol), la amina (1 equiv., 0,7 mmol), DCE (3 ml), y se agitó durante 1 h a TA. Entonces se trató la mezcla de reacción con NaBH(OAc)₃ (2 equiv., 1,4 mmol) y se agitó durante 16 h a TA. Entonces se lavó la mezcla de reacción con NaHCO₃ saturado (3 ml) y se sometió a retroextracción la fase acuosa con DCE (2x2 ml). Se concentró la fase orgánica combinada a presión reducida (GeneVac HT-4) y se purificó el residuo en bruto mediante HPLC usando un gradiente de MeOH/H₂O con TFA como modificador. Se trató la piperidina protegida con Boc resultante con DCE (3 ml), TFA (0,5 ml), y se agitó a TA durante 2 h. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida (GeneVac HT-4) y se usó en el procedimiento de desplazamiento general sin purificación adicional.

Ejemplo 215



Se preparó (Z)-5-((2-(4-((piridin-3-ilamino)metil)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento general de aminación reductora inversa (ejemplo 214) y piridin-3-amina (15,5 mg, 41,7 mg teóricos, 37,2%). CL-EMm/z 397,5 (M+1).

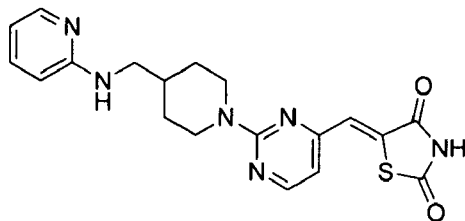
Ejemplo 216



Se preparó (Z)-5-((2-(4-(((4-morfolino)fenil)amino)metil)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento general de aminación reductora inversa (ejemplo 214) y 4-morfolinoanilina (12,5 mg, 50,5 mg

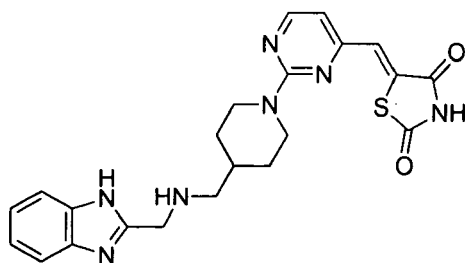
teóricos, 24,7%). CL-EM m/z 481,5 (M+1).

Ejemplo 217



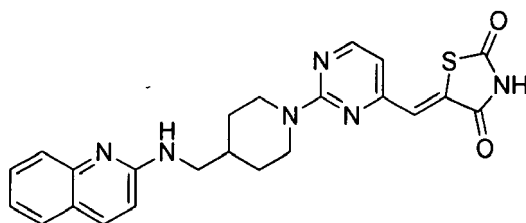
5 Se preparó (Z)-5-((2-(4-((piridin-2-ilamino)metil)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento general de aminación reductora inversa (ejemplo 214) y piridin-2-amina (21,2 mg, 41,7 mg teóricos, 50,9%). CL-EM m/z 397,5 (M+1).

Ejemplo 218



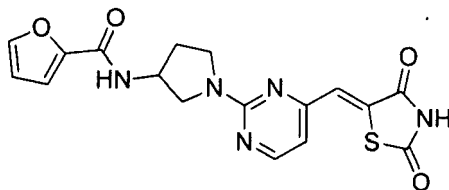
10 Se preparó (Z)-5-((2-(4-(((1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)amino)metil)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento general de aminación reductora inversa (ejemplo 214) y (1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanamina (8 mg, 42,7 mg teóricos, 18,7%). CL-EM m/z 450,5 (M+1).

Ejemplo 219



15 Se preparó (Z)-5-((2-(4-((quinolin-2-ilamino)metil)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona usando el procedimiento general de aminación reductora inversa (ejemplo 214) y quinolin-2-amina (21,2 mg, 128 mg teóricos, 16,53%). CL-EMm/z 447,5 (M+1).

Ejemplo 220

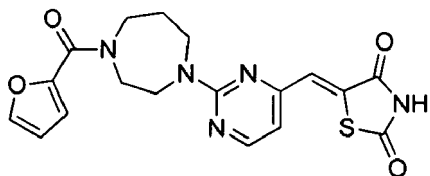


20 Se preparó (Z)-N-(1-(4-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)pirimidin-2-il)pirrolidin-3-il)furan-2-carboxamida tal como sigue.

Se cargó un vial de fondo redondo de 2 dracmas con (Z)-5-((2-(3-aminopirrolidin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona, preparada usando el procedimiento de desplazamiento general seguido por el procedimiento general de desprotección de TFA, (25 mg, 0,065 mmol), DCM (1 ml), cloruro de furan-2-carbonilo (8 µl, 0,082 mmol, 1,3 equiv.)

y piridina (0,040 ml, 0,491 mmol, 7,5 equiv.). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 16 h, se eliminó el disolvente a presión reducida (Genevac HT-4), y se purificó el residuo en bruto usando HPLC de fase inversa (recolección de fracciones desencadenada por EM) con un gradiente de acetonitrilo/agua y ácido trifluoroacético como modificador. Entonces se concentraron las fracciones puras a presión reducida (Genevac HT-4) proporcionando el compuesto del título (2,7 mg, 33,1 mg teóricos, 8,2%). CL-EM m/z 386,1 (M+1).

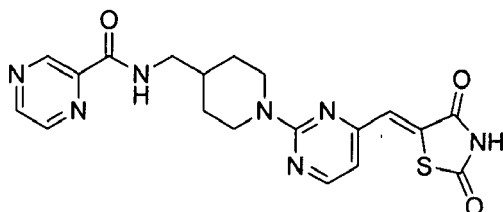
Ejemplo 221



Se preparó (Z)-5-((2-(4-(furan-2-carbonil)-1,4-diazepan-1-il))pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona tal como sigue.

Se cargó un vial de fondo redondo de 2 dracmas con (Z)-5-((2-(1,4-diazepan-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona, preparada usando el procedimiento de desplazamiento general seguido por el procedimiento general de desprotección de TFA, (25 mg, 0,062 mmol), DCM (1 ml), cloruro de furan-2-carbonilo (8,07 μ l, 0,062 mmol, 1 equiv.) y piridina (0,040 ml, 0,491 mmol, 8 equiv.). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 16 h, se eliminó el disolvente a presión reducida (Genevac HT-4), y se purificó el residuo en bruto usando HPLC de fase inversa (recolección de fracciones desencadenada por EM) con un gradiente de acetonitrilo/agua y ácido trifluoroacético como modificador. Entonces se concentraron las fracciones puras a presión reducida (Genevac HT-4) proporcionando el compuesto del título (1,9 mg, 32,7 mg teóricos, 5,8%). CL-EM m/z 400,1 (M+1).

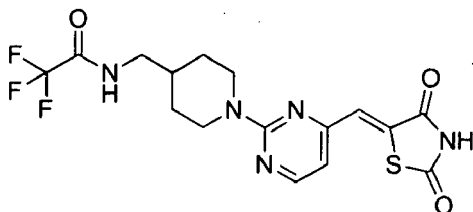
Ejemplo 222



Se preparó (Z)-N-((1-(4-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)pirazin-2-carboxamida tal como sigue.

Se cargó un vial de fondo redondo de 2 dracmas con (Z)-5-((2-(4-(aminometil)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona, preparada usando el procedimiento de desplazamiento general seguido por el procedimiento general de desprotección de TFA, (56 mg, 0,175 mmol), DCM (3 ml), cloruro de pirazin-2-carbonilo (25 mg, 0,175 mmol, 1 equiv.) y piridina (0,120 ml, 1,47 mmol, 8,4 equiv.). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 16 h, se eliminó el disolvente a presión reducida (Genevac HT-4), y se purificó el residuo en bruto usando HPLC de fase inversa (recolección de fracciones desencadenada por EM) con un gradiente de acetonitrilo/agua y ácido trifluoroacético como modificador. Entonces se concentraron las fracciones puras a presión reducida (Genevac HT-4) proporcionando el compuesto del título (4,9 mg, 74,5 mg teóricos, 6,6%). CL-EM m/z 426,5 (M+1).

Ejemplo 223

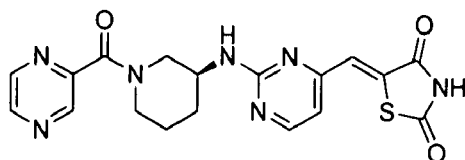


Se preparó (Z)-N-((1-(4-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)-2,2,2-trifluoroacetamida tal como sigue.

Se cargó un vial de fondo redondo de 2 dracmas con (Z)-5-((2-(4-(aminometil)piperidin-1-il)pirimidin-4-

- il)metilen)tiazolidin-2,4-diona, preparada usando el procedimiento de desplazamiento general seguido por el procedimiento general de desprotección de TFA, (56 mg, 0,175 mmol), DCM (3 ml), cloruro de 2,2,2-trifluoroacetilo (23 mg, 0,175 mmol, 1 equiv.) y piridina (0,120 ml, 1,47 mmol, 8,4 equiv.). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 16 h, se eliminó el disolvente a presión reducida (Genevac HT-4), y se purificó el residuo en bruto usando HPLC de fase inversa (recolección de fracciones desencadenada por EM) con un gradiente de acetonitrilo/agua y ácido trifluoroacético como modificador. Entonces se concentraron las fracciones puras a presión reducida (Genevac HT-4) proporcionando el compuesto del título (6,5 mg, 72,7 mg teóricos, 8,9%). CL-EM m/z 416,1 (M+1).

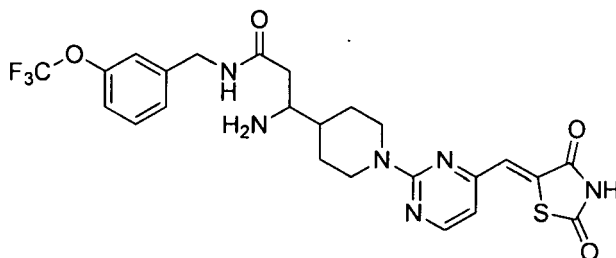
Ejemplo 224



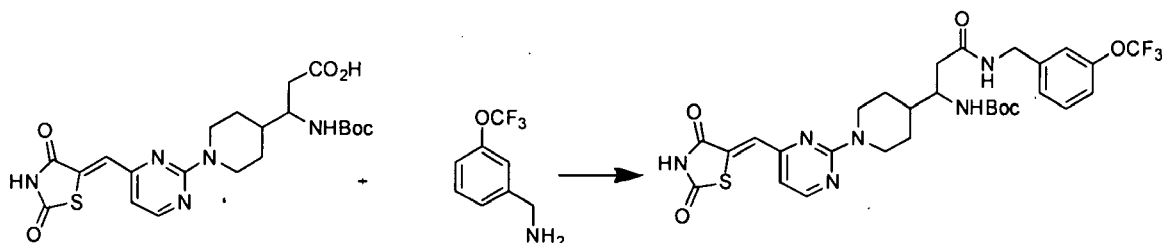
- 10 Se preparó (S,Z)-5-((2-((1-(pirazin-2-carbonil)piperidin-3-il)amino)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona tal como sigue.

- Se cargó un vial de fondo redondo de 2 dracmas con (S,Z)-5-((2-(piperidin-3-ilamino)pirimidin-4-il)metilen)tiazolidin-2,4-diona, preparada usando el procedimiento de desplazamiento general seguido por el procedimiento general de desprotección de TFA, (27 mg, 0,088 mmol), DCM (2 ml), cloruro de pirazin-2-carbonilo (12,5 mg, 0,088 mmol, 1 equiv.) y piridina (0,080 ml, 0,982 mmol, 11 equiv.). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 16 h, se eliminó el disolvente a presión reducida (Genevac HT-4), y se purificó el residuo en bruto usando HPLC de fase inversa (recolección de fracciones desencadenada por EM) con un gradiente de acetonitrilo/agua y ácido trifluoroacético como modificador. Entonces se concentraron las fracciones puras a presión reducida (Genevac HT-4) proporcionando el compuesto del título (2,6 mg, 36,1 mg teóricos, 6,4%). CL-EM m/z 412,1 (M+1).

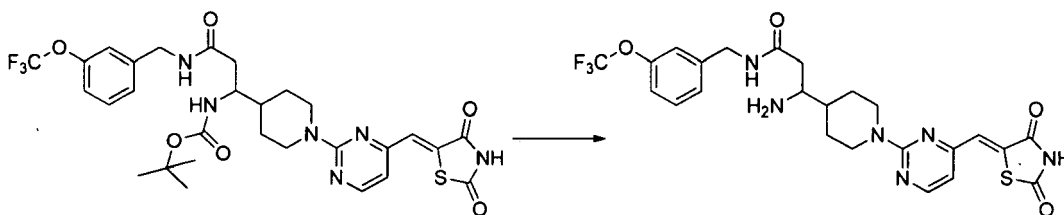
20 Ejemplo 225



- Se preparó (Z)-3-amino-3-(1-(4-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)-N-(3-(trifluorometoxi)encil)propanamida tal como sigue.

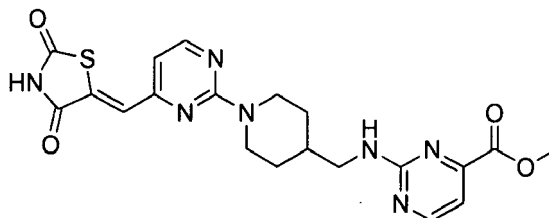


- 25 Se cargó un vial de fondo redondo de 2 dracmas con ácido (Z)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(1-(4-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)propanoico, preparado usando el procedimiento de desplazamiento general, (25 mg, 0,052 mmol), DMF (1 ml), DIPEA (34,9 μ l, 0,209 mmol, 4 equiv.) y 3-(trifluorometoxi)encil)metanamina (7,85 μ l, 0,052 mmol, 1 equiv.). Se agitó la mezcla de reacción durante 20 minutos, luego se añadió HBTU (29,8 mg, 0,079 mmol, 1,5 equiv.) y se agitó la mezcla de reacción a TA durante 3 h. Se eliminó el disolvente a presión reducida (Genevac HT-4) y se lavó el sólido resultante con agua (2 x 1 ml) y se secó a alto vacío proporcionando 20 mg de (Z)-1-(1-(4-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)-3-oxo-3-((3-(trifluorometoxi)encil)amino)propil)carbamato de terc-butilo (20 mg, 34,1 mg teóricos, 58,7%).



5 Se cargó un vial de fondo redondo de 2 dracmas con (Z)-1-(1-(4-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)-3-oxo-3-((3-(trifluorometoxi)bencil)amino)propil)carbamato de terc-butilo (20 mg, 0,031 mmol), DCM (0,5 ml) y TFA (0,5 ml). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 16 h. Se eliminó el disolvente a presión reducida (Genevac HT-4) y se purificó el residuo en bruto usando HPLC de fase inversa (recolección de fracciones desencadenada por EM) con un gradiente de acetonitrilo/agua y ácido trifluoroacético como modificador. Entonces se concentraron las fracciones puras a presión reducida (Genevac HT-4) proporcionando el compuesto del título (15,6 mg, 16,9 mg teóricos, 92%). CL-EM m/z 551,2 (M+1)

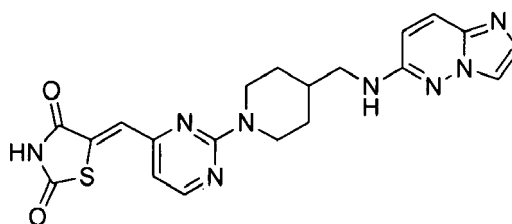
Ejemplo 226



10 Se preparó (Z)-2-(((1-(4-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)amino)pirimidin-4-carboxilato de metilo tal como sigue.

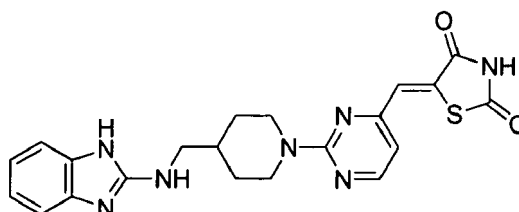
15 Se preparó 2-((piperidin-4-ilmetil)amino)pirimidin-4-carboxilato de metilo tal como sigue: Se cargó un vial de fondo redondo de 40 ml con 4-(aminometil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,76 mmol, 1,1 equiv.), acetonitrilo (4 ml), DiPEA (2,37 mmol, 1,5 equiv.), 2,6-dicloropirimidin-4-carboxilato de metilo (1,58 mmol, 1 equiv.), y entonces se agitó a 85°C durante 72 h. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se purificó sobre SiO₂ usando Biotage y un gradiente de EtOAc al 10-50%/hexanos proporcionando la amina protegida deseada (233 mg, 552 mg teóricos, 42%). Se preparó 2-((piperidin-4-ilmetil)amino)pirimidin-4-carboxilato de metilo usando el procedimiento general de desprotección de TFA y se usó directamente en el procedimiento de desplazamiento general proporcionando el compuesto del título (4 mg, 73,4 mg teóricos, 5%). CL-EM m/z 456,1 (M+1).

Ejemplo 227



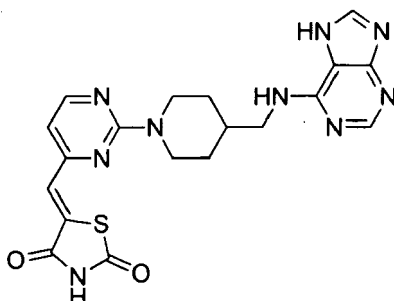
25 Se preparó (Z)-5-((2-(4-((imidazo[1,2-b]pyridazin-6-ilamino)metil)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)metil)tiiazolidin-2,4-diona usando un procedimiento similar al procedimiento usado en la síntesis del ejemplo 226 proporcionando el compuesto del título (12,2 mg, 45,9 mg teóricos, 26,6%). CL-EM m/z 437,5 (M+1).

Ejemplo 228



Se preparó (Z)-5-((2-(4-(((1H-benzo[d]imidazol-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiiazolidin-2,4-diona usando un procedimiento similar al procedimiento usado en la síntesis del ejemplo 226 proporcionando el compuesto del título (21,4 mg, 45,8 mg teóricos, 46,7%). CL-EM m/z 436,5 (M+1).

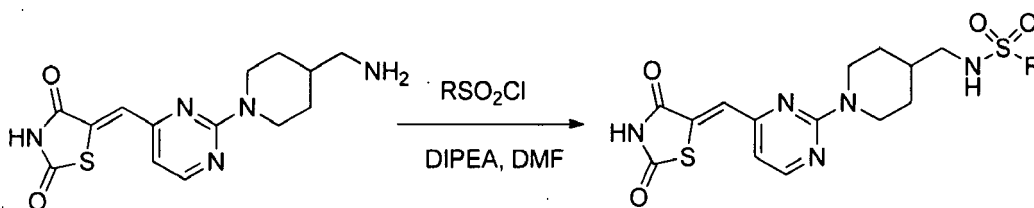
Ejemplo 229



5

Se preparó (Z)-5-((2-(4-(((7H-purin-6-il)amino)metil)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)metilen)tiiazolidin-2,4-diona usando un procedimiento similar al procedimiento usado en la síntesis del ejemplo 226 proporcionando el compuesto del título (12,7 mg, 41,6 mg teóricos, 30,6%). CL-EM m/z 438,5 (M+1).

Ejemplo 230



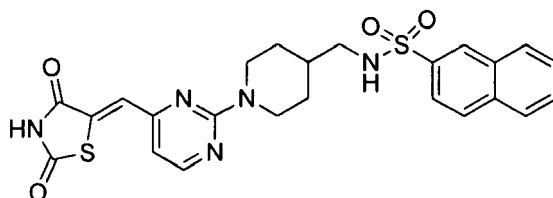
10

Procedimiento general para la preparación de sulfonamidas. Se cargó un vial de fondo redondo de 2 dracmas con el cloruro de sulfonilo apropiado (0,072 mmol, 1 equiv.) en 0,5 ml de DMF, y entonces se trató cuidadosamente con una disolución del producto intermedio de amina apropiado, preparado usando el procedimiento de desplazamiento general seguido por el procedimiento general de desprotección de TFA, (0,072 mmol, 1 equiv.), DIPEA (0,288 mmol, 4 equiv.) y 1 ml de DMF. Entonces se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se repartió la mezcla de reacción entre 2 ml de DCE y 1 ml de NaHCO₃ sat. y se extrajo la fase acuosa con DCE (2 x 2 ml). Se concentró la fase orgánica a presión reducida (Genevac HT-4) y se purificó el residuo en bruto usando HPLC de fase inversa (recolección de fracciones desencadenada por EM) con un gradiente de acetonitrilo/agua o metanol/agua y ácido trifluoroacético como modificador. Entonces se concentraron las fracciones puras a presión reducida (Genevac HT-4) dando los análogos de sulfonamida.

15

20

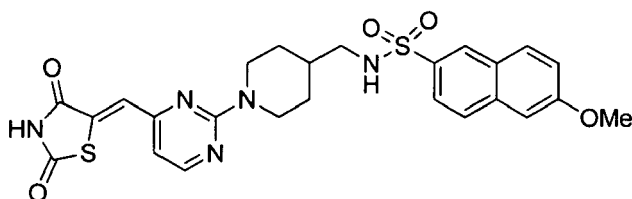
Ejemplo 231



Se preparó (Z)-N-((1-(4-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)naftalen-2-sulfonamida usando un procedimiento similar al procedimiento general descrito en el ejemplo 230 proporcionando el compuesto del título (7,7 mg, 36,7 mg teóricos, 21%). CL-EM m/z 510,5 (M+1).

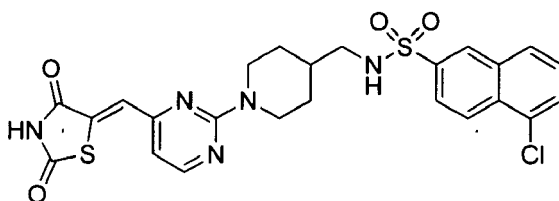
25

Ejemplo 232



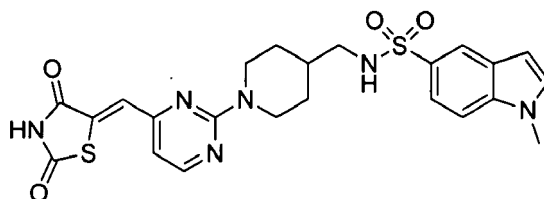
Se preparó (Z)-N-((1-(4-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)-6-metoxinaftalen-2-sulfonamida usando un procedimiento similar al procedimiento general descrito en el ejemplo 230 proporcionando el compuesto del título (15,2 mg, 38,9 mg teóricos, 39,1%). CL-EM m/z 540,5 (M+1).

5 Ejemplo 233



Se preparó (Z)-5-cloro-N-((1-(4-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)naftalen-2-sulfonamida usando un procedimiento similar al procedimiento general descrito en el ejemplo 230 proporcionando el compuesto del título (9,2 mg, 39,2 mg teóricos, 23,5%). CL-EM m/z 545 (M+1).

10 Ejemplo 234



Se preparó (Z)-N-((1-(4-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)-1-metil-1H-indol-5-sulfonamida usando un procedimiento similar al procedimiento general descrito en el ejemplo 230 proporcionando el compuesto del título (13,2 mg, 36,9 mg teóricos, 35,8%). CL-EM m/z 513,5 (M+1).

15 Ejemplo 235

Protocolos para el examen de la actividad cinasa para CK1 γ 1(h), CK1 γ 2(h), CK1 γ 3(h), CK1 δ (h) y CK1(y): Se realizó el examen de cinasas mediante la composición de tampón de dilución de cinasa de Millipore UK Ltd.: MOPS 20 mM, EDTA 1 mM, Brij-35 al 0,01%, glicerol al 5%, b-mercaptoetanol al 0,1%, BSA 1 mg/ml.

Tabla 4: Concentración de ATP del ensayo de cinasa a 15 μ M de K_M .

Cinasa	K_M (μ M)
CK1 γ 1(h)	15
CK1 γ 2(h)	10
CK1 γ 3(h)	10
CK1 δ (h)	70
CK1(y)	45

- 20 Se incubaron en un volumen final de reacción de 25 μ l, el compuesto de interés (a la concentración deseada) y la cinasa apropiada (5-10 mU) con MOPS 8 mM pH 7,0, EDTA 0,2 mM, KRRRALS(p)VASLPGL 200 μ M (SEQ ID NO:1), acetato de magnesio 10 mM y [γ - 33 P]-ATP] (actividad específica aprox. 500 cpm/pmol, concentración según se requiera). Se inició la reacción por la adición de la mezcla de MgATP. Después de la incubación durante 40 minutos a temperatura ambiente, se detuvo la reacción por la adición de 5 μ l de una disolución al 3% de ácido fosfórico.
- 25 Entonces se pusieron 10 μ l de la mezcla de reacción en un filtro P30 Filtermat; y se lavó tres veces durante 5 minutos en ácido fosfórico 75 mM, y una vez en metanol antes de secar y contar por centelleo. Los valores

ES 2 555 224 T3

estimados de Cl_{50} para varios compuestos se proporcionan en la tabla 5.

Tabla 5: Valores estimados de Cl_{50}

Compuesto	Cinasa	Cl_{50}
4981	CK1 γ 1(h)	121
4981	CK1 γ 2(h)	19
4981	CK1 γ 3(h)	401
4981	CK1 δ (h)	>10.000
4981	CK1(y)	>10.000
4993	CK1 γ 1(h)	5,034
4993	CK1 γ 2(h)	716
4993	CK1 γ 3(h)	3.168
4993	CK1 δ (h)	>10.000
4993	CK1(y)	9.853
4991	CK1 γ 1(h)	571
4991	CK1 γ 2(h)	146
4991	CK1 γ 3(h)	1.085
4991	CK1 δ (h)	>10.000
4991	CK1(y)	1.161
4999	CK1 γ 1(h)	163
4999	CK1 γ 2(h)	37
4999	CK1 γ 3(h)	470
4999	CK1 δ (h)	3.446
4999	CK1(y)	2.990
4985	CK1 γ 1(h)	2.568
4985	CK1 γ 2(h)	191
4985	CK1 γ 3(h)	4.714
4985	CK1 δ (h)	>10.000
4985	CK1(y)	3.717
4992	CK1 γ 1(h)	4.543
4992	CK1 γ 2(h)	745
4992	CK1 γ 3(h)	1.736
4992	CK1 δ (h)	>10.000
4992	CK1(y)	1.760
4996	CK1 γ 1(h)	624
4996	CK1 γ 2(h)	27
4996	CK1 γ 3(h)	>10.000
4996	CK1 δ (h)	>10.000
4996	CK1(y)	2,447
5000	CK1 γ 1(h)	4.036
5000	CK1 γ 2(h)	2.367
5000	CK1 γ 3(h)	3.498
5000	CK1 δ (h)	9.153
5000	CK1(y)	1.719

En las figuras 1-40 se representa la actividad relativa de la cinasa en función de la concentración de los compuestos.

En la tabla 6 se muestran Cl_{50} adicionales para CK1:

ES 2 555 224 T3

Tabla 6: Valores de CI_{50} para CK1 (nM)

ID	CK1 γ 1	CI_{50} de CK1 γ 2	CK1 γ 3
10189		645	
10190		519	
10196		63	
10197		12	
10202	529	102	700
10204		110	
10205	127	38	131
10206	1254	77	566
10216		48	

En la tabla 7 se muestran datos de actividad en % adicionales.

Tabla 7: Actividad en % para diversos compuestos

ID	CK1 γ 1	CK1 γ 2	CK1 γ 3
10190	80	33	94
10204	14	7	31
10191	85	72	85
10205	15	2	8
10192	108	104	96
10206	43	13	37
10193	97	94	93
10209	104	79	96
10194	92	79	78
10211	91	84	79
10196	57	15	31
10212	99	99	99
10183	86	85	74
10197	14	-2	30
10214	98	100	95
10200	82	59	77
10215	107	101	96
10202	38	15	38
10216	18	1	31
10189	64	44	67
10203	78	71	80
10217	104	93	90

Ejemplo 236

5 Se realizaron ensayos de PIM cinasa por Millipore UK Ltd. En la tabla 8 se resumen los datos de CI_{50} , y en la tabla 9 se resumen los datos de actividad.

Tabla 8: Valores de CI_{50} de PIM cinasa

ID	CI_{50} de Pim1 (nM)	CI_{50} de Pim2 (nM)	CI_{50} de Pim3 (nM)
4981	6348	1371	
4991	1775	555	
4980	5320	665	
4982	287	256	
4983	4328	3080	
4989	4492	2051	
4992	784	392	
4993	189	91	191
4994	1578	786	
4995	1819	2297	
4998	4107	2741	

ES 2 555 224 T3

ID	Cl ₅₀ de Pim1 (nM)	Cl ₅₀ de Pim2 (nM)	Cl ₅₀ de Pim3 (nM)
5000	143	155	187
5117	3400	8996	
10183	1332	730	
10212	304	477	
10214			
10216	499	163	
10209	574	350	
10202	857	108	
10189	2966	690	
10200	3226	714	
10190	3978	715	
10191	2110	1310	
10192	1655	2438	
10193	2739	3846	
10194	4399	2072	
10206	3124	2217	
10257	51	20	13
10256	45	47	27

Tabla 9: actividad en porcentaje de PIM cinasa a concentraciones variables

ID	% de actividad 10 microM		% de actividad 1 microM			% de actividad 10 microM		
	PIM 1	PRIM 2	PRIM 1	PRIM 2	PRIM 3	PIM 1	PRIM 2	PIM 3
4848	37	34						
4980	19	6						
4982	2	8						
4983	26	24						
4985	30	23						
4987	38	11						
4989	23	19						
4992	4	11						
4993	0	9						
4994	3	5						
4995	14	20						
4996	10	27						
4997	18	11						
4998	22	16						
4999	27	10						
5000	19	4						
5001	17	16						
5113	86	54						
5117	10	22						
5121	105	61						
5126	39	15						
5132	86	61						
5114	113	87						
5118	92	50						
5122	94	69						
5127	61	67						
5133	50	35						
5115	77	63						
5119	97	79						
5124	88	59						
5128	108	64						
5116	106	86						
5120	95	62						
5125	83	49						

ES 2 555 224 T3

ID	% de actividad 10 microM		% de actividad 1 microM			% de actividad 10 microM		
	PIM 1	PRIM 2	PRIM 1	PRIM 2	PRIM 3	PIM 1	PRIM 2	PIM 3
5131	117	83						
5336	103	90						
5337	104	82						
5338	117	103						
5339	75	70						
5340	98	78						
5345	113	85						
5349	101	94						
5353	109	101						
5358	89	81						
5341	107	109						
5346	89	97						
5350	76	97						
5354	87	91						
5343	76	80						
5347	87	105						
5351	93	96						
5355	50	52						
5344	95	103						
5348	83							
5352	99	103						
5357	100	101						
5359	94	99						
5376	94	108						
5382	80	101						
5363	86	84						
5378	88	92						
5369	84	122						
5379	81	107						
5371	102	110						
5380	93	114						
10178	84	122						
5134	51	44						
10179	63	81						
10180	49	69						
10181	74	93						
10182	59	44						
10183	8	7						
10184	90	115						
10185	24	20						
10227		88						
10244		134						
10247		121						
10248		121						
10249		122						
10211	44	41						
10212	5	6						
10214	51	44						
10215	19	24						
10216	8	21						
10217	100	102						
10209	11	8						
10202	10	1						
10189	14	4						
10200	15	6						
10190	16	9						
10191	22	13						
10192	23	25						
10193	20	24						
10194	23	18						
10196	65	80						
10197	39	38						
10203	35	52						
10204	35	23						

ID	% de actividad 10 microM		% de actividad 1 microM			% de actividad 10 microM		
	PIM 1	PRIM 2	PRIM 1	PRIM 2	PRIM 3	PIM 1	PRIM 2	PIM 3
10205	50	23						
10206	18	17						
10257			8	8	2	18	12	3
10256			9	12	0	24	28	8
10265			8	21	31	33	57	57
10264			20	30	17	49	49	46
10262			23	33	17	51	62	40
10255			34	29	36	59	52	59
10259			57	72	48	80	97	67
10258			46	44	32	82	76	56
10251			67	38	51	84	64	66
10253			67	63	54	87	81	79
10250			53	28	27	90	63	83
10263			78	82	92	91	91	85
10260			50	63	33	94	79	60
10252			65	54	38	96	83	70
10254			72	68	37	96	88	73
10261			82	99	62	100	117	87

En las tablas 10 y 11 se representan datos de actividad en porcentaje adicionales a 10 micromolar (μM) para los compuestos 4981 y 4991.

Tabla 10: % Actividad a 10 μM .

ID	GSK3 β (h)	Pim-1(h)	Pim-2(h)	Pim-3(h)	VRK2(h)
4981	93	50	29	57	103
4991	66	20	15	73	103

Tabla 11

PI3 cinasa	4981	4991
PI3 (p110 β /p85 α)(h)	99	88
PI3 (p120 γ)(h)	85	61
PI3 (p110 δ /p85 α)(h)	86	45
PI3 (p110 α /p85 α)(m)	83	46
PI3 (p110 α /p65 α)(m)	84	46
PI3 (p110 α (E545K)/p85 α)(m)	75	51
PI3 (p110 α (H1047R)/p85 α)(m)	76	22
PI3 (p110 β /p85 β)(m)	99	86
PI3 (p110 β /p85 α)(m)	95	85
PI3 (p110 δ /p85 α)(m)	85	57
PI3 (p110 α (E542K)/p85 α)(h)	82	52
PI3KC2 α (h)	90	84

5 **Ejemplo 237:** Estudios de proliferación celular

Inhibición de células PC-3:

Células: Células PC-3, pase de ATCC desconocido, libre de micoplasma.

Medio: Medio DMEM (n.º de cat. de GIBCO 11995073) complementado con suero bovino fetal al 10% (n.º de cat. de Hyclone SH30396.03).

10 Siembra: 3.000 células/pocillo (100 μl) en placas de 96 pocillos, incubadas durante la noche a 37°C en una atmósfera con el 5% de CO₂ humidificada.

15 Tratamiento: En primer lugar se diluyeron los compuestos de prueba 333 veces en el medio. Se añadieron cincuenta microlitros (50 μl) de compuestos diluidos en cada pocillo (es decir, otra dilución de 3 veces). La concentración final de los compuestos de prueba era de 10 μM . Las concentraciones finales del control positivo (gemcitabina, también se añadieron 50 μl en cada pocillo) se muestran en la figura 41. Se incubaron las células durante 72 horas tras la

adición de los compuestos de prueba.

MTS: Se añadieron 20 ml de disolución de MTS (n.º de cat. de Promega G5430) en cada pocillo y se incubó durante 4 horas.

Cálculos:

$$5 \quad \% \text{ de inhibición} + (\text{control cero prom.} - \text{compuesto prom.}) / \text{control cero prom.} * 100$$

En la tabla 12 se muestran los resultados

Tabla 12.

ID de compuesto	Nº de prueba	Valor de DO			Control de color	DO real			Promedio	Tasa de inhibición, %
4981	1	2,004	2,010	1,893	0,676	1,329	1,334	1,218	1,294	0,8
4985	2	1,876	1,934	1,891	0,595	1,280	1,339	1,296	1,305	-0,1
4991	3	1,804	1,851	1,775	0,599	1,205	1,252	1,176	1,211	7,1
4999	4	1,846	1,911	1,824	0,590	1,256	1,321	1,234	1,270	2,6
Con	-	1,679	2,079	1,915	0,587	1,092	1,492	1,328	1,304	0,0
	1,2 µM	1,783	1,800	1,833	0,587	1,196	1,213	1,245	1,218	6,5
	3,7 µM	1,769	1,800	1,841	0,587	1,182	1,213	1,253	1,216	6,7
	11,1 µM	1,558	1,625	1,670	0,587	0,971	1,038	1,083	1,031	20,9
	33,3 µM	1,311	1,231	1,277	0,587	0,724	0,644	0,689	0,686	47,4
	100 µM	1,145	1,163	1,186	0,587	0,558	0,576	0,598	0,577	55,7
	300 µM	0,805	0,925	0,833	0,587	0,218	0,338	0,245	0,267	79,5

Ejemplo 238: Estudios de proliferación celular.

Inhibición de células OVCAR-3

10 Células: Células OVCAR-3, pase de ATCC 4, libre de micoplasma.

Medio: Medio RPMI-1640 (n.º de cat. de GIBCO 22400121) complementado con suero bovino fetal al 10% (n.º de cat. de Hyclone SH30396.03).

Siembra: 2.000 células/pocillo (100 µl) en placas de 96 pocillos, incubadas durante la noche a 37°C en una atmósfera con el 5% de CO₂ humidificada.

15 Tratamiento: En primer lugar se diluyeron los compuestos de prueba 333 veces en el medio. Se añadieron cincuenta microlitros (50 µl) de compuestos diluidos en cada pocillo (es decir, otra dilución de 3 veces). La concentración final de los compuestos de prueba era de 10 µM. Las concentraciones finales del control positivo (gemcitabina, también se añadieron 50 µl en cada pocillo) se muestran en la figura 42. Se incubaron las células durante 72 horas tras la adición de los compuestos de prueba.

20 MTS: Se añadieron 20 ml de disolución de MTS (n.º de cat. de Promega G5430) en cada pocillo y se incubó durante 4 horas.

Cálculos:

$$\% \text{ de inhibición} + (\text{control cero prom.} - \text{compuesto prom.}) / \text{control cero prom.} * 100$$

En la tabla 13 se muestran los resultados

25 Tabla 13

ID de compuesto	Nº de prueba	Valor de DO			Control de color	DO real			Promedio	Tasa de inhibición, %
4981	1	0,777	0,872	0,917	0,267	0,510	0,606	0,650	0,589	19,2

ID de compuesto	Nº de prueba	Valor de DO			Control de color	DO real			Promedio	Tasa de inhibición, %
4985	2	0,895	0,937	0,902	0,280	0,615	0,657	0,622	0,631	13,3
4991	3	0,532	0,557	0,571	0,252	0,280	0,305	0,319	0,301	58,7
4999	4	0,794	0,882	0,793	0,254	0,540	0,628	0,538	0,569	22,0
Con	-	1,010	0,948	1,020	0,264	0,746	0,684	0,756	0,728	0,0
	1,2 µM	0,781	0,948	0,851	0,264	0,517	0,684	0,586	0,596	18,2
	3,7 µM	0,784	0,770	0,876	0,264	0,520	0,506	0,612	0,546	25,0
	11,1 µM	0,742	0,749	0,797	0,264	0,478	0,485	0,532	0,499	31,5
	33,3 µM	0,638	0,687	0,760	0,264	0,374	0,423	0,496	0,431	40,8
	100 µM	0,378	0,331	0,408	0,264	0,114	0,067	0,144	0,108	85,1
	300 µM	0,335	0,385	0,356	0,264	0,071	0,121	0,092	0,095	87,0

Ejemplo 239: Estudios de proliferación celular.

Inhibición de células LNCaP

Células: LNCaP, pase de ATCC desconocido, libre de micoplasma.

5 Medio: Medio RPMI-1640 (n.º de cat. de GIBCO 22400121) complementado con suero bovino fetal al 10% (n.º de cat. de Hyclone SH30396.03).

Siembra: 3.000 células/pocillo (100 µl) en placas de 96 pocillos, incubadas durante la noche a 37°C en una atmósfera con el 5% de CO₂ humidificada.

10 Tratamiento: En primer lugar se diluyeron los compuestos de prueba 333 veces en el medio. Se añadieron cincuenta microlitros (50 µl) de compuestos diluidos en cada pocillo (es decir, otra dilución de 3 veces). La concentración final de los compuestos de prueba era de 10 µM. Las concentraciones finales del control positivo (gemcitabina, también se añadieron 50 µl en cada pocillo) se muestran en la figura 43. Se incubaron las células durante 72 horas tras la adición de los compuestos de prueba.

MTS: Se añadieron 20 µl de disolución de MTS (n.º de cat. de Promega G5430) en cada pocillo y se incubó durante 4 horas.

15 Cálculos:

$$\% \text{ de inhibición} + (\text{control cero prom.} - \text{compuesto prom.}) / \text{control cero prom.} * 100$$

En la tabla 14 se muestran los resultados

Tabla 14

ID de compuesto	Nº de prueba	Valor de DO			Control de color	DO real			Promedio	Tasa de inhibición, %
4981	1	1,532	1,471	1,686	0,264	1,267	1,207	1,422	1,299	4,1
4985	2	1,376	1,317	1,853	0,273	1,103	1,044	1,580	1,243	8,3
4991	3	1,328	1,361	1,414	0,267	1,061	1,094	1,147	1,100	18,8
4999	4	1,455	1,602	1,584	0,283	1,173	1,319	1,301	1,264	6,7
Con	-	1,714	1,505	1,647	0,267	1,446	1,237	1,37	1,355	0,0
	1,2 µM	1,403	1,394	1,480	0,267	1,135	1,126	1,213	1,158	14,5
	3,7 µM	0,730	0,814	0,847	0,267	0,463	0,547	0,579	0,530	60,9
	11,1 µM	0,379	0,410	0,413	0,267	0,112	0,142	0,145	0,133	90,2
	33,3 µM	0,363	0,375	0,353	0,267	0,096	0,107	0,086	0,097	92,9
	100 µM	0,377	0,406	0,396	0,267	0,109	0,139	0,128	0,126	90,7
	300 µM	0,401	0,413	0,391	0,267	0,134	0,145	0,123	0,134	90,1

Ejemplo 240: Estudios de proliferación celular.

Inhibición de células Jurkat

Células: Células Jurkat, pase de ATCC desconocido, libre de micoplasma.

Medio: Medio RPMI-1640 (n.º de cat. de GIBCO 22400121) complementado con suero bovino fetal al 10% (n.º de cat. de Hyclone SH30396.03).

- 5 Siembra: 5.000 células/pocillo (100 µl) en placas de 96 pocillos, incubadas durante la noche a 37°C en una atmósfera con el 5% de CO₂ humidificada.

- 10 Tratamiento: En primer lugar se diluyeron los compuestos de prueba 333 veces en el medio. Se añadieron cincuenta microlitros (50 µl) de compuestos diluidos en cada pocillo (es decir, otra dilución de 3 veces). La concentración final de los compuestos de prueba era de 10 µM. Las concentraciones finales del control positivo (gemcitabina, también se añadieron 50 µl en cada pocillo) se muestran en la figura 44. Se incubaron las células durante 72 horas tras la adición de los compuestos de prueba.

MTS: Se añadieron 20 µl de disolución de MTS (n.º de cat. de Promega G5430) en cada pocillo y se incubó durante 4 horas.

Cálculos:

- 15 $\% \text{ de inhibición} + (\text{control cero prom.} - \text{compuesto prom.}) / \text{control cero prom.} * 100$

En la tabla 15 se muestran los resultados

Tabla 15

ID de compuesto	Nº de prueba	Valor de DO			Control de color	DO real			Promedio	Tasa de inhibición, %
4981	1	0,752	0,847	0,793	0,292	0,460	0,555	0,501	0,505	-2,2
4985	2	0,660	0,620	0,613	0,302	0,357	0,318	0,311	0,329	33,5
4991	3	0,557	0,480	0,469	0,288	0,269	0,192	0,181	0,214	56,8
4999	4	0,718	0,694	0,622	0,274	0,443	0,419	0,348	0,403	18,4
Con	-	0,830	0,659	0,827	0,278	0,552	0,382	0,548	0,494	0,0
	1,2 µM	0,659	0,674	0,725	0,278	0,381	0,396	0,447	0,408	17,4
	3,7 µM	0,457	0,465	0,447	0,278	0,179	0,187	0,169	0,179	63,9
	11,1 µM	0,355	0,354	0,352	0,278	0,077	0,076	0,0742	0,076	84,7
	33,3 µM	0,254	0,249	0,254	0,278	0,024	0,029	0,0234	-0,026	105,2
	100 µM	0,254	0,247	0,252	0,278	0,024	0,031	0,0258	-0,027	105,5
	300 µM	0,261	0,258	0,255	0,278	0,017	0,020	0,0231	-0,020	104,1

Ejemplo 241: Estudios de proliferación celular.

Inhibición de células MDA-MB-468

- 20 Células: Células MDA-MB-468, pase de ATCC desconocido, libre de micoplasma.

Medio: Medio RPMI-1640 (n.º de cat. de GIBCO 22400121) complementado con suero bovino fetal al 10% (n.º de cat. de Hyclone SH30396.03).

Siembra: 2.000 células/pocillo (100 µl) en placas de 96 pocillos, incubadas durante la noche a 37°C en una atmósfera con el 5% de CO₂ humidificada.

- 25 Tratamiento: En primer lugar se diluyeron los compuestos de prueba 333 veces en el medio. Se añadieron cincuenta microlitros (50 µl) de compuestos diluidos en cada pocillo (es decir, otra dilución de 3 veces). La concentración final de los compuestos de prueba era de 10 µM. Las concentraciones finales del control positivo (gemcitabina, también se añadieron 50 µl en cada pocillo) se muestran en la figura 45. Se incubaron las células durante 72 horas tras la adición de los compuestos de prueba.

MTS: Se añadieron 20 µl de disolución de MTS (n.º de cat. de Promega G5430) en cada pocillo y se incubó durante 4 horas.

Cálculos:

$$\% \text{ de inhibición} + (\text{control cero prom.} - \text{compuesto prom.}) / \text{control cero prom.} * 100$$

5 En la tabla 16 se muestran los resultados

Tabla 16

ID de compuesto	Nº de prueba	Valor de DO			Control de color	DO real			Promedio	Tasa de inhibición, %
4981	1	0,733	1,158	0,739	0,334	0,400	0,824	0,405	0,543	22,6
4985	2	0,845	1,107	0,893	0,280	0,565	0,828	0,613	0,669	4,7
4991	3	0,688	0,936	0,665	0,278	0,411	0,659	0,388	0,486	30,8
4999	4	0,800	1,145	0,849	0,271	0,529	0,874	0,578	0,660	5,9
Con	-	0,996	0,990	0,937	0,273	0,723	0,717	0,663	0,702	0,0
	1,2 µM	0,871	0,867	0,840	0,273	0,598	0,594	0,567	0,586	16,4
	3,7 µM	0,735	0,765	0,765	0,273	0,463	0,492	0,492	0,482	31,2
	11,1 µM	0,428	0,364	0,431	0,273	0,156	0,091	0,158	0,135	80,7
	33,3 µM	0,332	0,324	0,336	0,273	0,060	0,051	0,0629	0,058	91,7
	100 µM	0,331	0,318	0,405	0,273	0,058	0,045	0,132	0,078	88,8
	300 µM	0,323	0,294	0,309	0,273	0,050	0,022	0,0359	0,036	94,9

Ejemplo 242: Estudios de proliferación celular

Inhibición de células HCT116

Células: Células HCT116, pase de ATCC desconocido, libre de micoplasma.

10 Medio: Medio DMEM (n.º de cat. de GIBCO 11995073) complementado con suero bovino fetal al 10% (n.º de cat. de Hyclone SH30396.03).

Siembra: 750 células/pocillo (100 µl) en placas de 96 pocillos, incubadas durante la noche a 37°C en una atmósfera con el 5% de CO₂ humidificada.

15 Tratamiento: En primer lugar se diluyeron los compuestos de prueba 333 veces en el medio. Se añadieron cincuenta microlitros (50 µl) de compuestos diluidos en cada pocillo (es decir, otra dilución de 3 veces). La concentración final de los compuestos de prueba era de 10 µM. Las concentraciones finales del control positivo (gemcitabina, también se añadieron 50 µl en cada pocillo) se muestran en la figura 46. Se incubaron las células durante 72 horas tras la adición de los compuestos de prueba.

20 MTS: Se añadieron 20 µl de disolución de MTS (n.º de cat. de Promega G5430) en cada pocillo y se incubó durante 4 horas.

Medición: Absorbancia a 490 nm usando un espectrofotómetro MD Spectramax Plus 384.

Cálculos:

$$\% \text{ de inhibición} + (\text{control cero prom.} - \text{compuesto prom.}) / \text{control cero prom.} * 100$$

En la tabla 17 se muestran los resultados

25

Tabla 17

ID de compuesto	Nº de prueba	Valor de DO			Control de color	DO real			Promedio	Tasa de inhibición, %
4981	1	1,906	1,900	1,911	0,356	1,550	1,544	1,555	1,550	8,9
4985	2	1,922	2,285	1,880	0,380	1,542	1,905	1,501	1,649	3,1
4991	3	1,750	1,645	1,744	0,352	1,399	1,293	1,392	1,361	20,0
4999	4	1,864	1,979	1,997	0,357	1,506	1,621	1,640	1,589	6,6
Con	Control	2,034	1,970	2,160	0,353	1,681	1,617	1,807	1,702	0,0
	1,2 µM	1,171	1,242	1,192	0,353	0,819	0,889	0,839	0,849	50,1
	3,7 µM	0,707	0,640	0,768	0,353	0,355	0,287	0,415	0,352	79,3
	11,1 µM	0,573	0,565	0,653	0,353	0,220	0,213	0,300	0,244	85,6
	33,3 µM	0,591	0,575	0,626	0,353	0,238	0,222	0,274	0,245	85,6
	100 µM	0,541	0,606	0,655	0,353	0,188	0,254	0,303	0,248	85,4
	300 µM	0,546	0,563	0,584	0,353	0,194	0,211	0,231	0,212	87,6

Ejemplo 243: Estudios de proliferación celular

Inhibición de células A549

Células: Células A549, pase de ATCC desconocido, libre de micoplasma.

5 Medio: Medio DMEM (n.º de cat. de GIBCO 11995073) complementado con suero bovino fetal al 10% (n.º de cat. de Hyclone SH30396.03).

Siembra: 750 células/pocillo (100 µl) en placas de 96 pocillos, incubadas durante la noche a 37°C en una atmósfera con el 5% de CO₂ humidificada.

10 Tratamiento: En primer lugar se diluyeron los compuestos de prueba 333 veces en el medio. Se añadieron cincuenta microlitros (50 µl) de compuestos diluidos en cada pocillo (es decir, otra dilución de 3 veces). La concentración final de los compuestos de prueba era de 10 µM. Las concentraciones finales del control positivo (gemcitabina, también se añadieron 50 µl en cada pocillo) se muestran en la figura 47. Se incubaron las células durante 72 horas tras la adición de los compuestos de prueba.

MTS: Se añadieron 20 µl de disolución de MTS (n.º de cat. de Promega G5430) en cada pocillo y se incubó durante 4 horas.

15 Medición: Absorbancia a 490 nm usando un espectrofotómetro MD Spectramax Plus 384.

Cálculos:

$$\% \text{ de inhibición} = (\text{control cero prom.} - \text{compuesto prom.}) / \text{control cero prom.} * 100$$

En la tabla 18 se muestran los resultados

Tabla 18

ID de compuesto	Nº de prueba	Valor de DO			Control de color	DO real			Promedio	Tasa de inhibición, %
4981	1	1,610	1,820	1,696	0,358	1,253	1,462	1,338	1,351	2,9
4985	2	1,756	1,753	1,799	0,401	1,356	1,352	1,398	1,368	1,7
4991	3	1,632	1,602	1,611	0,306	1,326	1,295	1,305	1,309	6,0
4999	4	1,797	1,738	1,789	0,387	1,410	1,351	1,402	1,388	0,3
Con	Control	1,848	1,806	1,585	0,354	1,494	1,451	1,231	1,392	0,0
	1,2 µM	1,197	1,282	1,158	0,354	0,843	0,928	0,804	0,858	38,3
	3,7 µM	0,840	0,864	0,854	0,354	0,485	0,510	0,500	0,498	64,2
	11,1 µM	0,733	0,750	0,762	0,354	0,378	0,396	0,407	0,394	71,7
	33,3 µM	0,745	0,703	0,746	0,354	0,390	0,348	0,391	0,377	72,9
	100 µM	0,651	0,643	0,671	0,354	0,297	0,289	0,317	0,301	78,4

ES 2 555 224 T3

ID de compuesto	Nº de prueba	Valor de DO			Control de color	DO real			Promedio	Tasa de inhibición, %
	300 µM	0,629	0,593	0,652	0,354	0,275	0,238	0,298	0,270	80,6

Ejemplo 244: Estudios de proliferación celular

Inhibición de células DU145

Células: Células DU145, pase de ATCC desconocido, libre de micoplasma.

5 Medio: Medio DMEM (n.º de cat. de GIBCO 11995073) complementado con suero bovino fetal al 10% (n.º de cat. de Hyclone SH30396.03).

Siembra: 750 células/pocillo (100 µl) en placas de 96 pocillos, incubadas durante la noche a 37°C en una atmósfera con el 5% de CO₂ humidificada.

10 Tratamiento: En primer lugar se diluyeron los compuestos de prueba 333 veces en el medio. Se añadieron cincuenta microlitros (50 µl) de compuestos diluidos en cada pocillo (es decir, otra dilución de 3 veces). La concentración final de los compuestos de prueba era de 10 µM. Las concentraciones finales del control positivo (gemcitabina, también se añadieron 50 µl en cada pocillo) se muestran en la figura 48. Se incubaron las células durante 72 horas tras la adición de los compuestos de prueba.

MTS: Se añadieron 20 µl de disolución de MTS (n.º de cat. de Promega G5430) en cada pocillo y se incubó durante 4 horas.

15 Medición: Absorbancia a 490 nm usando un espectrofotómetro MD Spectramax Plus 384.

Cálculos:

$$\% \text{ de inhibición} = (\text{control cero prom.} - \text{compuesto prom.}) / \text{control cero prom.} * 100$$

En la tabla 19 se muestran los resultados

Tabla 19

ID de compuesto	Nº de prueba	Valor de DO			Control de color	DO real			Promedio	Tasa de inhibición, %
4981	1	1,360	1,205	1,427	0,259	1,100	0,946	1,168	1,071	8,4
4985	2	1,522	1,724	1,551	0,411	1,112	1,314	1,140	1,188	-1,6
4991	3	1,487	1,516	1,512	0,367	1,120	1,149	1,145	1,138	2,7
4999	4	1,592	1,591	1,538	0,290	1,302	1,302	1,248	1,284	-9,8
Con	Control	1,470	1,566	1,469	0,332	1,138	1,234	1,137	1,170	0,0
	1,2 µM	0,858	0,947	0,930	0,332	0,526	0,615	0,598	0,580	50,4
	3,7 µM	0,424	0,448	0,428	0,332	0,093	0,116	0,097	0,102	91,3
	11,1 µM	0,418	0,412	0,447	0,332	0,087	0,081	0,115	0,094	91,9
	33,3 µM	0,404	0,425	0,457	0,332	0,072	0,093	0,125	0,097	91,7
	100 µM	0,453	0,426	0,355	0,332	0,121	0,094	0,023	0,079	93,2
	300 µM	0,410	0,395	0,400	0,332	0,079	0,063	0,068	0,070	94,0

20 Ejemplo 245: Estudios de proliferación celular

Inhibición de células HCC1954

Células: Células DU145, pase de ATCC desconocido, libre de micoplasma.

Medio: Medio RPMI-1640 (n.º de cat. de GIBCO 22400121) complementado con suero bovino fetal al 10% (n.º de cat. de Hyclone SH30396.03).

Siembra: 2.000 células/pocillo (100 µl) en placas de 96 pocillos, incubadas durante la noche a 37°C en una atmósfera con el 5% de CO₂ humidificada.

5 Tratamiento: En primer lugar se diluyeron los compuestos de prueba 333 veces en el medio. Se añadieron cincuenta microlitros (50 µl) de compuestos diluidos en cada pocillo (es decir, otra dilución de 3 veces). La concentración final de los compuestos de prueba era de 10 µM. Las concentraciones finales del control positivo (Sorafenib, también se añadieron 50 µl en cada pocillo) se muestran en la figura 49. Se incubaron las células durante 72 horas tras la adición de los compuestos de prueba.

MTS: Se añadieron 20 µl de disolución de MTS (n.º de cat. de Promega G5430) en cada pocillo y se incubó durante 4 horas.

10 Medición: Absorbancia a 490 nm usando un espectrofotómetro MD Spectramax Plus 384.

Cálculos:

$$\% \text{ de inhibición} = (\text{control cero prom.} - \text{compuesto prom.}) / \text{control cero prom.} * 100$$

En la tabla 20 se muestran los resultados

Tabla 20

ID de compuesto	Nº de prueba	Valor de DO			Control de color	DO real			Promedio	Tasa de inhibición, %
4981	1	1,595	1,746	1,796	0,286	1,309	1,461	1,510	1,427	2,2
4985	2	1,767	1,793	2,086	0,237	1,530	1,556	1,848	1,645	-12,8
4991	3	1,702	1,771	1,804	0,239	1,462	1,531	1,565	1,519	-4,2
4999	4	1,617	1,823	1,816	0,227	1,389	1,596	1,589	1,525	-4,6
Con	Control	1,470	1,861	1,772	0,243	1,227	1,618	1,529	1,458	0,0
	1,2 µM	1,750	1,557	1,710	0,243	1,507	1,314	1,467	1,429	2,0
	3,7 µM	1,694	1,560	1,554	0,243	1,451	1,317	1,311	1,360	6,8
	11,1 µM	1,479	1,601	1,482	0,243	1,236	1,358	1,238	1,278	12,4
	33,3 µM	0,296	0,265	0,275	0,243	0,053	0,022	0,032	0,036	97,5
	100 µM	0,324	0,309	0,313	0,243	0,081	0,066	0,070	0,072	95,0
	300 µM	0,526	0,522	0,539	0,243	0,283	0,279	0,296	0,286	80,4

15 **Ejemplo 246:** Estudios de proliferación celular

Inhibición de células Caco-2

Células: Células Caco-2, pase de ATCC 109, libre de micoplasma.

Medio: Medio DMEM (n.º de cat. de GIBCO 11995073) complementado con suero bovino fetal al 10% (n.º de cat. de Hyclone SH30396.03).

20 Siembra: 3.000 células/pocillo (100 µl) en placas de 96 pocillos, incubadas durante la noche a 37°C en una atmósfera con el 5% de CO₂ humidificada.

25 Tratamiento: En primer lugar se diluyeron los compuestos de prueba 333 veces en el medio. Se añadieron cincuenta microlitros (50 µl) de compuestos diluidos en cada pocillo (es decir, otra dilución de 3 veces). La concentración final de los compuestos de prueba era de 10 µM. Las concentraciones finales del control positivo (Sorafenib, también se añadieron 50 µl en cada pocillo) se muestran en la figura 50. Se incubaron las células durante 72 horas tras la adición de los compuestos de prueba.

MTS: Se añadieron 20 µl de disolución de MTS (n.º de cat. de Promega G5430) en cada pocillo y se incubó durante 4 horas.

Medición: Absorbancia a 490 nm usando un espectrofotómetro MD Spectramax Plus 384.

Cálculos:

$$\% \text{ de inhibición} + (\text{control cero prom.} - \text{compuesto prom.}) / \text{control cero prom.} * 100$$

En la tabla 21 se muestran los resultados

Tabla 21

ID de compuesto	Nº de prueba	Valor de DO			Control de color	DO real			Promedio	Tasa de inhibición, %
4981	1	1,392	1,571	1,473	0,391	1,001	1,180	1,082	1,088	3,8
4985	2	1,535	1,572	1,512	0,351	1,184	1,221	1,160	1,188	-5,1
4991	3	1,319	1,287	1,344	0,367	0,952	0,920	0,977	0,949	16,0
4999	4	1,393	1,485	1,432	0,342	1,051	1,143	1,090	1,094	3,2
Con	Control	1,415	1,516	1,499	0,346	1,068	1,169	1,153	1,130	0,0
	1,2 µM	1,528	1,497	1,430	0,346	1,182	1,151	1,083	1,139	-0,7
	3,7 µM	1,471	1,408	1,436	0,346	1,124	1,062	1,089	1,092	3,4
	11,1 µM	1,090	1,098	1,139	0,346	0,743	0,752	0,792	0,763	32,5
	33,3 µM	0,393	0,383	0,366	0,346	0,047	0,037	0,020	0,034	96,9
	100 µM	0,418	0,396	0,392	0,346	0,072	0,050	0,045	0,056	95,1
	300 µM	0,579	0,600	0,638	0,346	0,233	0,253	0,292	0,259	77,1

5 **Ejemplo 247**

Determinación de la CI_{50} del compuesto 4991 frente a tres líneas celulares de cáncer

Crown Biosciences realizó estudios de inhibición celular adicionales. En la tabla 22 se describen los materiales.

Tabla 22

Cáncer humano	Línea celular	Medio	Fármaco positivo	Tiempo de incubación
Cáncer de ovarios	OVCAR-3	RPMI 1640 + FBS al 10%	Cisplatino	72 h
	OVCAR-8	RPMI 1640 + FBS al 10%		72 h
	SK-OV-3	5a de Mc Coy + FBS al 10%		72 h

10 En las figuras 51-53 se muestran las curvas de dosis-respuesta del compuesto 4991 en comparación con cisplatino, así como los valores de CI_{50} calculados.

Ejemplo 248

Ensayos de ADME *in vitro* de PAMPA y estabilidad de microsomas hepáticos de ser humano y rata.

En la tabla 22 se resumen el método de EM y HPLC de gradiente genérico que se usó para el análisis de los compuestos 4981, 4985, 4991 y 4999.

15

Tabla 23. Condiciones de HPLC.

Instrumento	Espectrómetro de masas API 4000 de Applied Biosystems		
Modo ionización	Electrospray, iones positivos		
MRM	4981: 382,2 →178,1		
	4985: 369,1 →178,1		
	4991: 370,1 →178,1		
	4999: 368,2 →178,1		
Columna	ACE 2 C18, 2,1X50 mm, 3 µm		
Eluyente A	Acetato de amonio 2 mM, ácido fórmico al 0,1% en agua:metanol 95:5		
Eluyente B	Acetato de amonio 2 mM, ácido fórmico al 0,1% en agua:metanol 95:5		
Programa de gradiente de bomba	Tiempo (min)	% de A	% de B
	0	75	25
	0,5	75	25

Instrumento	Espectrómetro de masas API 4000 de Applied Biosystems		
	1,00	0	100
	2,00	0	100
	2,10	75	25
	2,50	75	25
Flujo (ml/min)	0,5		
Temperatura de la columna	Ambiental		
Volumen de inyección	3-30		
Temperatura de la muestra	Ambiental		
Tiempo de ejecución (min)	2,5		

Se realizaron ensayos de permeabilidad de membranas artificiales paralelas (PAMPA) con los compuestos 4981, 4985, 4991 y 4999. La concentración objetivo en el ensayo era de 10 μM, preparada diluyendo (1000 veces) las disoluciones madre 10 mM en DMSO en PBS, pH 7,4. La concentración de DMSO final era del 0,1%. Se añadieron las disoluciones 10 μM, 300 μl, a pocillos en la placa donadora. La placa receptora, que contenía 200 μl de PBS, pH 7,4 por pocillo, se colocó en la placa donadora y se incubó el conjunto durante 5 horas a la temperatura ambiental. Al final del periodo de incubación, se separaron las placas y se determinaron las concentraciones de compuesto en cada disolución mediante CL/EM/EM. Se realizó el ensayo por triplicado. Se usaron dexametasona y verapamilo como compuestos de referencia. Se calcularon la permeabilidad, P_e , y la retención másica, R, de cada compuesto usando las siguientes ecuaciones, y los resultados se resumen en la tabla 17. Los resultados para dexametasona y verapamilo concordaban con los datos históricos.

$$P_e = \frac{-\ln[1 - C_{A(t)}/C_0] \times 10^7}{A \times (1/V_D + 1/V_A) \times t}$$

$$R = 1 - \frac{C_{D(t)}V_D + C_{A(t)}V_A}{C_0V_D}$$

donde:

C_0 es la concentración inicial en el pocillo donador (μM)

15 $C_{D(t)}$ es la concentración en el pocillo donador después de la incubación (μM)

$C_{A(t)}$ es la concentración en el pocillo aceptor después de la incubación (μM)

V_D es el volumen en el pocillo donador (0,3 ml)

V_A es el volumen en el pocillo aceptor (0,2 ml)

C_E es $(C_{D(t)}V_D + C_{A(t)}V_A)/(V_D + V_A)$

20 A es el área de filtro (0,3 cm²)

t es el tiempo de incubación (18.000 s).

Tabla 24: Resumen de datos del ensayo de PAMPA.

Compuesto	Permeabilidad, P_e (nm/s)	Retención de masa, R (%)
4981	6,0	0
4985	125	20
4991	99	0
4999	48	35
Verapamilo	75	20
Dexametasona	9,0	9

Se realizaron ensayos de microsomas hepáticos con 4981, 4985, 4991 y 4999 en ser humano y rata (Sprague-Dawley). Se usaron concentraciones de proteína de 0,4 (ser humano) y 0,2 mg/ml (rata) con un sistema de cofactor de regeneración de NADPH (NADP⁺ 2,6 mM, glucosa-6-fosfato 6,6 mM, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa 0,8 U/ml

y cloruro de magnesio 6,6 mM). Se diluyó una disolución madre de trabajo 100 μ M del 20% de DMSO/el 80% de acetonitrilo 100 veces dando como resultado concentraciones de compuesto 1 μ M/reacción orgánica final al 1%. Se eliminaron los puntos de tiempo a los 0 y 60 minutos. En cada punto de tiempo, se añadieron 100 μ l de la suspensión de incubación a 200 μ l de acetonitrilo que contenía patrón interno (tolbutamida), seguido por centrifugación a 3.220 rcf durante 10 minutos. Se retiraron doscientos (200) μ l de los sobrenadantes resultantes, se secaron bajo nitrógeno y se reconstituyeron en 100 μ l de acetato de amonio 2 mM, ácido fórmico al 0,1% en metanol al 50% antes del análisis mediante CL/EM/EM. Se usaron testosterona y dexametasona como compuestos de referencia. La tabla 25 resume los resultados. Los resultados para testosterona y dexametasona concordaban con los datos históricos.

10 Tabla 25: Resumen de estabilidad de los microsomas hepáticos

Compuesto	% restante después de la incubación	
	Microsomas de rata	Microsomas humanos
4981	14	63
4985	0,4	46
4991	0,6	55
4999	0,4	3,6
Testosterona	0,6	42
Dexametasona	91	85

En la tabla 26 se resumen los materiales

Tabla 26: Materiales

Material	Proveedor	N.º de parte	N.º de lote
Testosterona	Sigma	T1500	087K1440
Dexametasona	Sigma	D1756	096K1805
Verapamilo	Aldrich	381195	12731MA
Tolbutamida	Sigma	T0891	076K1277
PBS	Sigma	P3813	096K8204
Acetato de amonio	J.T. Baker	0599-08	E49H15
Ácido fórmico	Acros Organics	147930250	AO266198
Acetonitrilo	EMD	AXO145-1	49099
DMSO	Alfa Aeser	32434	D04R008
Isopropanol	J.T. Baker	9827-03	C38H23
Metanol	EMD	MX0486-1	49178
Fosfato de potasio 0,5 M pH 7,4	BD Gentest	451201	06123
Placa de PAMPA	BD Gentest	353015	431256
Microsomas humanos	BD Gentest	452161	18888
Microsomas de rata	BD Gentest	452501	21027
Disolución A de sistema de regeneración de NADPH	BD Gentest	451220	51893
Disolución B de sistema de regeneración de NADPH	BD Gentest	451220	47758
Agua	DI corriente (Barnstead Nanopure)		

Equipo de CL/EM:

Cromatógrafo: Shimadzu LC-20 AD

15 Inyector automático: CTC HTS PAL

EM: API 4000

Sistema de software: Software Analyst, versión 1.4.2.

Ejemplo 249

Datos de inhibición de la proliferación celular seleccionados

20

ES 2 555 224 T3

Líneas celulares:

Cáncer humano	Línea celular	Medio	Fármaco positivo	Tiempo de incubación
Mieloma múltiple	MV4-11	IMDM	Cisplatino	72 horas
	RPMI-8226	RPMI-1640		
	NCI-h929	RPMI-1640 + 2-mercaptoetanol 0,05 mM		

Se cultivaron todas las células en medios complementados con FBS al 10% excepto para las que se marcó especialmente, a la temperatura de 37°C, el 5% de CO₂ y el 95% de humedad. Se adquirieron todos los medios de cultivo de GIBCO (EE.UU., cat. de IMDM. 12200-036; medio RPMI 1640 cat. 31800-022; 2-mercaptoetanol cat. 21985-023).

5 Reactivos:

Polvo de reactivo de MTS CellTiter 96® Aqueous (N.º de cat.: G11 12, Promega. Almacenar el polvo de reactivo de MTS desecado a 4°C protegido de la luz).

Metosulfato de fenazina (PMS) (n.º de producto: P9625, SIGMA. Almacenar el polvo de PMS desecado a 4°C protegido de la luz)

10 Preparación de la disolución de PMS:

PMS 0,92 mg/ml en DPBS esterilizado por filtración a través de un filtro de 0,2 µm en un recipiente estéril, protegido de la luz. Almacenar a -20°C.

Preparación de la disolución de MTS:

15 El siguiente protocolo se recomienda durante la preparación de 21 ml de disolución de MTS (suficientes para diez placas de 96 pocillos).

a. Seleccionar un recipiente protegido de la luz o envolver un recipiente con papel de aluminio.

b. Añadir 21 ml de DPBS al recipiente.

c. Pesar 42 mg de polvo de reactivo de MTS y añadir a DPBS.

20 d. Mezclar a velocidad moderada sobre una placa agitadora magnética durante 15 minutos o hasta que el MTS se disuelve completamente.

e. Medir el pH de la disolución de MTS. El pH óptimo es de entre pH 6,0 y 6,5. Si la disolución está por encima de pH 6,5, ajustar a pH 6,5 con HCl 1 N.

f. Esterilizar por filtración la disolución de MTS a través de un filtro de 0,2 µm en un recipiente estéril, protegido de la luz.

25 g. Almacenar la disolución de MTS a -20°C, protegida de la luz.

Preparación de la mezcla de MTS/PMS:

30 Con el fin de preparar reactivos suficientes para una placa de 96 pocillos que contiene células cultivadas en un volumen de 100 µl, descongelar la disolución de MTS y la disolución de PMS. Se tardan aproximadamente 90 minutos a temperatura ambiente o 10 minutos en un baño de agua a 37°C en descongelar completamente el tamaño de 20 ml de la disolución de MTS. (Nota: por comodidad, la primera vez que se descongela el producto, puede transferirse todo el contenido del tubo de 1 ml de disolución de PMS al frasco de 20 ml de disolución de MTS. Esta mezcla debe almacenarse a -20°C entre usos. Si se almacenan las disoluciones de PMS y MTS a 4°C, no combinar estas disoluciones hasta inmediatamente antes de su adición a la placa de ensayo).

35 b. Retirar 2,0 ml de disolución de MTS del frasco de reactivo de color ámbar usando una técnica aséptica y transferir a un tubo de ensayo.

c. Añadir 100 µl de disolución de PMS a los 2,0 ml de disolución de MTS inmediatamente antes de su adición a la placa de cultivo que contiene células.

d. Remover suavemente el tubo para garantizar un mezclado completo de la disolución de MTS/PMS combinada.

Equipo:

5 Espectrómetro de microplacas SpectraMAX plus modelo 3011, Molecular Devices Corp. (California, EE.UU.); incubador con camisa de CO₂-agua, Thermo (EE.UU.). Microscopio inverso, Chongguang XDS-1B, Chongqing Guangdian Corp. (Chongqing, R.P. de China).

Citotoxicidad y determinación de CI₅₀:

1. Se recogieron las células respectivamente durante el periodo de crecimiento logarítmico y se contaron con un hemocitómetro. La viabilidad celular era superior al 98% mediante exclusión de azul tripano.
 - 10 2. Se ajustaron las concentraciones celulares a $2,22 \times 10^5$ ó $1,11 \times 10^5$ ó $5,56 \times 10^4$ células/ml con medio respectivo.
 3. Se añadieron 90 µl de suspensiones de células a placas de 96 pocillos (por triplicado para cada concentración celular), las densidades celulares finales fueron de 2×10^4 ó 1×10^4 ó 5×10^3 células/pocillo. Se usó la densidad de 5×10^3 células/pocillo para la primera prueba. Se determinó la densidad celular apropiada y se ajustó según los resultados de la primera prueba.
 - 15 4. Al siguiente día, se disolvieron artículo de prueba o fármacos positivos con DMSO como disolución madre a la concentración de 20 mM.
 5. Se dispensaron 10 µl de disolución de fármaco en cada pocillo (por triplicado para cada concentración de fármaco).
 6. Se cultivaron las placas durante otras 72 horas, luego se midieron por medio del ensayo de MTS.
 - 20 7. Se preparó inmediatamente la disolución de MTS/PMS antes de su uso. Se introdujeron 20 µl de la mezcla en cada pocillo de la placa de ensayo de 96 pocillos que contenía 100 µl de medio de cultivo. (El volumen de reacción final fue de 120 µl).
 8. Se incubó la placa durante 1-4 horas a 37°C en una atmósfera con el 5% de CO₂ humidificada.
 9. Se registró la absorbancia a 490 nm usando un espectrómetro de microplacas SpectraMAX Plus.
 - 25 Análisis de datos:
- Se usó el software de GraphPad Prism versión 5 para calcular la CI₅₀. Se ajustaron las curvas gráficas usando un modelo de regresión no lineal con una dosis sigmoidea.

Resultados

En las tablas 27 y 28 se muestran los resultados:

30

Tabla 27. Valores de CI₅₀ (µM)

Ejemplo	MV4-11	RPMI 8226	NCI-H929
155	12,49	NC	3,964
120	4,054	1,538	2,806
180	10,95	9,135	10,94
9	6,782	16,14	11,54
181	1,199	3,412	4,415
182	2,025	11,87	7,076
183	1/829	9,604	4,603
140	5,514	11,19	8,843
189	4,712	8,324	3,045
191	2,397	6,862	3,264

Tabla 28. Porcentaje de inhibición a 30 µM de compuesto

Ejemplo	MV4-11	RPMI 8226	NCI-H929
155	97,60	53,87	73,72
120	95,09	76,43	89,78
180	90,71	79,74	100
9	91,08	71,25	91,44
181	96,63	82,15	93,5
182	91,09	90,21	96,52
183	94,36	82,34	98,62
140	94,29	65,26	96,73
189	97,91	99,87	98,51
191	87,43	93,08	93,96

Ejemplo 250

Tabla 29. Porcentaje de actividad de la enzima cuando se trata con 300 nM de compuesto (ATP presente a la Km de la enzima)

Ejemplo	CK1γ2(h)	CK1(y)	CK2(h)	Pim-1(h)	Pim-2(h)	Pim-3(h)
86	26		102	83	51	105
87	80		38	40	33	56
88	91		102	52	54	102
89	100		82	99	116	110
90	81		38	22	22	62
91	79		57	36	32	102
92	103	99	33	56	47	14
93	108	88	68	54	48	30
94	19	99	98	97	101	90
96	87	90	65	73	44	57
97	83	101	70	49	22	69
98	67	89	59	40	27	39
99	85	96	79	39	6	43
99	81	97	84	47	17	43
100	108	93	45	71	64	48
101	104	97	71	42	46	20
102	101	101	84	94	91	53
103	90	97	73	114	138	99
104	89	99	82	75	72	42
105	94	96	84	101	92	81
106	67	91	47	46	22	44
107	95	97	88	72	56	47
108	79	100	90	49	18	57
109	82	82	59	68	49	57
110	58	94	62	54	31	48
111	102	104	96	71	60	51
112	98	95	82	92	88	81
113	82	87	64	64	46	40
114	77	88	56	62	36	42
115	55	94	67	50	28	55
116	83	96	61	59	45	57
117	71	91	67	37	16	53
118	98	97	68	45	56	46
119	79	100	33	25	6	48
120	72	87	43	36	43	69
121	81	115	55	74	37	82
122	64	96	71	43	50	68
123	71	99	106	92	94	109
124	92	110	91	89	62	101
125	78	97	45	49	45	69
126	74	89	86	87	81	105
127	94	104	95	77	82	86
128	52	97	86	75	84	99
129	85	87	76	99	87	100

ES 2 555 224 T3

Ejemplo	CK1γ2(h)	CK1(y)	CK2(h)	Pim-1(h)	Pim-2(h)	Pim-3(h)
130	96	92	64	94	85	96
131	100	102	56	72	50	71
132	80	94	34	79	64	65
133	82	86	57	98	66	101
134	31	77	57	102	88	118
135	82	99	69	59	48	82
136	36	101	71	80	49	72
137	97	112	106	100	97	97
138	81	112	74	66	46	80
139	87	55	123	42	23	88
140	52	79	26	45	53	48
142	96		103	85	84	87
143	78	79	15	14	3	3
144	103	81	5	25	10	3
145	100	106	105	104	104	85
146	93	93	87	103	82	74
147	93	76	23	33	25	8
148	98	88	42	70	40	25
149	107	108	53	74	40	49
150	97	97	77	49	29	23
151	95	78	42	38	19	23
152	98	98	64	85	58	39
153	100	88	69	89	85	54
154	98	106	77	45	30	16
155	98	88	74	7	12	5
156	83	99	54	83	68	87
157	63	89	80	53	30	13
158	53	96	96	90	94	115
159	93	95	62	49	22	27
161	101	97	71	31	46	30
162	97	101	73	86	67	76
163	94	105	108	99	90	100
164	112	98	109	97	108	90
165	102	106	97	91	88	90
166	103	104	109	18	61	61
167	108	127	91	14	44	2
168	100		99	48	47	82
171	101	103	79	96	95	89
172	105	96	81	33	36	21
173	101	104	87	90	99	106
174	81	84	75	18	21	8
175	46	82	102	51	57	61
176	86	87	67	28	34	15
177	87	86	76	22	26	12
178	91	101	75	105	89	96
179	110	105	105	96	104	95
180	66	84	80	8	15	11
181	63	72	73	17	16	8
182	56	86	61	9	10	4
183	91	60	73	5	7	3
184	84	95	81	19	28	9
185	87	91	71	23	26	6
186	86	67	72	18	22	12
187	88	95	77	40	53	16
188	85	81	71	36	41	16
189	33	38	49	1	6	3
190	60	64	73	3	16	2
191	65	64	63	4	14	4
192	52	95	80	45	37	46
193	90	89	71	26	34	12
194	72	66	75	17	24	6
195	84	92	81	36	25	11

ES 2 555 224 T3

Ejemplo	CK1γ2(h)	CK1(y)	CK2(h)	Pim-1(h)	Pim-2(h)	Pim-3(h)
196	99	99	93	50	55	51
197	102	106	94	43	58	54
198	104	106	98	60	44	36
199	91	98	107	99	90	99
200	92	101	101	95	92	100
201	103	110	104	93	92	106
202	84	97	85	84	72	87
203	95	103	84	25	58	51
204	91	86	74	19	40	25
205	88	72	81	24	47	17
206	103	87	21	48	26	24
207	103	77	94	18	67	20
208	99	104	39	36	17	21
209	91	106	54	42	41	42
211	54	93	106	71	24	61
212	28	96	90	75	46	53
214	41	79	77	25	13	16
215	51	86	97	34	22	41
216	39	92	60	40	10	76
217	109		116	101	91	105
218	82		80	96	91	100
219	55	100	58	57	41	50
220	98	114	102	98	91	115
221	97	90	85	92	78	78
222	37	78	67	69	25	78
223	28	100	89	56	23	79
224	53	64	71	16	15	9
225	66	91	67	61	47	55

Ejemplo 251

Tabla 30. Cl_{50} de compuesto (nM) (ATP presente a la K_m de la enzima)

Ejemplo	CK1γ2(h)	CK1(y)	CK2(h)	Pim-1(h)	Pim-2(h)	Pim-3(h)
86	86					
87			261	295	80	263
90			291	97	89	419
91			222	255	127	1000
92			186	628	228	31
94	38					
98			422	204	136	169
99				137	18	199
106			361	166	127	298
117				164	50	436
119			176	186	16	267
120	676	>1000	214	170	225	271
143			66	20	5	3
144			23	78	18	9
147			134	258	90	31
144			23	78	18	9
147			134	258	90	31
151			415	246	98	171
155				19	14	9
159				>1000	104	231
172				157	142	46
174				58	75	16
176			669	487	108	18
177			705	96	87	22
180				13	15	15
181				79	44	34
189	164	334	364	4	9	4

Ejemplo	CK1γ2(h)	CK1(y)	CK2(h)	Pim-1(h)	Pim-2(h)	Pim-3(h)
191				6	23	5
204				99	217	109
205				54	199	38
208			129	288	43	65
214				95	35	60
219			476	475	146	249

INCORPORACIÓN COMO REFERENCIA

Todas las patentes estadounidenses y las solicitudes de patentes estadounidenses publicadas citadas en el presente documento se incorporan como referencia.

EQUIVALENCIAS

5 Aunque se han descrito e ilustrado en el presente documento varias realizaciones de la presente invención, los expertos en la técnica preverán fácilmente una variedad de otros medios y/o estructuras para realizar las funciones y/o obtener los resultados y/o una o más de las ventajas descritas en el presente documento, y se considera que cada una de tales variaciones y/o modificaciones está dentro del alcance de la presente invención. Más generalmente, los expertos en la técnica apreciarán fácilmente que se pretende que todos los parámetros, dimensiones, materiales y configuraciones descritos en el presente documento sean a modo de ejemplo y que los parámetros, dimensiones, materiales y/o configuraciones reales dependerán de la aplicación o aplicaciones específicas para las que se usan las enseñanzas de la presente invención. Los expertos en la técnica reconocerán, o podrán determinar usando tan sólo experimentación de rutina, muchos equivalentes a las realizaciones específicas de la invención descritas en el presente documento. Por tanto, debe entenderse que las realizaciones anteriores se presentan a modo de ejemplo únicamente y que, dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas y equivalentes de las mismas, la invención puede ponerse en práctica de modo distinto al descrito y reivindicado específicamente. La presente invención se refiere a cada característica, sistema, artículo, material, kit y/o método individual descritos en el presente documento. Además, cualquier combinación de dos o más de tales características, sistemas, artículos, materiales, kits y/o métodos, si tales características, sistemas, artículos, materiales, kits y/o métodos no son mutuamente incompatibles, se incluye dentro del alcance de la presente invención.

LISTA DE SECUENCIAS

<110> Jasco Pharmaceuticals, LLC

<120> INHIBIDORES DE AMINOPIRIDINA CINASA

<130> JPX-003.25

<150> Documento US 61/289.685
<151> 23-12-2009

<150> Documento US 61/324.481
<151> 15-04-2010

<160> 1

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1
<211> 14
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> péptido sintético

<400> 1

Lys Arg Arg Arg Ala Leu Ser Val Ala Ser Leu Pro Gly Leu
1 5 10

<110> Jasco Pharmaceuticals, LLC

<120> INHIBIDORES DE AMINOPIRIDINA CINASA

<130> LPT64168P.EPP

5

<140> Documento PCT/US2010/062024

<141> 23-12-2010

<140> Documento US 61/289.685

10

<141> 23-12-2009

<140> Documento US 61/324.481

<141> 15-04-2010

15

<150> Documento EP10805355.4

<151> 23-12-2010

<160> 1

20

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1

<211> 14

<212> PRT

25

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> péptido sintético

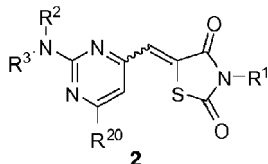
30

<400> 1

Lys Arg Arg Arg Ala Leu Ser Val Ala Ser Leu Pro Gly Leu
1 5 10

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula 2:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que independientemente para cada aparición:

5 R^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo, heteroaralquilo, heterociclilalquilo, $-\text{COR}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{SO}_2(\text{R}^6)$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^7)$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^7)$ y $-\text{C}(\text{R}^4)_2\text{p}-\text{R}^5$;

10 R^2 y R^3 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo, heteroaralquilo, heterociclilalquilo, $-\text{C}(\text{R}^4)_2\text{p}-\text{R}^5$, $-\text{COR}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{SO}_2(\text{R}^6)$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^7)$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^7)-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^6)(\text{OR}^7)$; o R^2 y R^3 se unen juntos para formar un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido;

R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclilalquilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo;

15 R^5 se selecciona del grupo que consiste en arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-\text{N}(\text{R}^8)(\text{R}^9)$, $-\text{N}(\text{R}^8)\text{COR}^9$, $-\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{N}(\text{R}^8)\text{SO}_2(\text{R}^9)$, $-\text{CON}(\text{R}^8)(\text{R}^9)$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)(\text{R}^9)$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^8)(\text{R}^9)$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{COOR}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OH})(\text{R}^8)$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{OR}^8$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^8$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$, $-\text{OR}^8$, $-\text{COR}^8$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^8)(\text{OR}^9)$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^8)(\text{OR}^9)$ y $-\text{N}(\text{R}^8)\text{P}(\text{O})(\text{OR}^8)(\text{OR}^9)$;

R^6 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo, heteroaralquilo y heterociclilalquilo;

20 R^7 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo, heteroaralquilo y heterociclilalquilo; o R^6 y R^7 se unen juntos para formar un anillo heterocíclico;

R^8 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo, heteroaralquilo y heterociclilalquilo;

R^9 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo, heteroaralquilo y heterociclilalquilo; o R^8 y R^9 se unen juntos para formar un anillo heterocíclico;

25 R^{20} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo, heteroaralquilo, heterociclilalquilo, halógeno, haloalquilo, trifluorometilo, fluoroalquilo, perfluoroalquilo, tio, ciano, hidroxilo, metoxilo, alcoxilo, fenoxilo, ariloxilo, heteroariloxilo, carboxilo, alcocarbonilo, acilo, nitro, amino, alquilamino, arilamino, heteroarilamino, amido, acilamino, sulfato, sulfonato, sulfonilo, sulfóxido, sulfonamido, sulfamoilo, $-\text{C}(\text{R}^4)_2\text{p}-\text{R}^5$; $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, OR^{16} y SR^{16} ;

30 R^{14} y R^{15} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo, heteroaralquilo, heterociclilalquilo, $-\text{C}(\text{R}^4)_2\text{p}-\text{R}^5$, $-\text{COR}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{SO}_2(\text{R}^6)$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^7)$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^7)$ y $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^6)(\text{OR}^7)$; o R^{14} y R^{15} se unen juntos para formar un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido;

35 R^{16} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo, heteroaralquilo, heterociclilalquilo, $-\text{C}(\text{R}^4)_2\text{p}-\text{R}^5$, $-\text{COR}^6$ y $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^7)$; y

p es 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;

en la que uno cualquiera de los alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo, heteroaralquilo y heterociclilalquilo mencionados anteriormente puede estar opcionalmente sustituido.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que se aplica uno o más de lo siguiente,

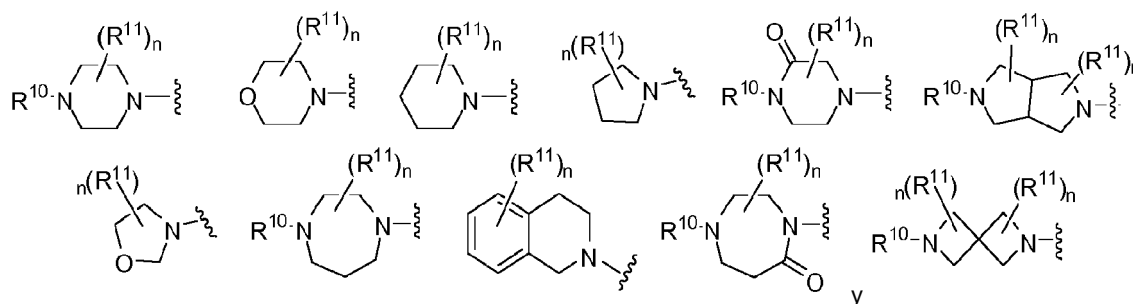
40 a) R^1 es hidrógeno;

b) R²⁰ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, trifluorometilo, -[C(R⁴)₂]_p-R⁵, NR¹⁴R¹⁵, OR¹⁶ y SR¹⁶;

en la que uno cualquiera de los alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo mencionados anteriormente puede estar opcionalmente sustituido, o

5 R²⁰ es hidrógeno.

c) R² y R³ se unen juntos para formar un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido, en el que opcionalmente R² y R³ se unen juntos para formar un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en:



en las que, independientemente para cada aparición:

R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo, heteroaralquilo, heterociclilalquilo, -[C(R⁴)₂]_p-R⁵, -COR¹², -C(O)OR¹², -SO₂(R¹²), -C(O)N(R¹²)(R¹³), -SO₂N(R¹²)(R¹³) y -P(O)(OR¹²)(OR¹³);

15 R¹² y R¹³ se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo, heteroaralquilo y heterociclilalquilo; o R¹² y R¹³ se unen juntos para formar un anillo heterocíclico;

20 R¹¹ se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, halógeno, haloalquilo, tio, ciano, hidroxialquilo, alcoxilo, alquilalcoxilo, alquiltio, nitro, ciano, -N(R¹⁷)(R¹⁸), -N(R¹⁷)COR¹⁸, -N(R¹⁷)C(O)OR¹⁸, -N(R¹⁷)SO₂(R¹⁸), -CON(R¹⁷)(R¹⁸), -OC(O)N(R¹⁷)(R¹⁸), -SO₂(R¹⁷)(R¹⁸), -OC(O)OR¹⁷, -COOR¹⁷, -C(O)N(OH)(R¹⁷), -OS(O)₂OR¹⁷, -S(O)₂OR¹⁷, -S(O)₂R¹⁷, -OR¹⁷, -COR¹⁷, -OP(O)(OR¹⁷)(OR¹⁸), -P(O)(OR¹⁷)(OR¹⁸), -N(R¹⁷)P(O)(OR¹⁸)(OR¹⁸) y -[C(R⁴)₂]_p-R⁵;

25 R¹⁷ y R¹⁸ se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo, heteroaralquilo y heterociclilalquilo; o R¹⁷ y R¹⁸ se unen juntos para formar un anillo heterocíclico; y

n es 0, 1, 2 ó 3;

en la que uno cualquiera de los alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo, heteroaralquilo y heterociclilalquilo mencionados anteriormente puede estar opcionalmente sustituido, y en el que incluso más opcionalmente se aplica uno o más de lo siguiente,

30 i) R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -[C(R⁴)₂]_p-R⁵, -COR¹², -C(O)OR¹² y -SO₂(R¹²);

en la que uno cualquiera de los alquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo mencionados anteriormente puede estar opcionalmente sustituido;

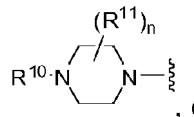
ii) n es 0;

35 iii) n es 1, en el que opcionalmente

R¹¹ se selecciona del grupo que consiste en alquilo, heterociclilo, ciano, hidroxialquilo, -N(R¹⁷)(R¹⁸), -CON(R¹⁷)(R¹⁸) y -[C(R⁴)₂]_p-R⁵;

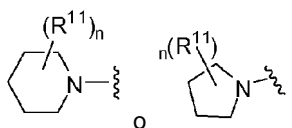
en el que cualquiera de los alquilo y heterociclilo mencionados anteriormente puede estar opcionalmente sustituido;

iv) R² y R³ se unen juntos para formar un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de fórmula:



en la que opcionalmente n es 0 ó 1;

5 v) R² y R³ se unen juntos para formar un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de fórmula:



3. Compuesto según la reivindicación 1 ó 2, parte a), en el que R² y R³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueniilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-\text{C}(\text{R}^4)_2\text{-R}^5$, $-\text{COR}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{SO}_2(\text{R}^6)$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^7)$ y $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^7)$, en el que cualquiera de los alquilo, alqueniilo, alquinilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo mencionados anteriormente puede estar opcionalmente sustituido.

4. Compuesto según la reivindicación 3, en el que R³ es $-\text{C}(\text{R}^4)_2\text{-R}^5$, en el que opcionalmente se aplica uno cualquiera o más de lo siguiente,

a) R² es opcionalmente alquilo sustituido;

b) R⁴ es hidrógeno;

15 c) R⁴ es hidroxilo;

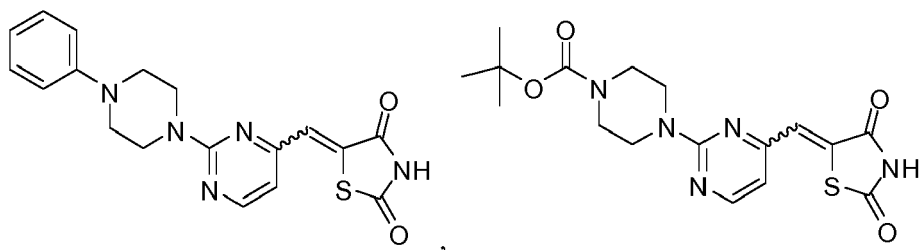
d) R⁵ es arilo, heteroarilo, heterociclilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

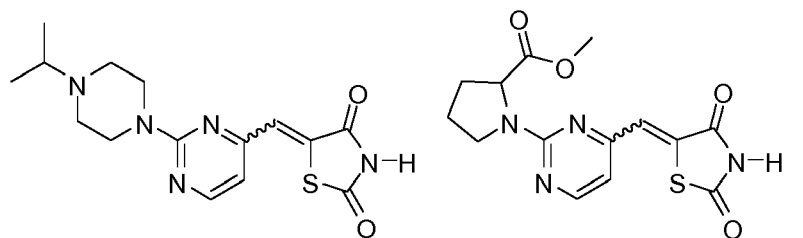
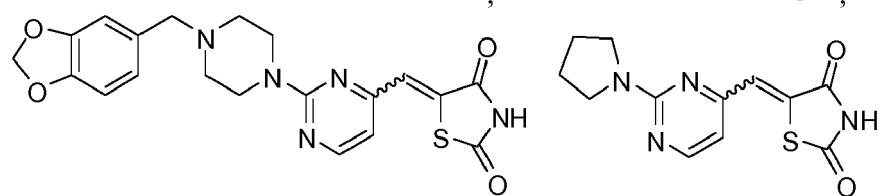
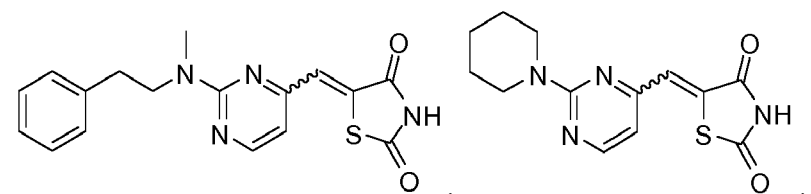
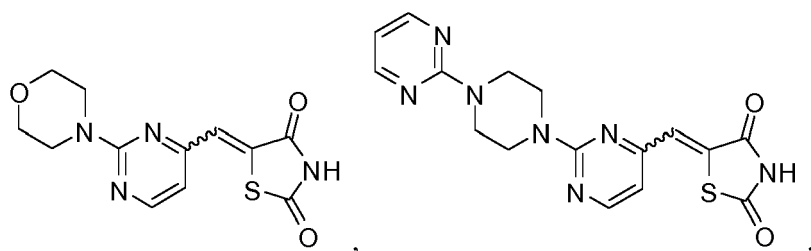
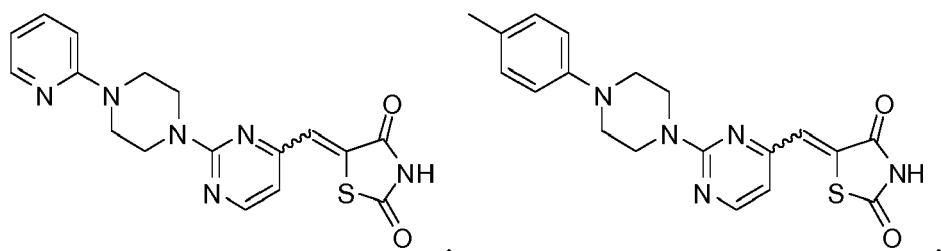
e) p es 1, 2 ó 3;

20 f) R⁵ se selecciona del grupo que consiste en $-\text{N}(\text{R}^8)(\text{R}^9)$, $-\text{N}(\text{R}^8)\text{COR}^9$, $-\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{N}(\text{R}^8)\text{SO}_2(\text{R}^9)$, $-\text{CON}(\text{R}^8)(\text{R}^9)$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)(\text{R}^9)$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^8)(\text{R}^9)$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^8$, $-\text{COOR}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OH})(\text{R}^8)$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{OR}^8$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^8$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$, $-\text{OR}^8$, $-\text{COR}^8$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^8)(\text{OR}^8)$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^8)(\text{OR}^8)$ y $-\text{N}(\text{R}^8)\text{P}(\text{O})(\text{OR}^9)(\text{OR}^9)$, en el que opcionalmente

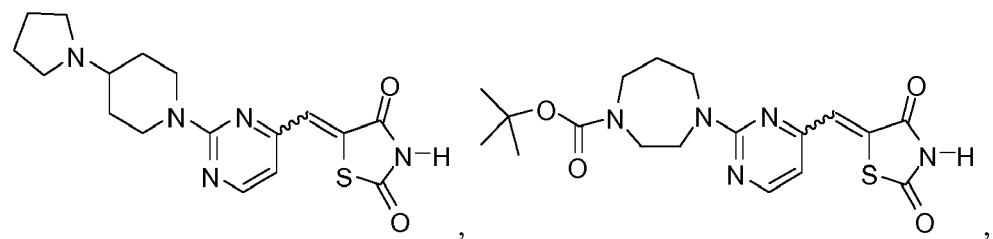
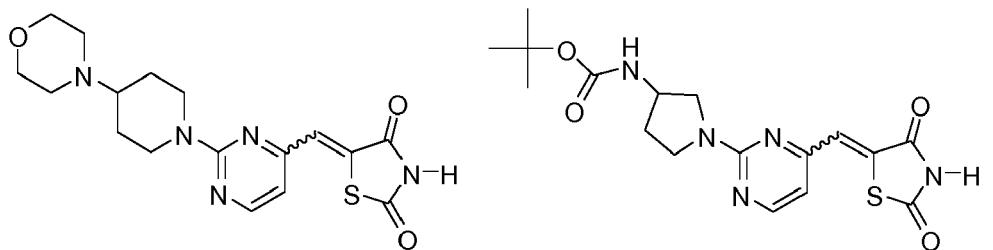
R⁵ es $-\text{N}(\text{R}^8)(\text{R}^9)$.

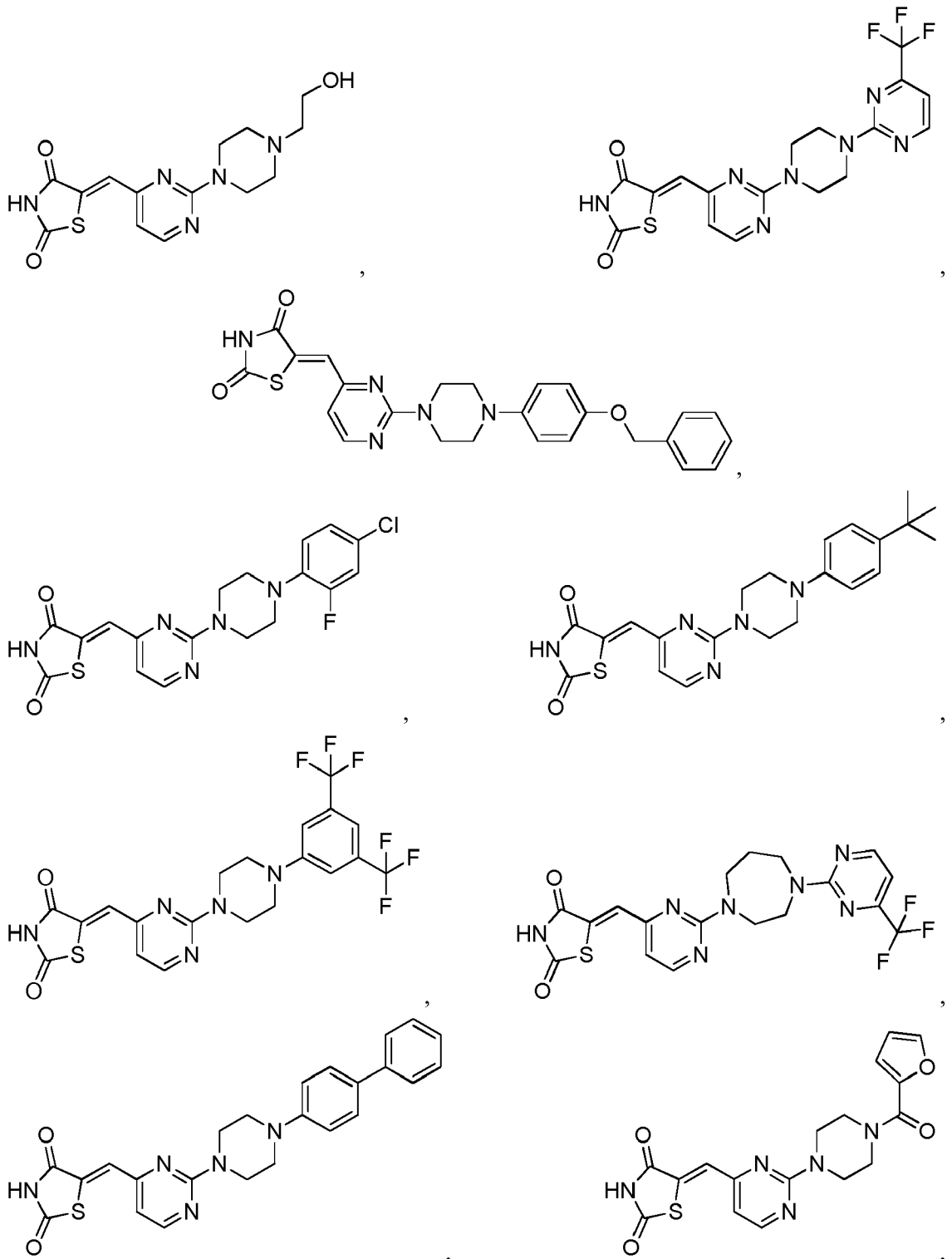
5. Compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado del grupo que consiste en:

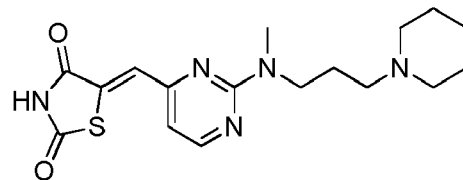
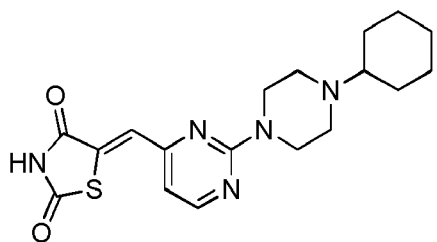
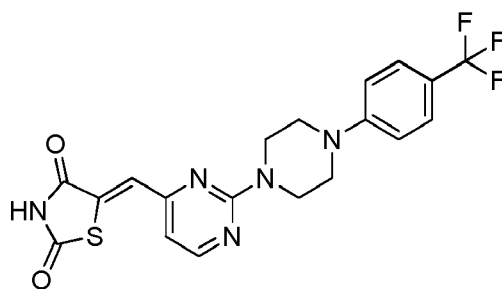
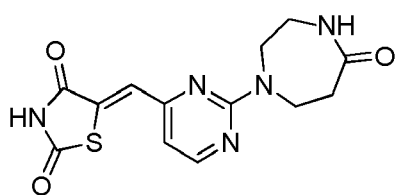
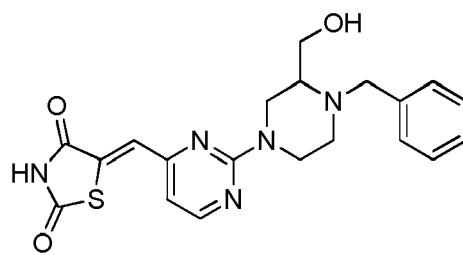
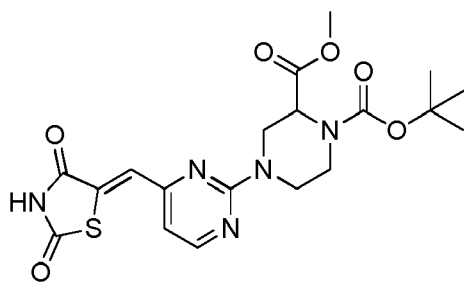
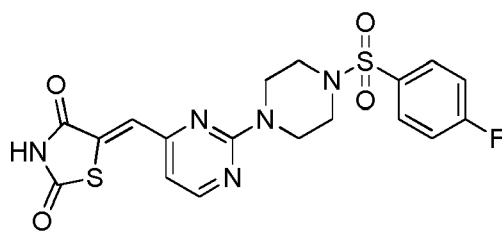
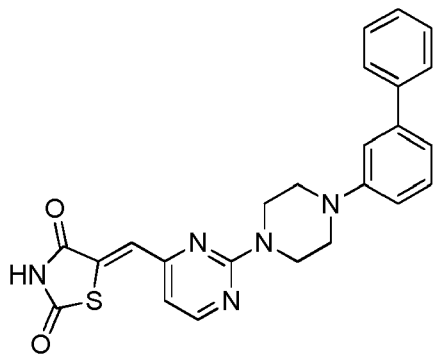
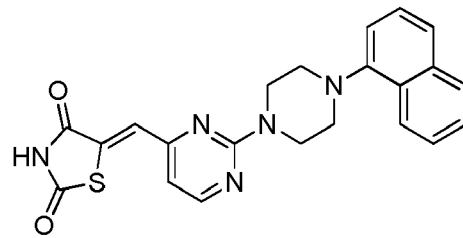
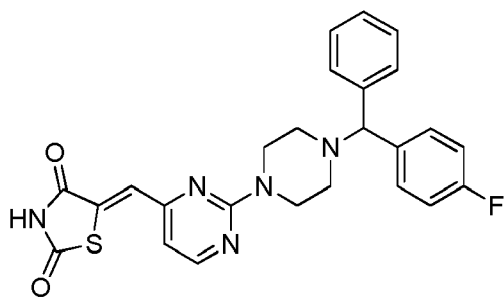




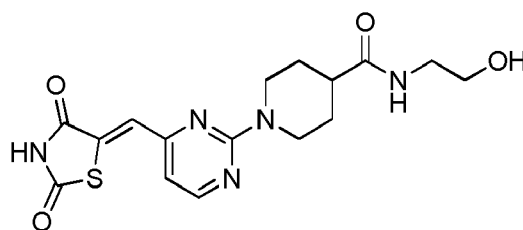
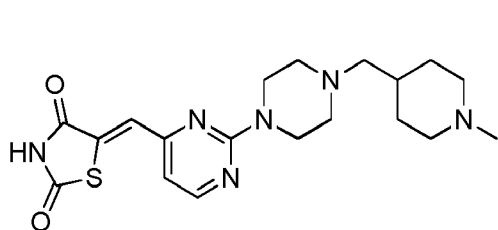
5

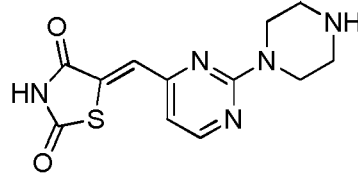
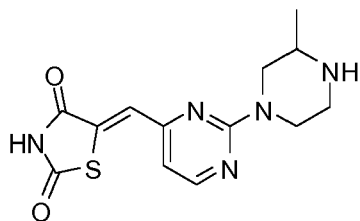
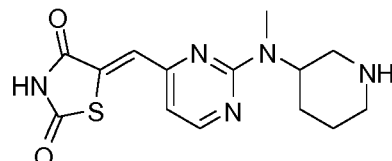
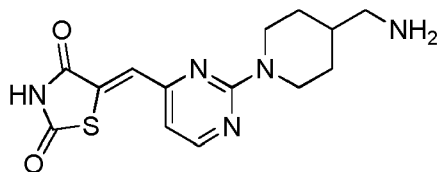
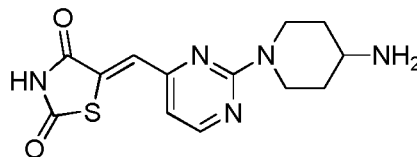
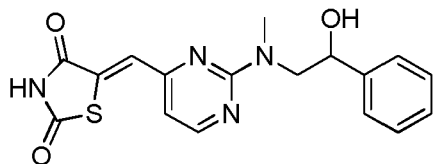
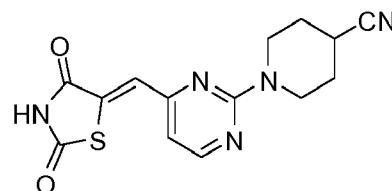
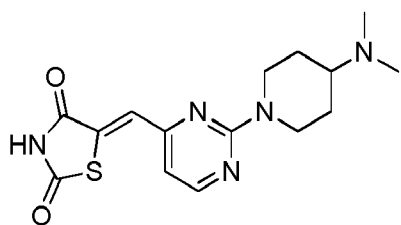
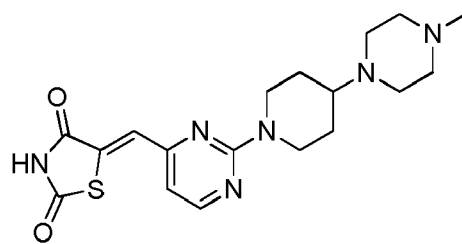
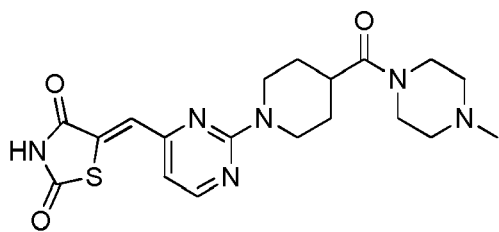




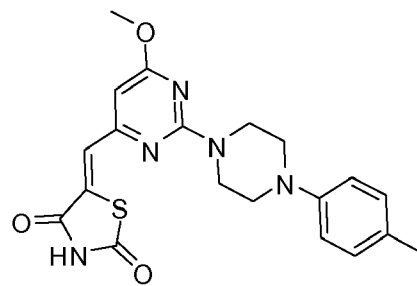
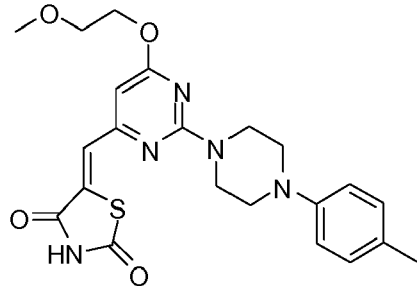
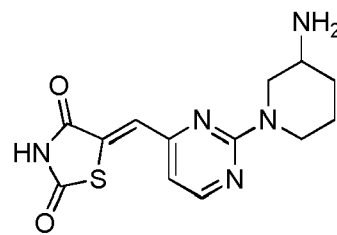
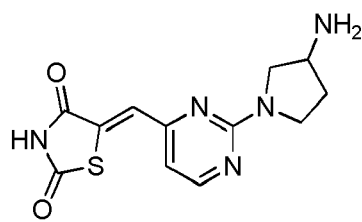
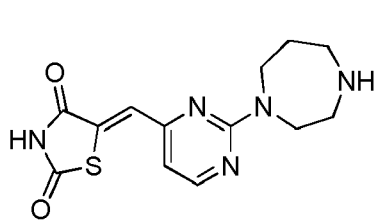


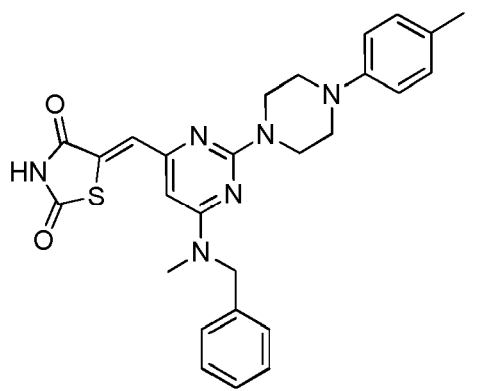
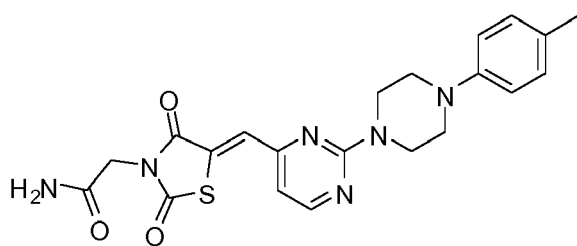
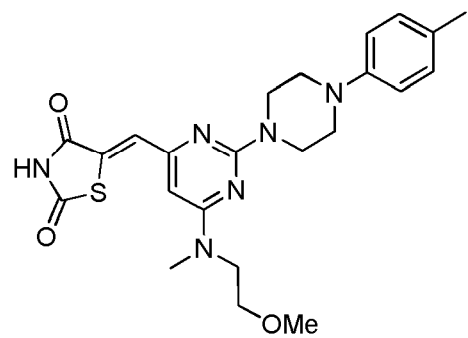
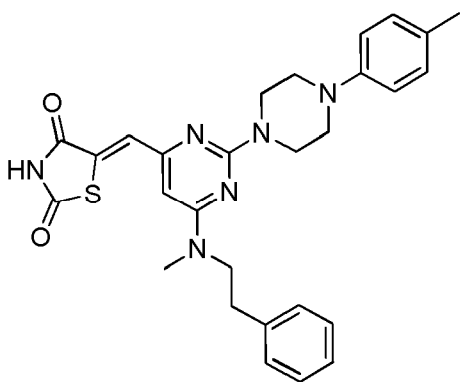
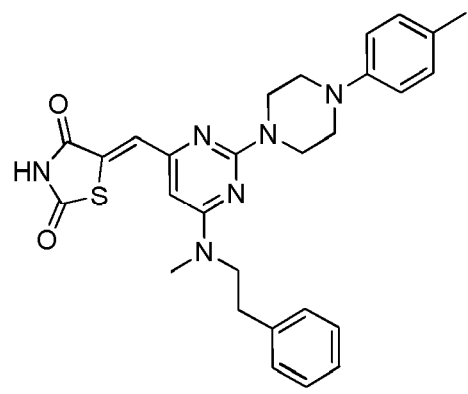
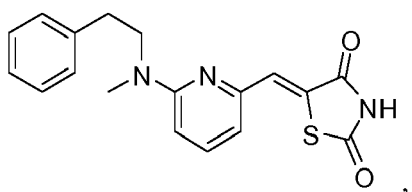
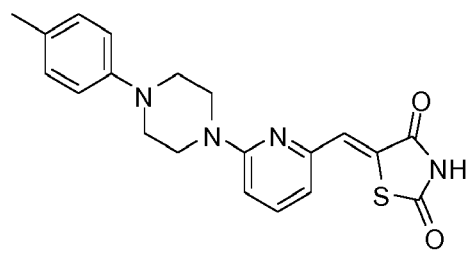
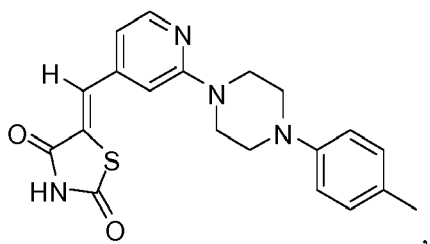
5



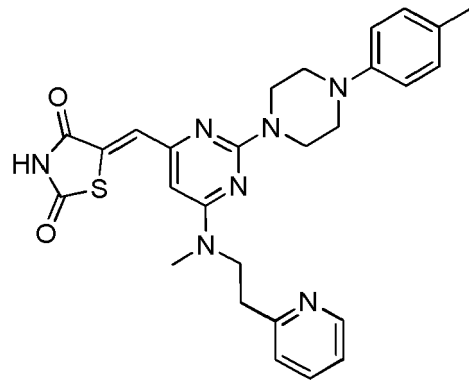


5

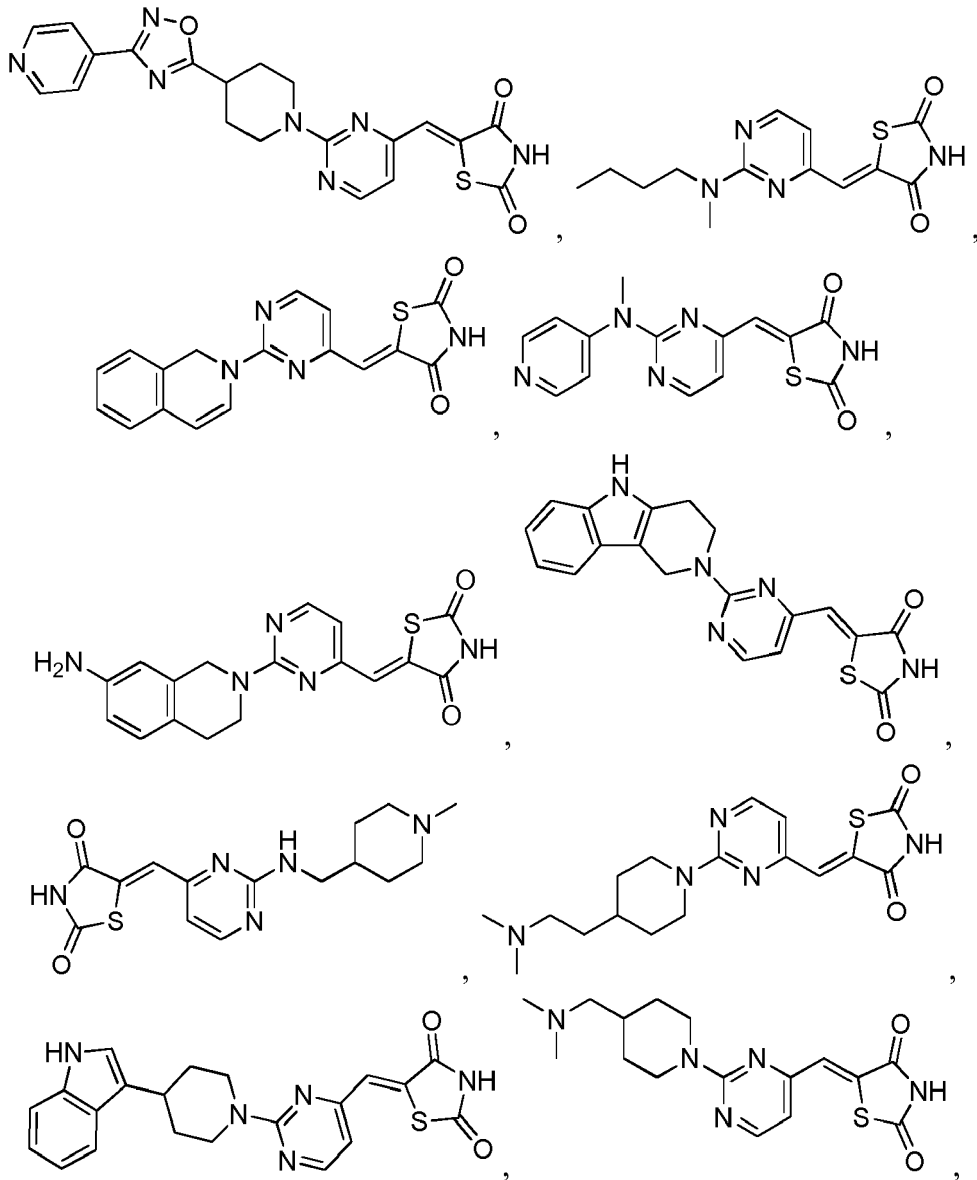




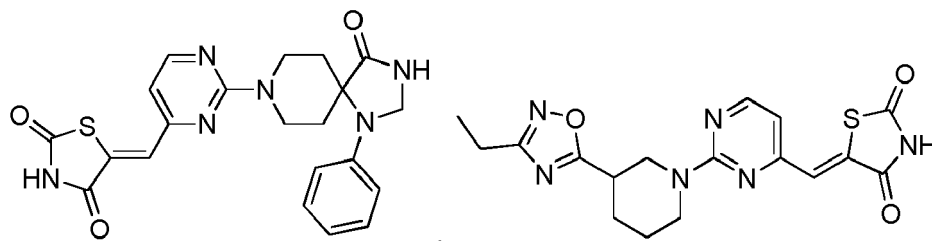
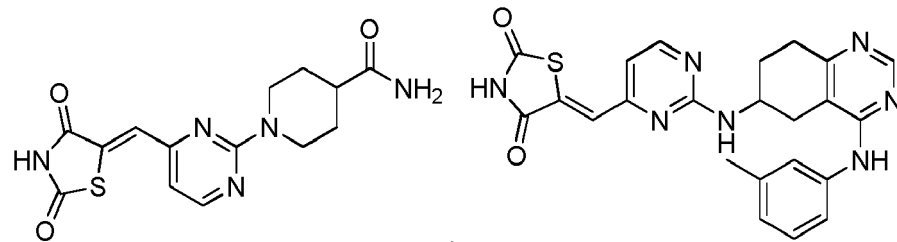
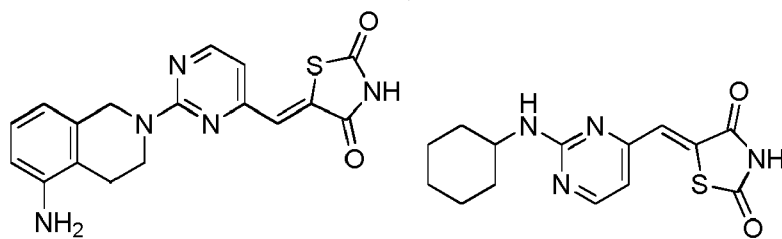
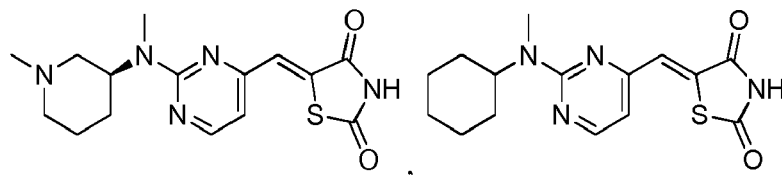
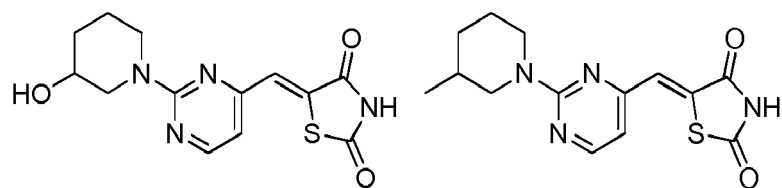
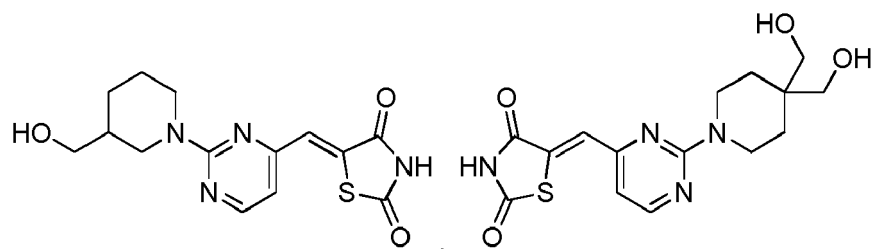
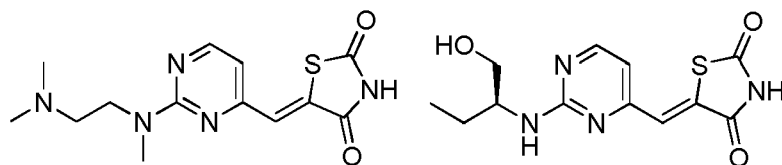
5 y



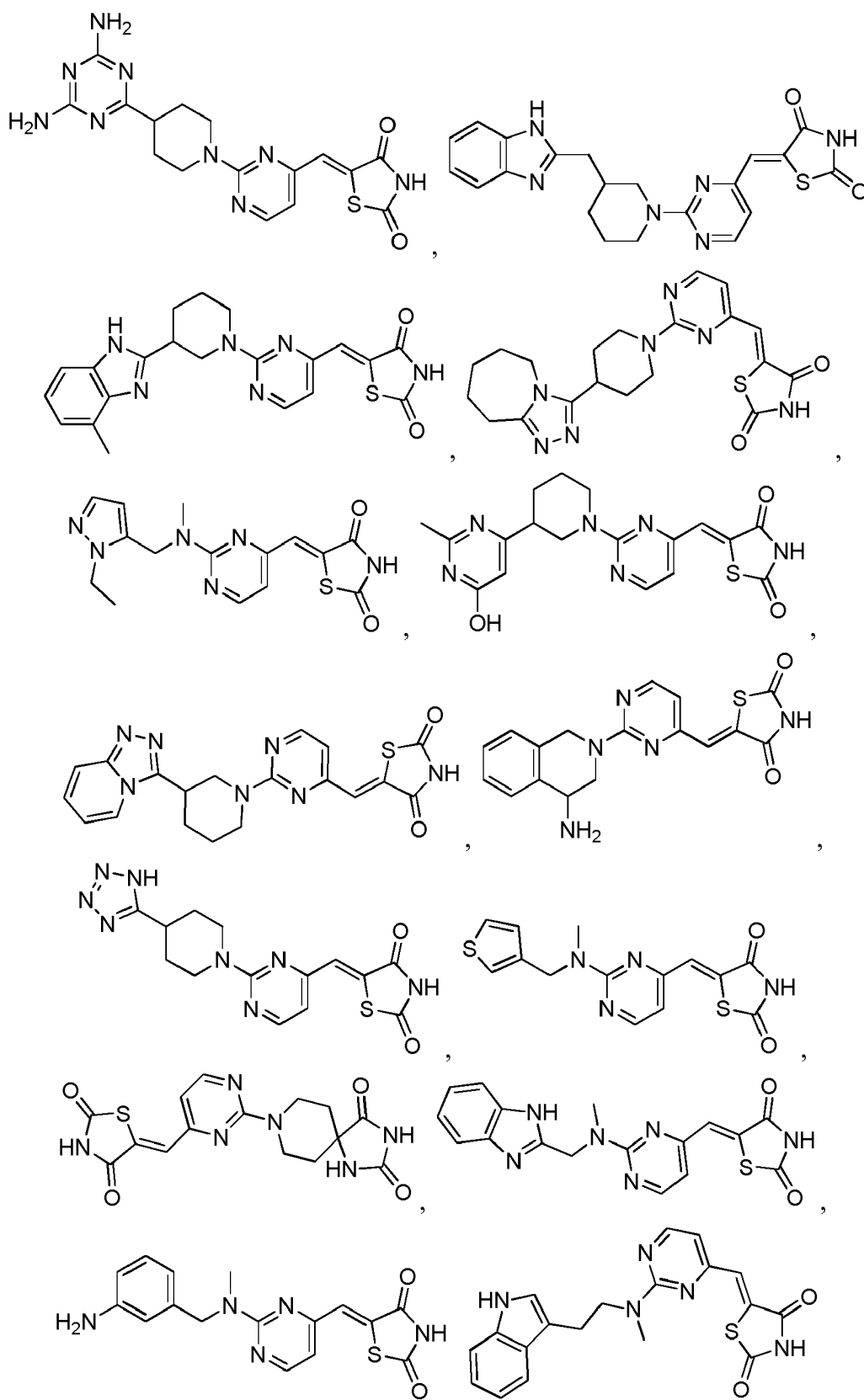
6. Compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado del grupo que consiste en:

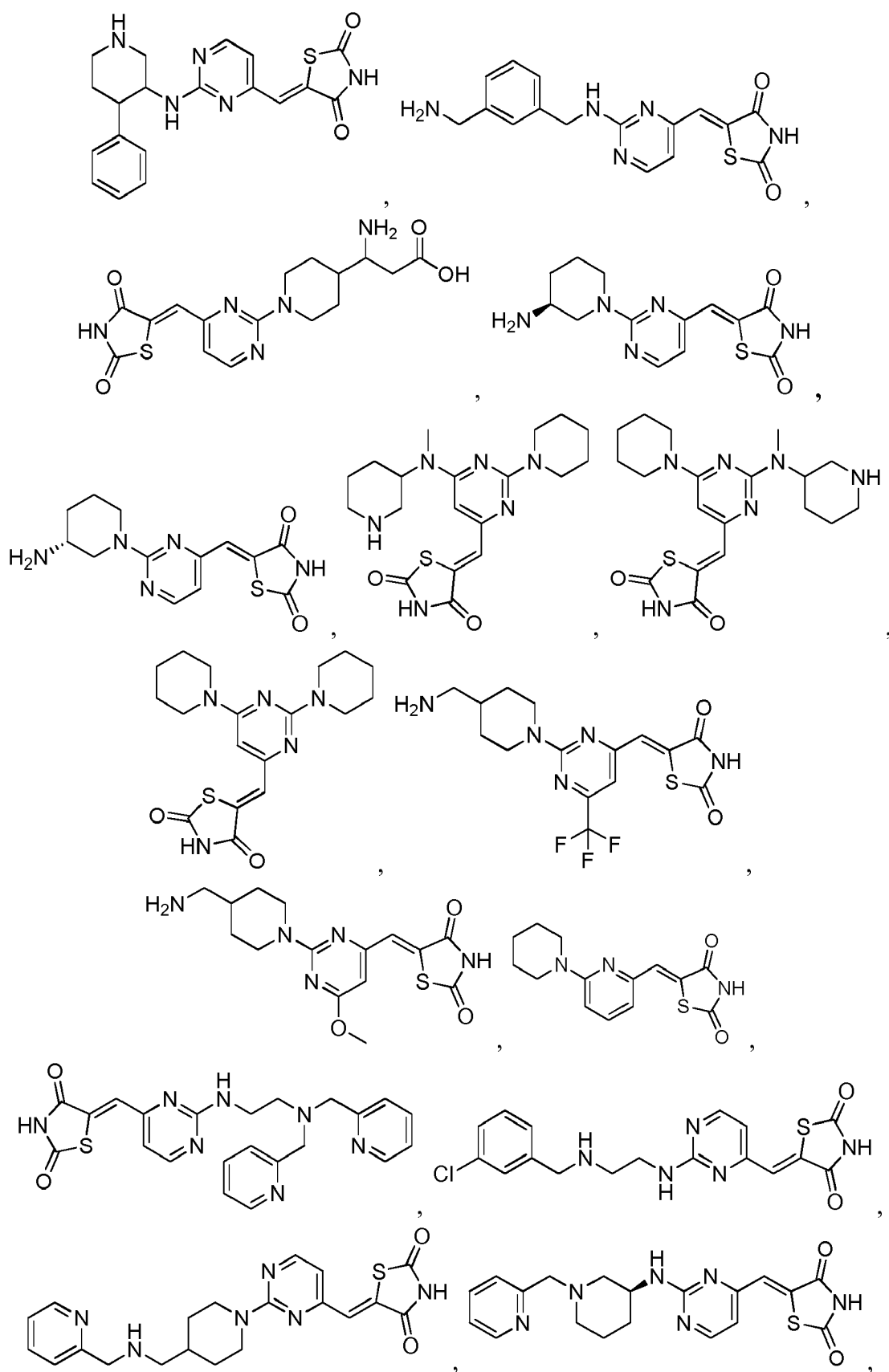


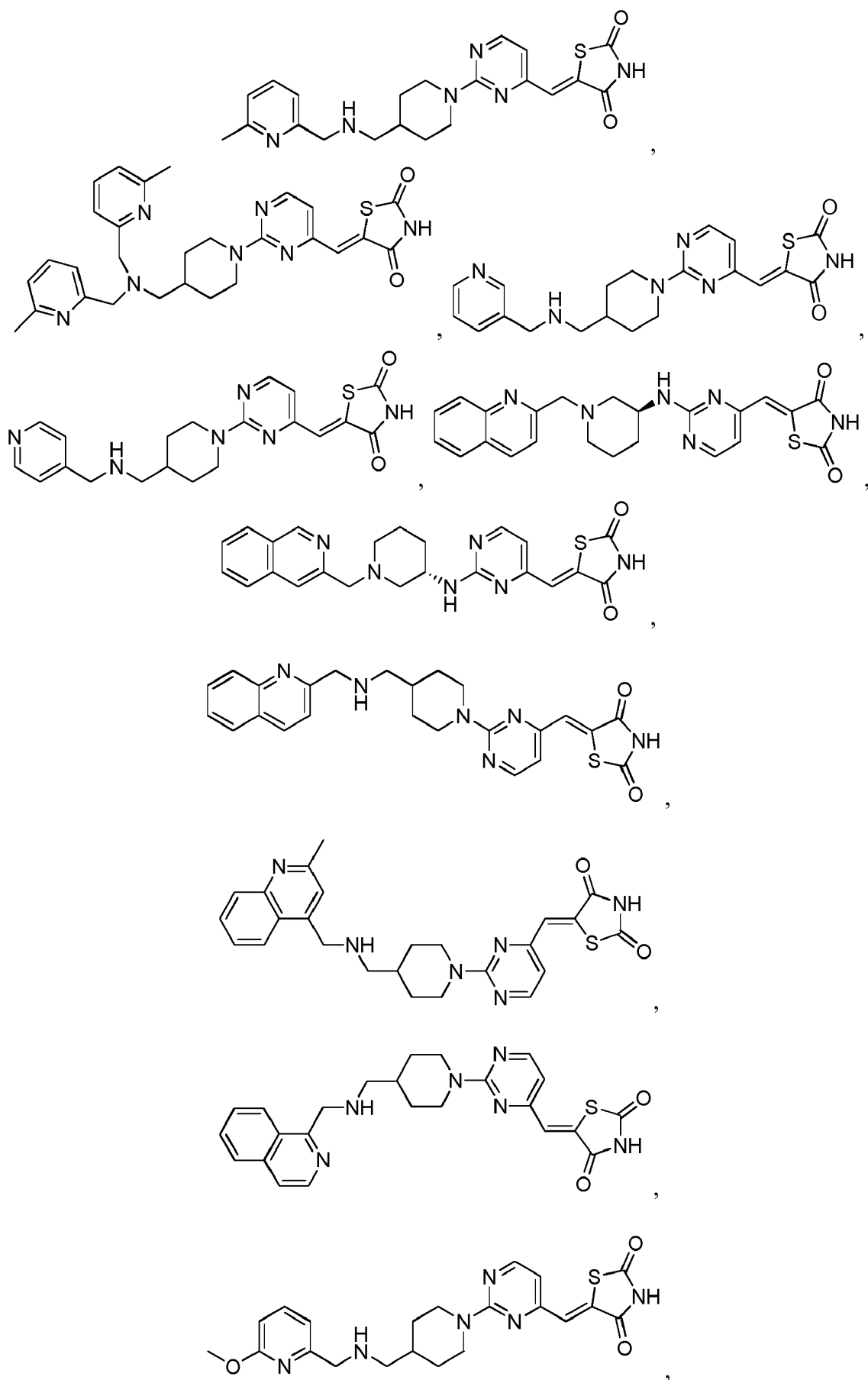
5



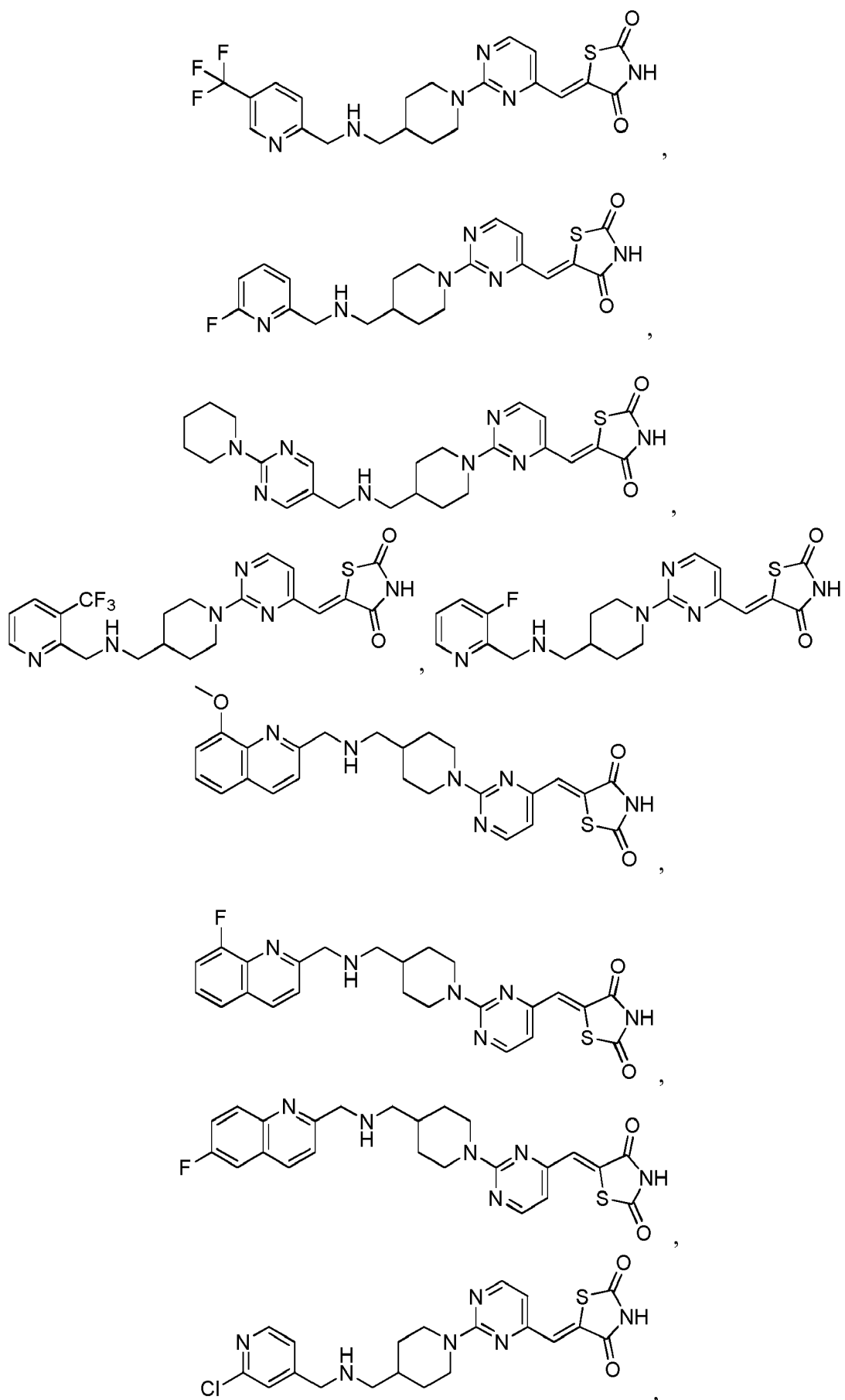
5



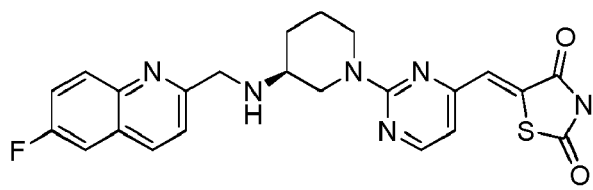
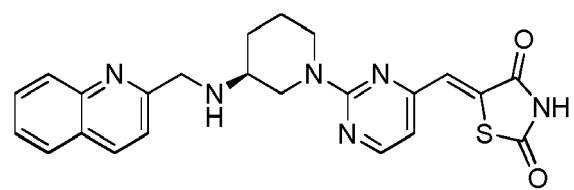
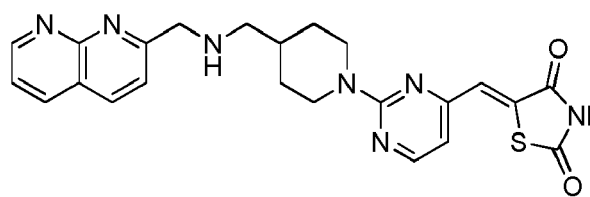
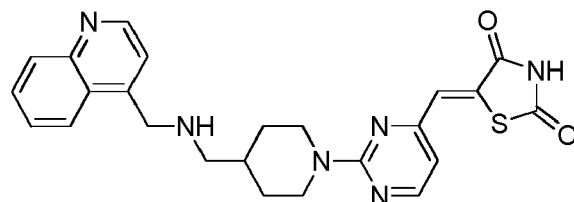
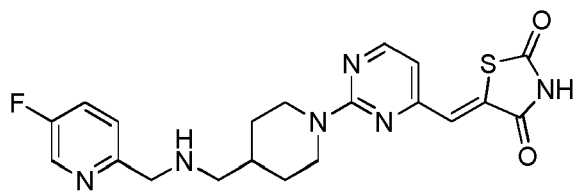




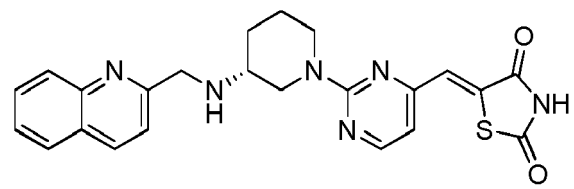
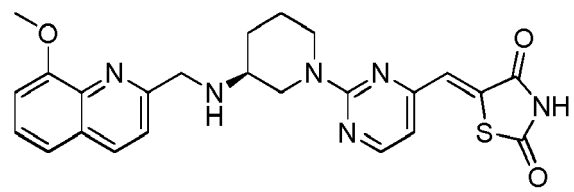
5

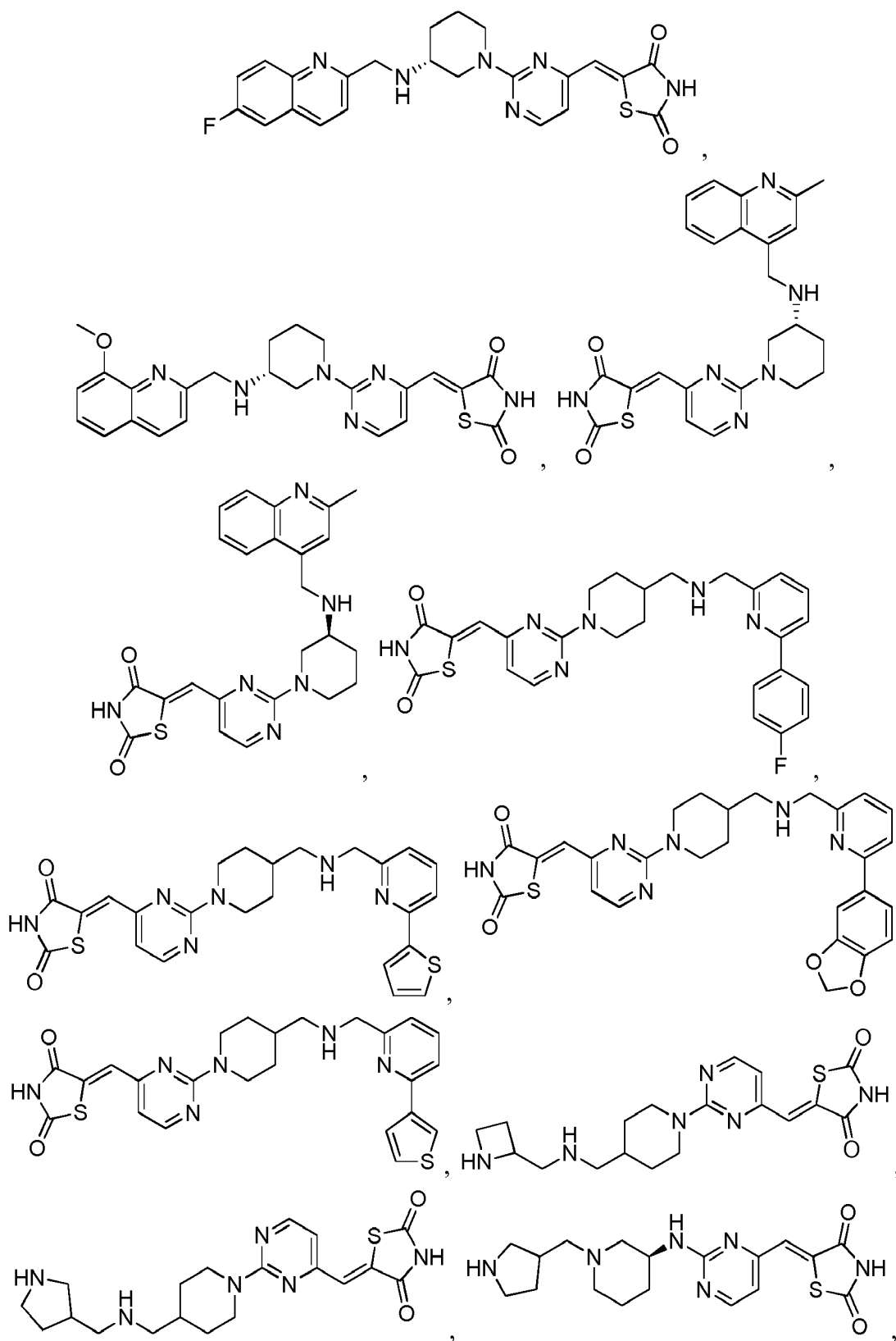


5

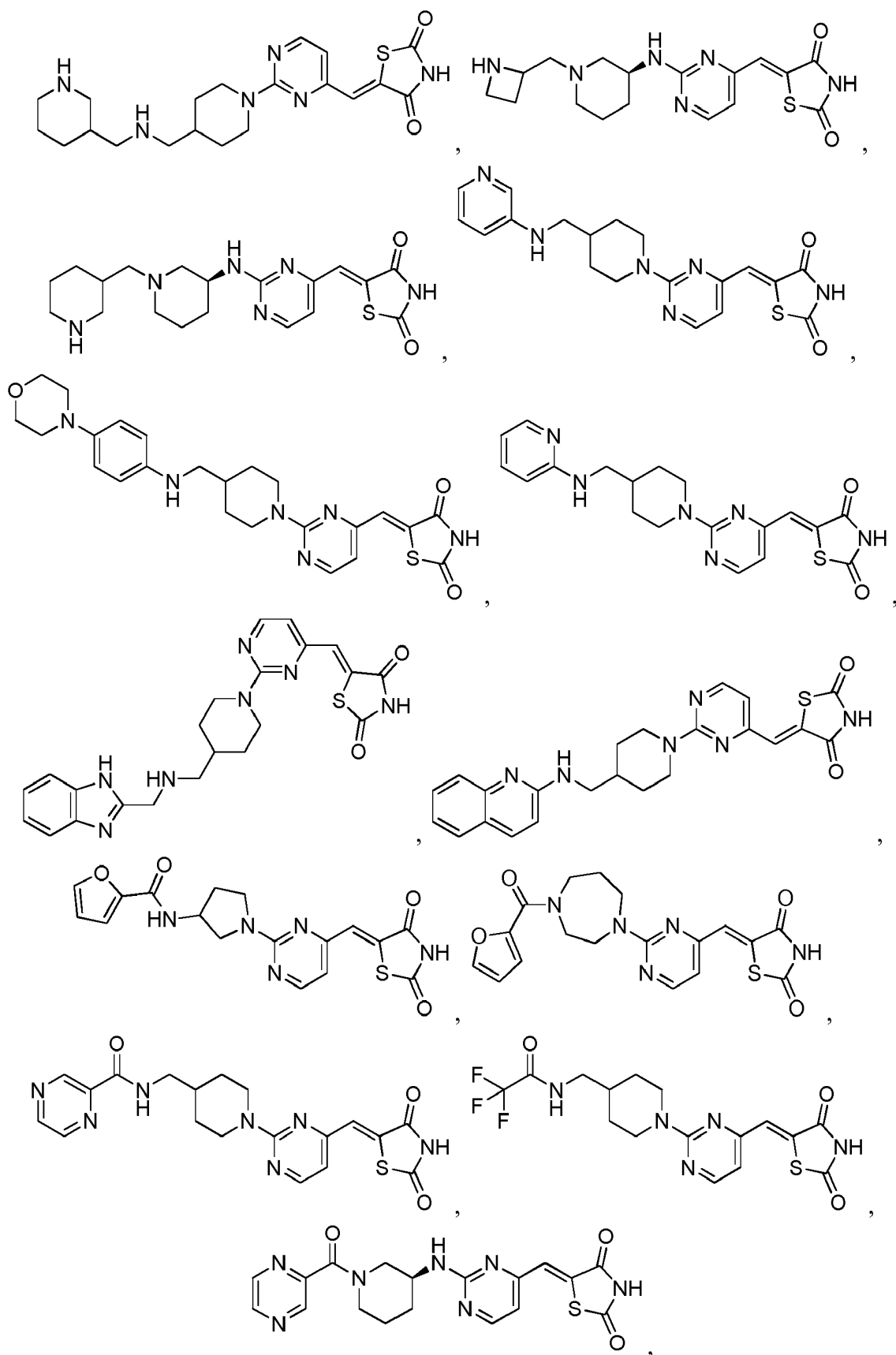


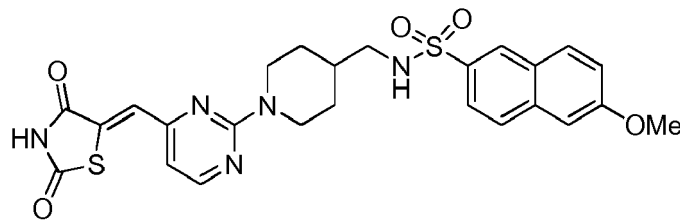
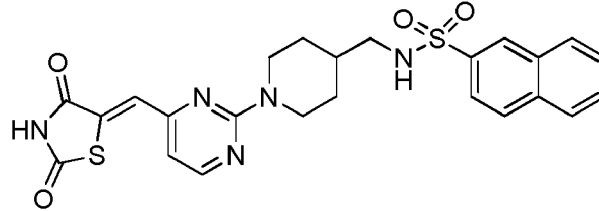
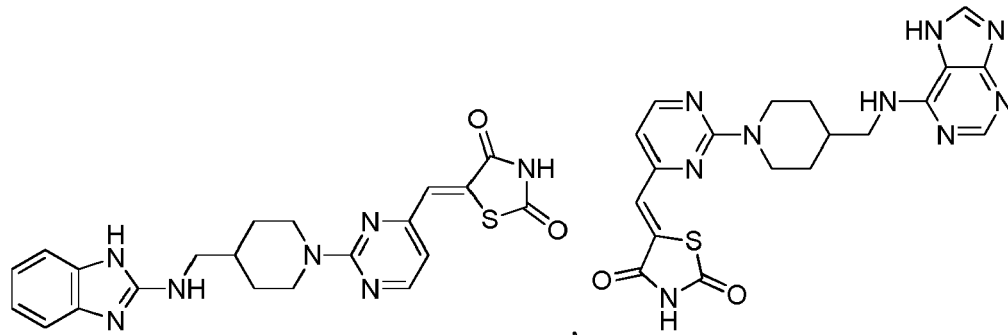
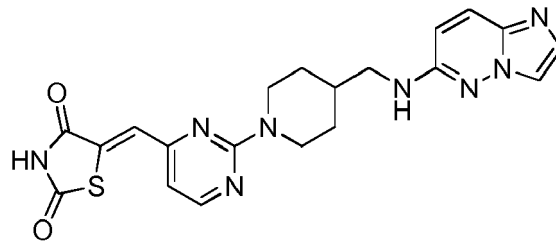
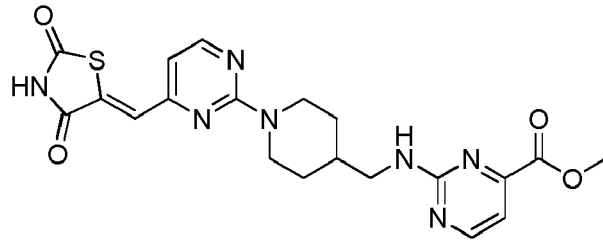
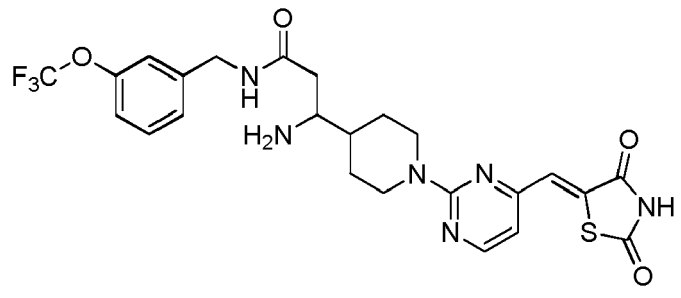
5



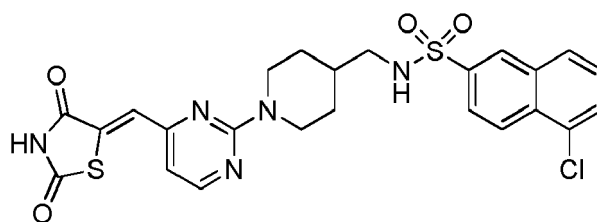


5

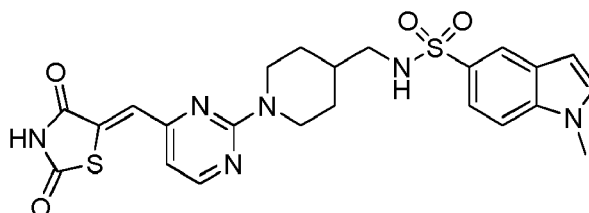




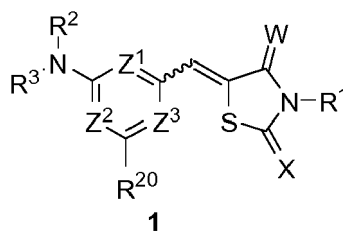
5



y



7. Compuesto de fórmula 1:



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que independientemente para cada aparición:

W y X son independientemente oxígeno o azufre;

Z¹, Z² y Z³ son independientemente C-R²⁰ o N, siempre que al menos uno de Z¹ y Z² sea N;

10 R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo, heteroaralquilo, heterociclilalquilo, -COR⁶, -C(O)OR⁶, -SO₂(R⁶), -C(O)N(R⁶)(R⁷), -SO₂N(R⁶)(R⁷) y -[C(R⁴)₂]_p-R⁵;

15 R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo, heteroaralquilo, heterociclilalquilo, -[C(R⁴)₂]_p-R⁵, -COR⁶, -C(O)OR⁶, -SO₂(R⁶), -C(O)N(R⁶)(R⁷), -SO₂N(R⁶)(R⁷), -P(O)(OR⁶)(OR⁷); o R² y R³ se unen juntos para formar un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido;

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclilalquilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo;

20 R⁵ se selecciona del grupo que consiste en arilo, heteroarilo, heterociclilo, -N(R⁸)(R⁹), -N(R⁸)COR⁹, -N(R⁸)C(O)OR⁹, -N(R⁸)SO₂(R⁹), -CON(R⁸)(R⁹), -OC(O)N(R⁸)(R⁹), -SO₂N(R⁸)(R⁹), -OC(O)OR⁹, -COOR⁹, -C(O)N(OH)(R⁸), -OS(O)₂OR⁸, -S(O)₂OR⁸, -S(O)₂R⁸, -OR⁸, -COR⁸, -OP(O)(OR⁸)(OR⁸), -P(O)(OR⁸)(OR⁸) y -N(R⁸)P(O)(OR⁸)(OR⁹);

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo, heteroaralquilo y heterociclilalquilo;R⁷ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo, heteroaralquilo y heterociclilalquilo;

25 R⁸ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo, heteroaralquilo y heterociclilalquilo;

R^9 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo, heteroaralquilo y heterociclilalquilo; o R^8 y R^9 se unen juntos para formar un anillo heterocíclico;

5 R^{20} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo, heteroaralquilo, heterociclilalquilo, halógeno, haloalquilo, trifluorometilo, fluoroalquilo, perfluoroalquilo, tio, ciano, hidroxilo, metoxilo, alcoxilo, fenoxilo, ariloxilo, heteroariloxilo, carboxilo, alcocarbonilo, acilo, nitro, amino, alquilamino, arilamino, heteroarilamino, amido, acilamino, sulfato, sulfonato, sulfonilo, sulfóxido, sulfonamido, sulfamoilo, $-[C(R^4)_2]_p-R^5$, $NR^{14}R^{15}$, OR^{16} , $O-[C(R^4)_2]_p-R^5$, $NR^{14}-[C(R^4)_2]_p-R^5$ y SR^{16} ;

10 R^{14} y R^{15} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo, heteroaralquilo, heterociclilalquilo, $-[C(R^4)_2]_p-R^5$, $-COR^6$, $-C(O)OR^6$, $-SO_2(R^6)$, $-C(O)N(R^6)(R^7)$, $-SO_2N(R^6)(R^7)$ y $-P(O)(OR^6)(OR^7)$; o R^{14} y R^{15} se unen juntos para formar un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido;

R^{16} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo, heteroaralquilo, heterociclilalquilo, $-[C(R^4)_2]_p-R^5$, $-COR^6$ y $-C(O)N(R^6)(R^7)$; y

p es 1,2, 3, 4, 5 ó 6;

15 en la que uno cualquiera de los alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo, heteroaralquilo y heterociclilalquilo mencionados anteriormente puede estar opcionalmente sustituido.

8. Compuesto según la reivindicación 7, en el que se aplica uno cualquiera o más de lo siguiente,

a) W y X son oxígeno;

b) Z^1 y Z^2 son nitrógeno; y Z^3 es $C-R^{20}$;

20 c) Z^1 , Z^2 y Z^3 son nitrógeno;

d) Z^1 es nitrógeno; y Z^2 y Z^3 son cada uno $C-R^{20}$;

e) Z^2 es nitrógeno; y Z^1 y Z^3 son cada uno $C-R^{20}$;

f) R^1 es hidrógeno;

25 g) R^1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, heterociclilo y $-[C(R^4)_2]_p-R^5$;

h) W y X son oxígeno, Z^1 y Z^2 son cada uno nitrógeno, Z^3 es $C-R^{20}$ y R^1 es hidrógeno;

i) R^2 y R^3 se unen juntos para formar un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido, en el que opcionalmente el anillo heterocíclico opcionalmente sustituido se selecciona del grupo que consiste en piperazino, homopiperazino, pirrolidino, piperidino, homopiperidino, morfolino, 1,4-diazepan-5-onilo y quinolino;

30 j) R^2 y R^3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-[C(R^4)_2]_p-R^5$, $-COR^6$, $-C(O)OR^6$, $-SO_2(R^6)$, $-C(O)N(R^6)(R^7)$ y $-SO_2N(R^6)(R^7)$, en el que el alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos, en el que opcionalmente

35 R^2 es $-[C(R^4)_2]_p-R^5$ y R^3 se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-COR^6$, $-C(O)OR^6$, $-SO_2(R^6)$, $-C(O)N(R^6)(R^7)$ y $-SO_2N(R^6)(R^7)$, en el que el alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos, y en el que incluso más opcionalmente se aplica uno cualquiera o más de lo siguiente,

a) R^5 es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

b) R^5 es $-N(R^8)(R^9)$;

40 c) R^4 es hidrógeno.

9. Compuesto según la reivindicación 7 o la reivindicación 8, partes b), d) o e) en el que,

i) R^{20} se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, halógeno, haloalquilo, trifluorometilo, carboxilo, alcoxicarbonilo, acilo, nitro, amido, acilamino, sulfonamido, $-[C(R^4)_2]_p-R^5$; $NR^{14}R^{15}$, OR^{16} y SR^{16} ; o

ii) R^{20} es hidrógeno.

5 10. Composición farmacéutica, que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

11. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o composición farmacéutica según la reivindicación 10, para su uso en el tratamiento o la prevención de uno cualquiera o más de lo siguiente,

10 a) cáncer seleccionado del grupo que consiste en cáncer de mama, cáncer de colon, mieloma múltiple, cáncer de próstata, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, leucemia, tumores malignos hematológicos, carcinoma de células renales, cáncer renal, melanoma maligno, cáncer de páncreas, cáncer de pulmón, carcinoma colorrectal, cáncer cerebral, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de vejiga, cáncer de tiroides, cáncer de ovario, cáncer cervicouterino o síndrome mielodisplásico;

b) enfermedad de Alzheimer;

15 c) inflamación, osteoartritis, artritis reumatoide y neurodegeneración;

d) osteoporosis, formación ósea o facilitación de la restauración ósea;

e) hipoglucemia, síndrome metabólico y diabetes; o

f) desarrollo embrionario aberrante.

20 12. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o composición farmacéutica según la reivindicación 10, para su uso en el aumento de la tasa de apoptosis en células cancerosas.

Figura 1 **4981 v CK1 γ 1(h)**

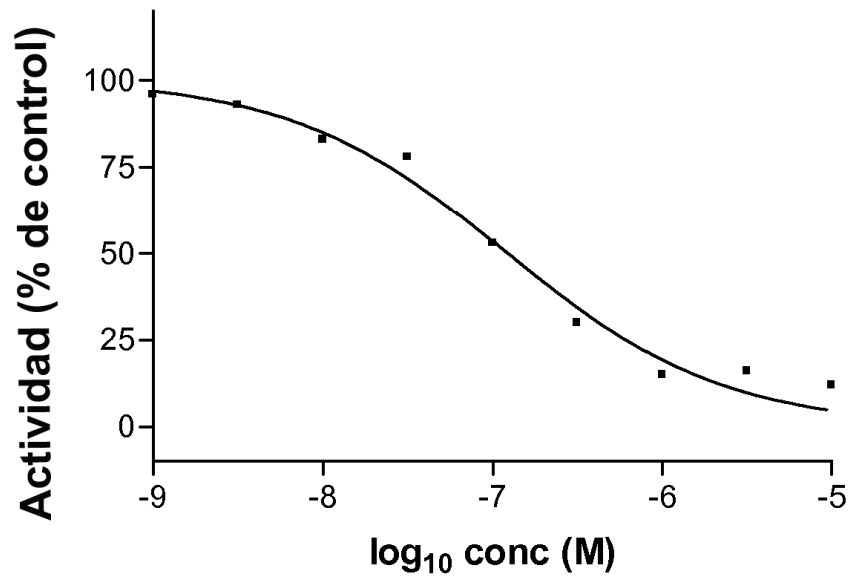


Figura 2 **4981 v CK1 γ 2(h)**

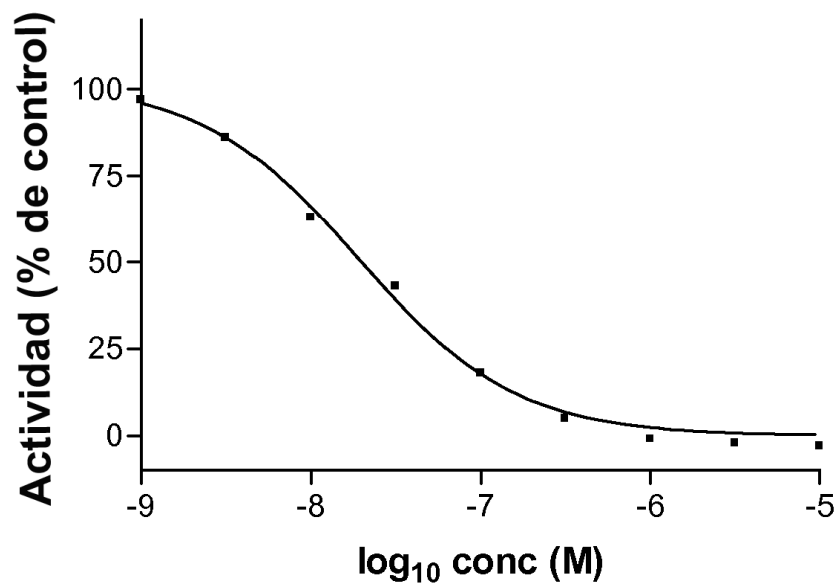


Figura 3

4981 v CK1 γ 3(h)

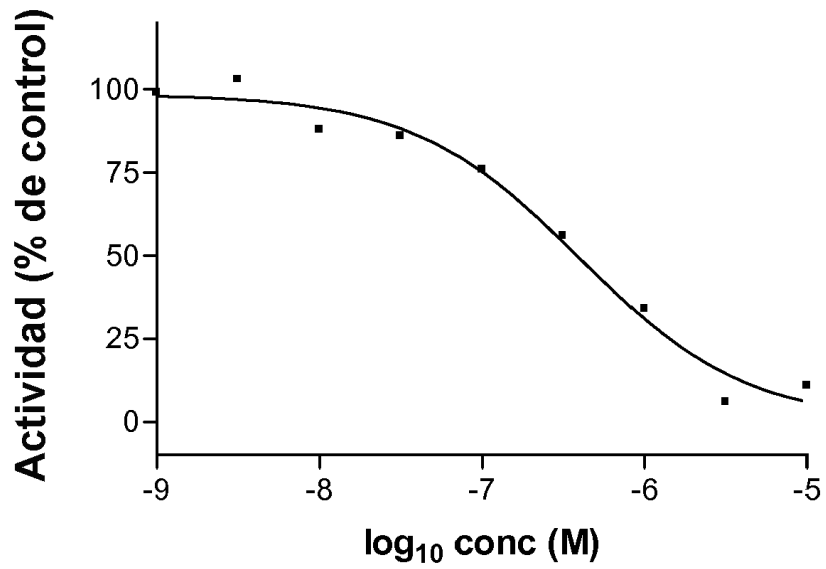


Figura 4

4981 v CK1 δ (h)

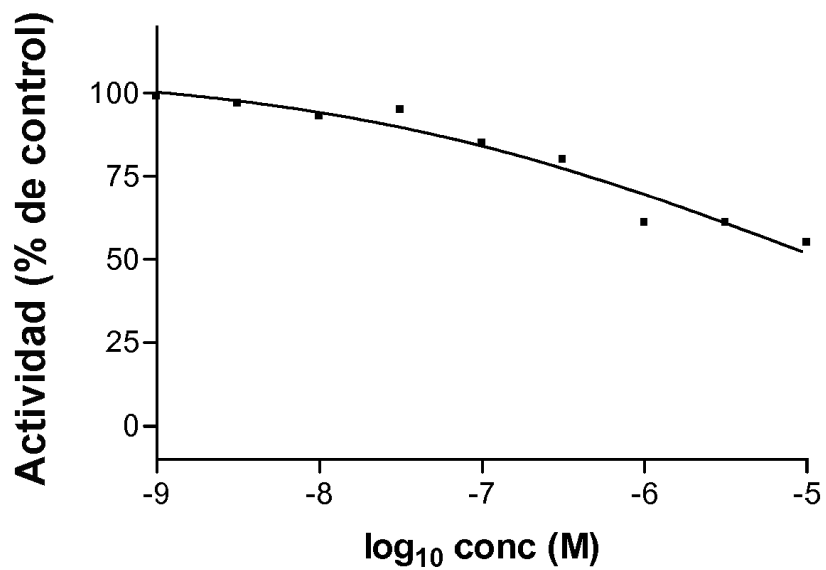


Figura 5

4981 v CK1(y)

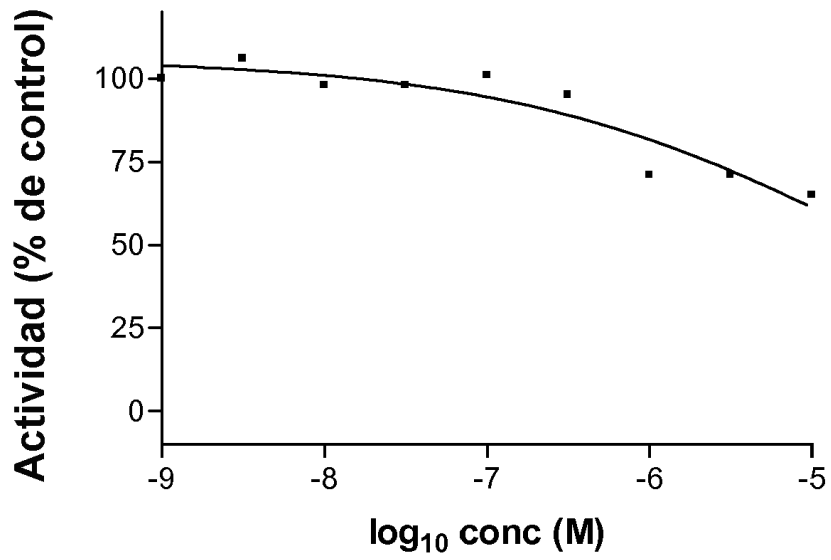


Figura 6

4993 v CK1 γ 1(h)

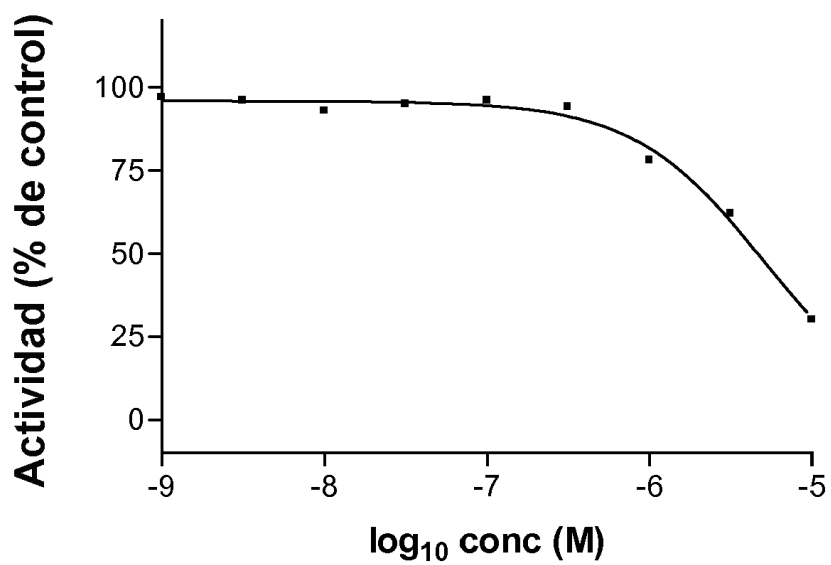


Figura 7

4993 v CK1 γ 2(h)

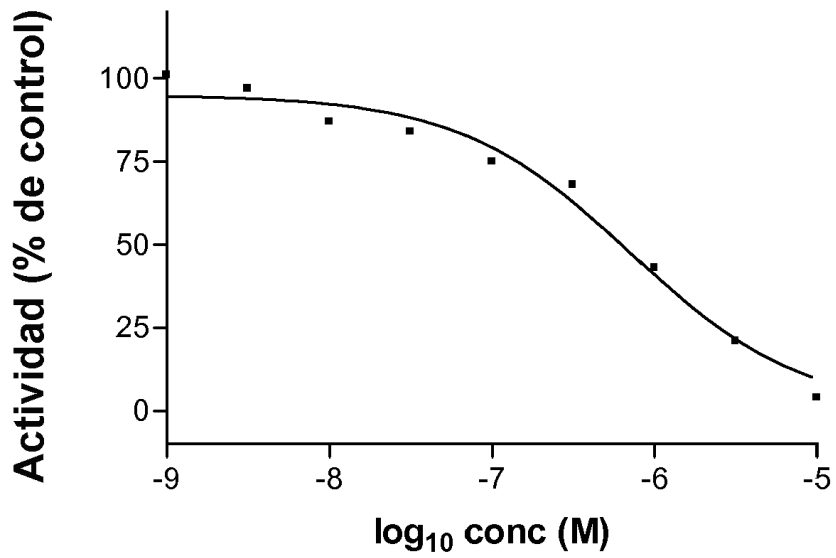


Figura 8

4993 v CK1 γ 3(h)

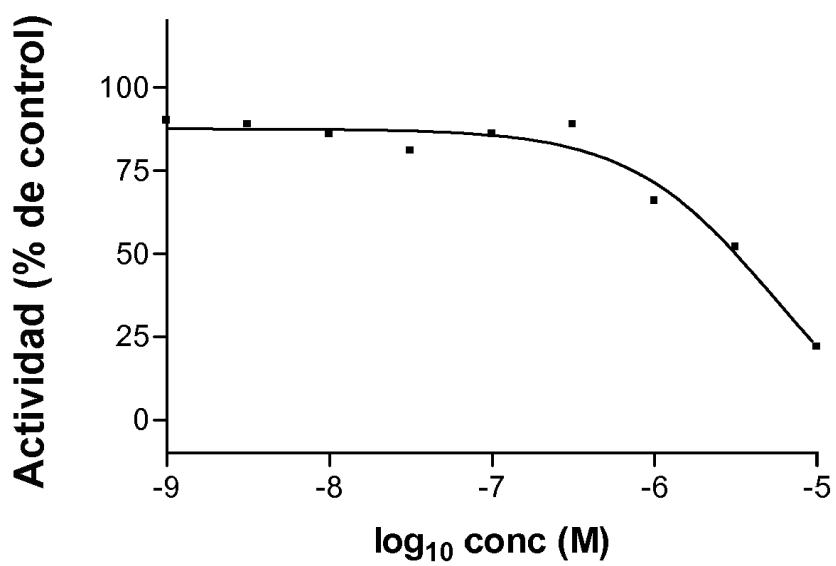


Figura 9

4993 v CK1δ(h)

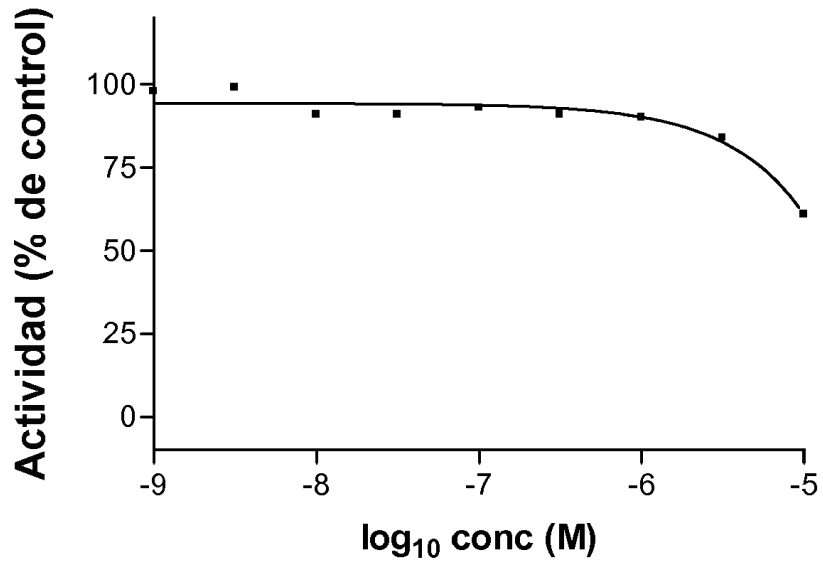


Figura 10

4993 v CK1(y)

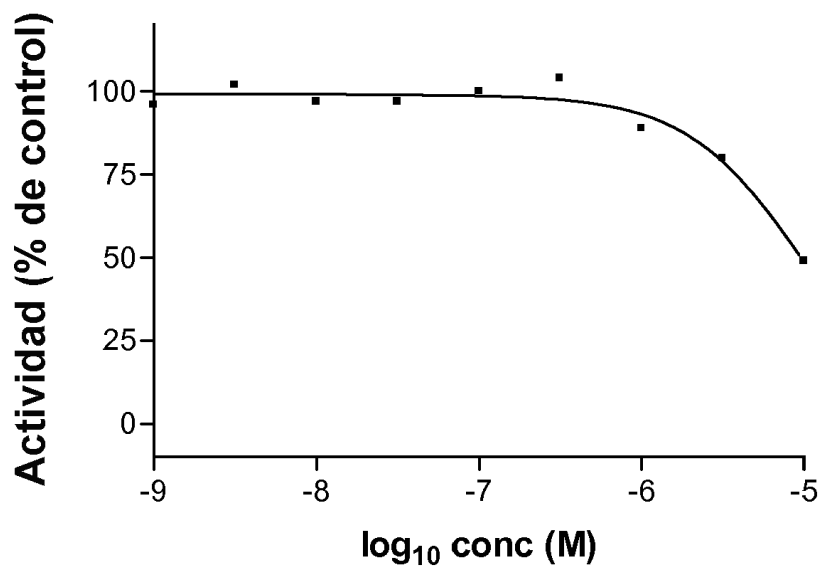


Figura 11

4991 v CK1 γ 1(h)

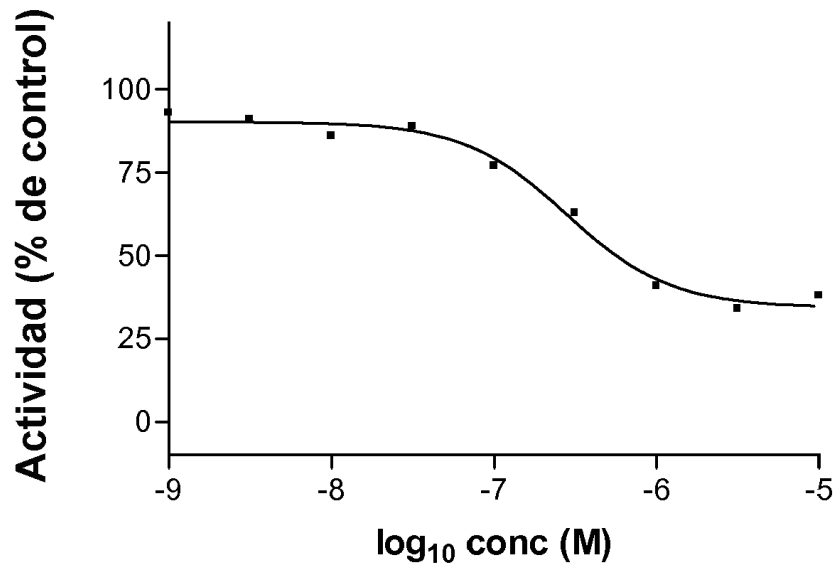


Figura 12

4991 v CK1 γ 2(h)

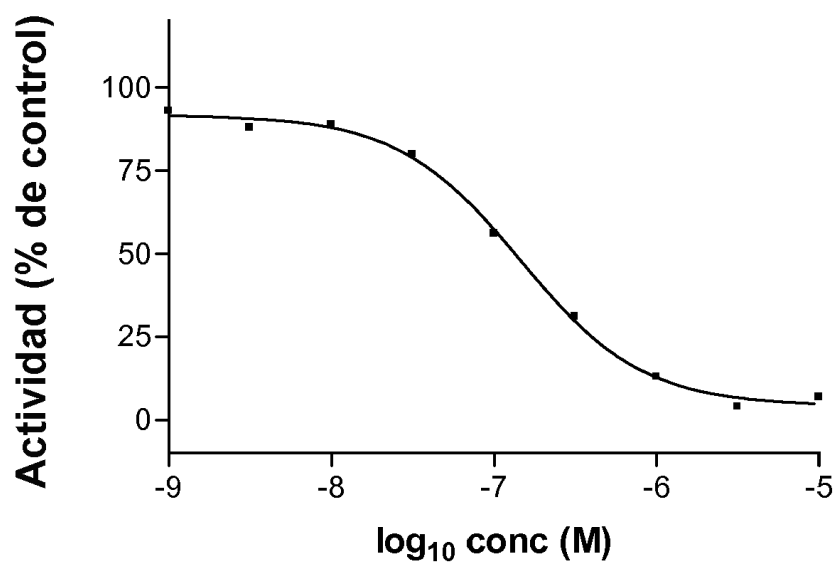


Figura 13

4991 v CK1 γ 3(h)

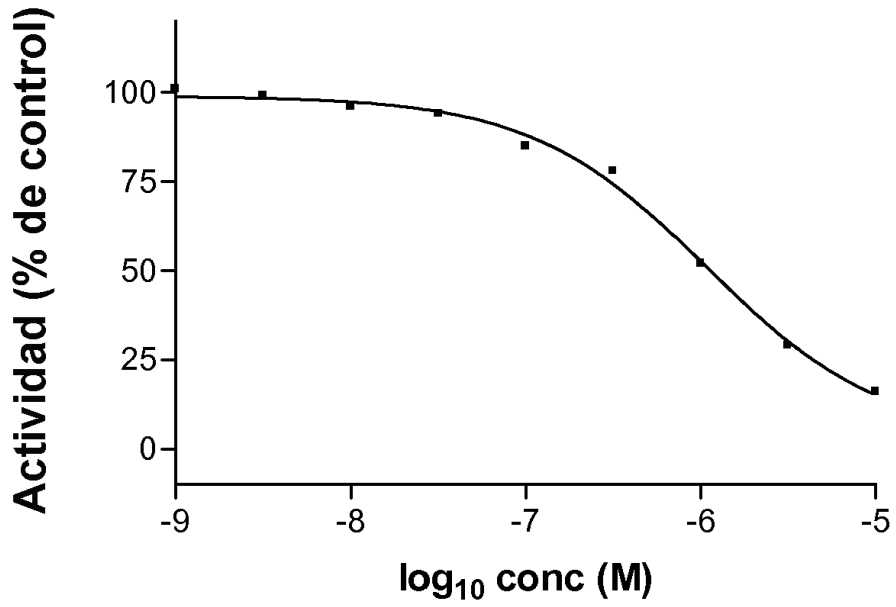


Figura 14

4991 v CK1 δ (h)

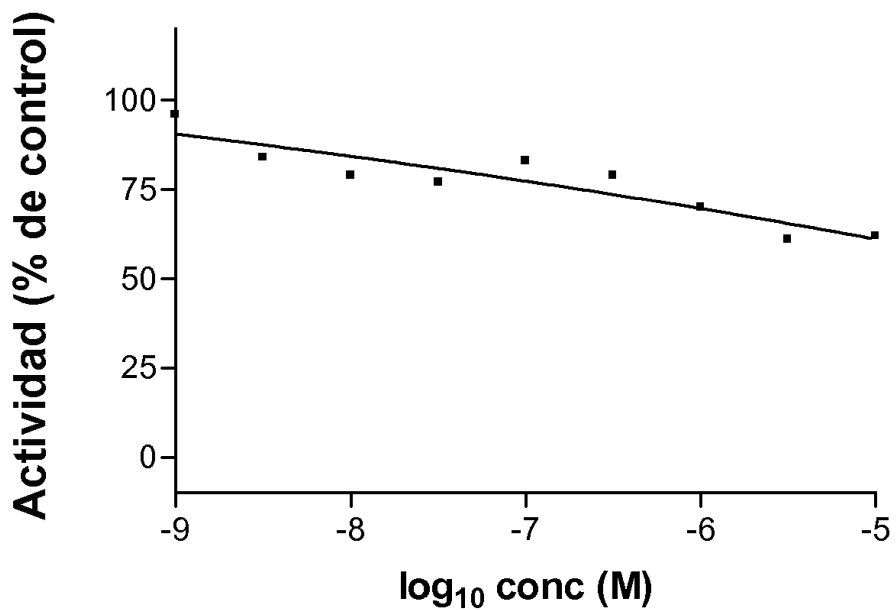


Figura 15

4991 v CK1(y)

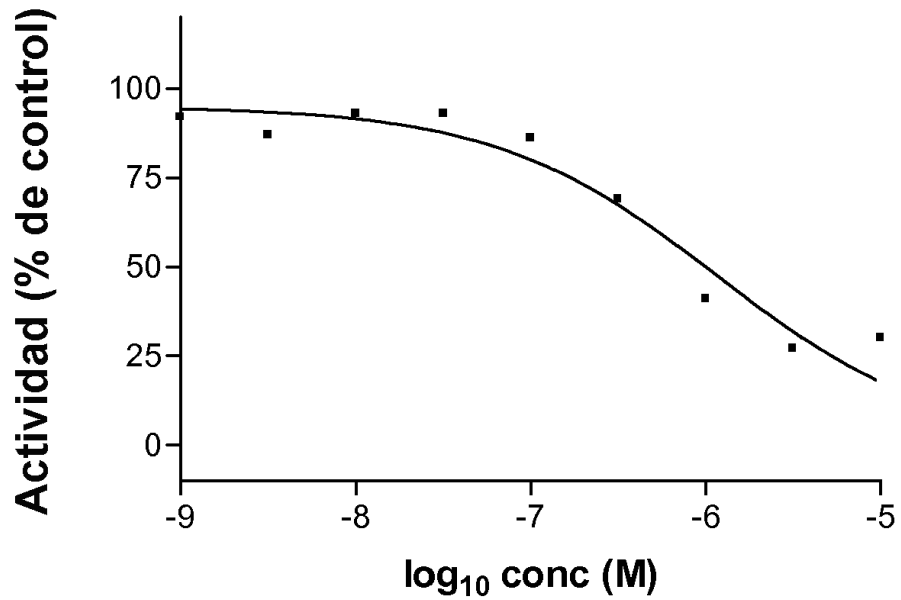


Figura 16

4999 v CK1γ1(h)

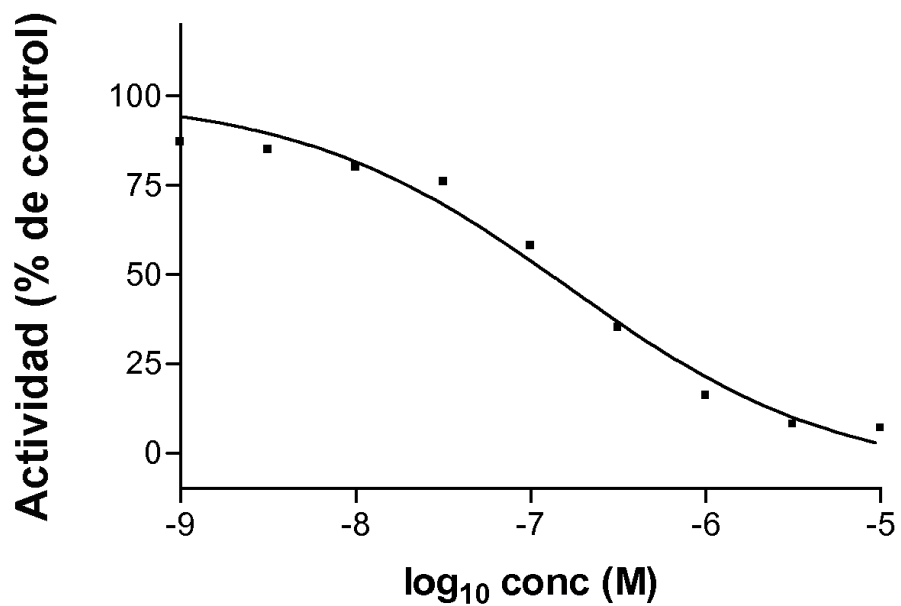


Figura 17

4999 v CK1 γ 2(h)

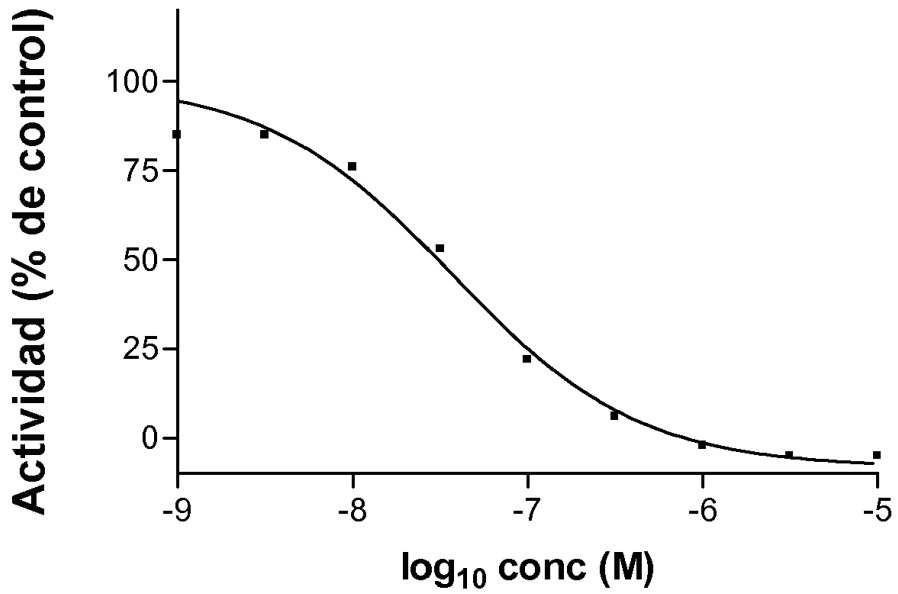


Figura 18

4999 v CK1 γ 3(h)

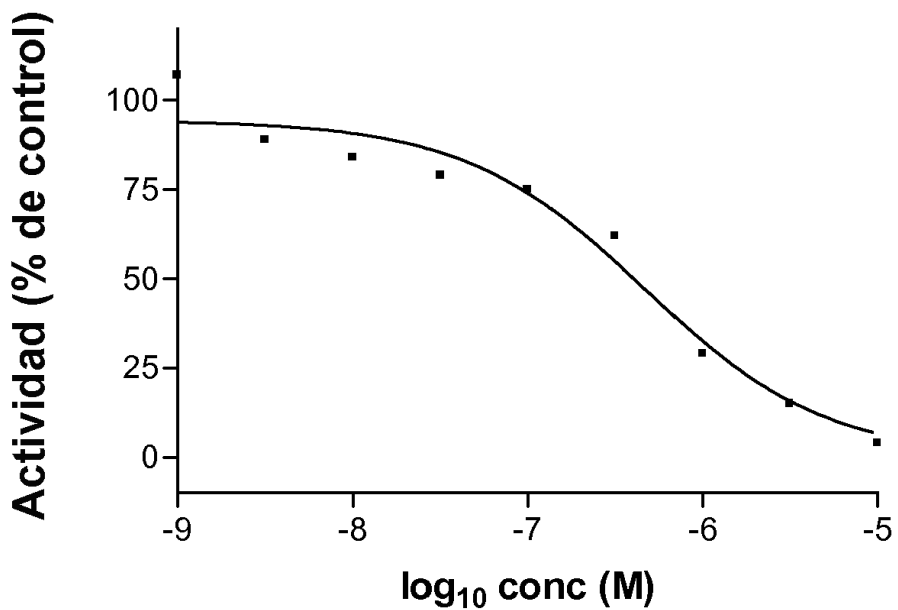


Figura 19

4999 v CK1δ(h)

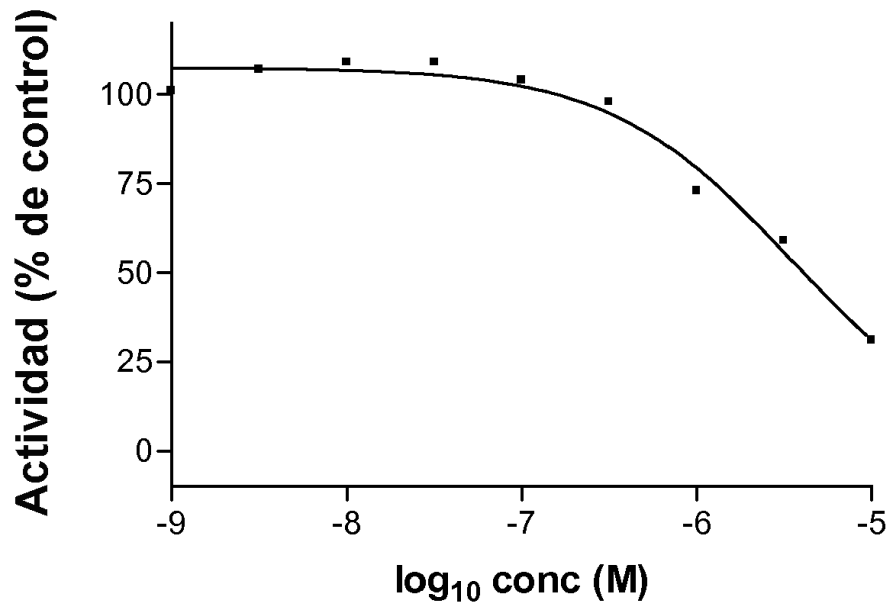


Figura 20

4999 v CK1(y)

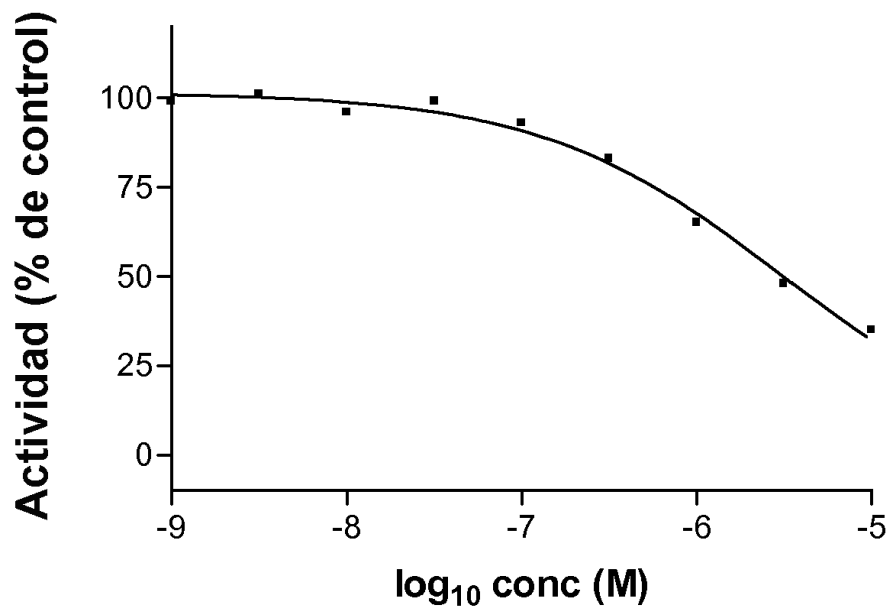


Figura 21

4985 v CK1 γ 1(h)

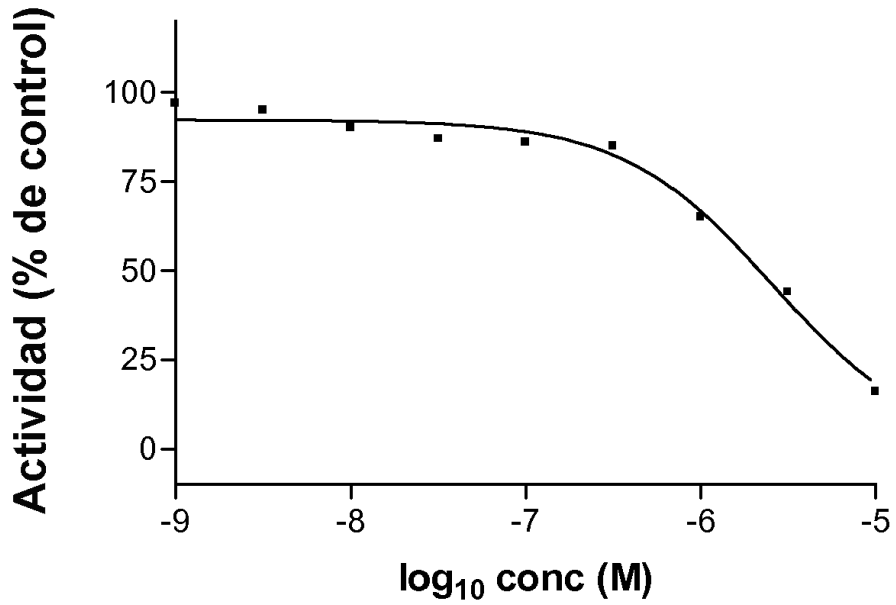


Figura 22

4985 v CK1 γ 2(h)

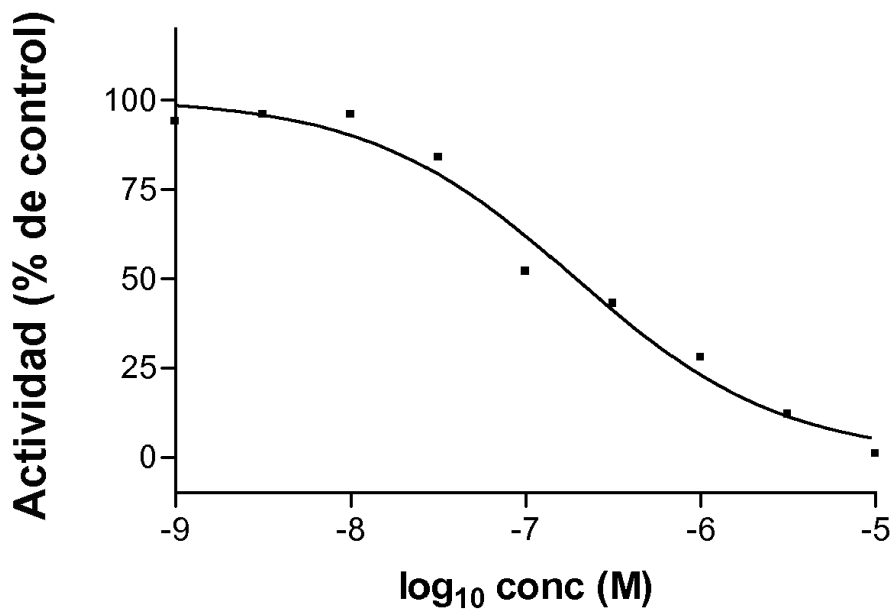


Figura 23

4985 v CK1 γ 3(h)

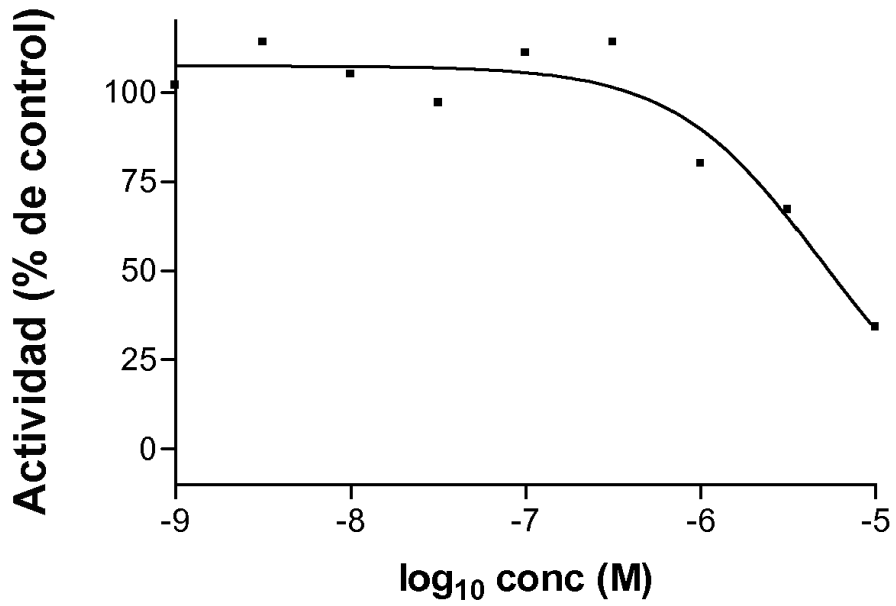


Figura 24

4985 v CK1 δ (h)

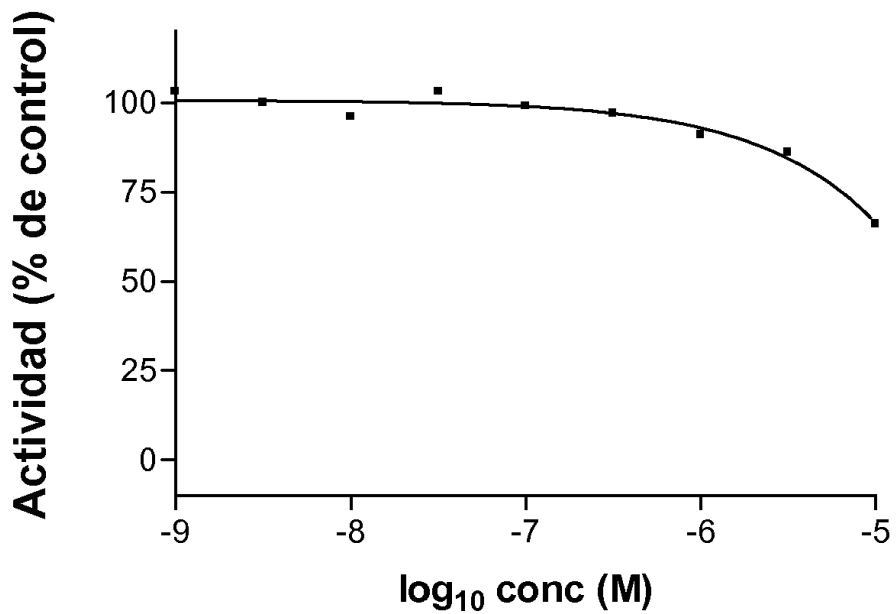


Figura 25

4985 v CK1(y)

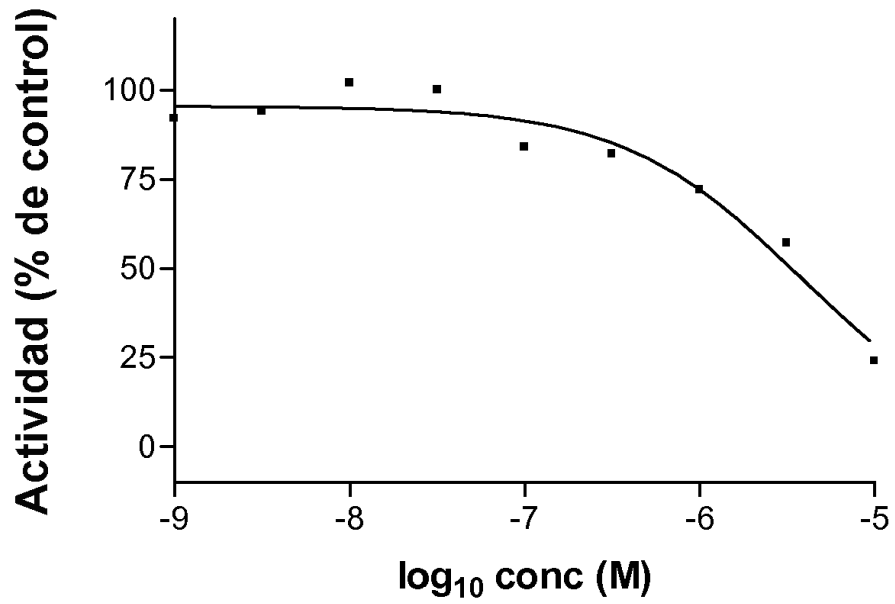


Figura 26

4992 v CK1γ1(h)

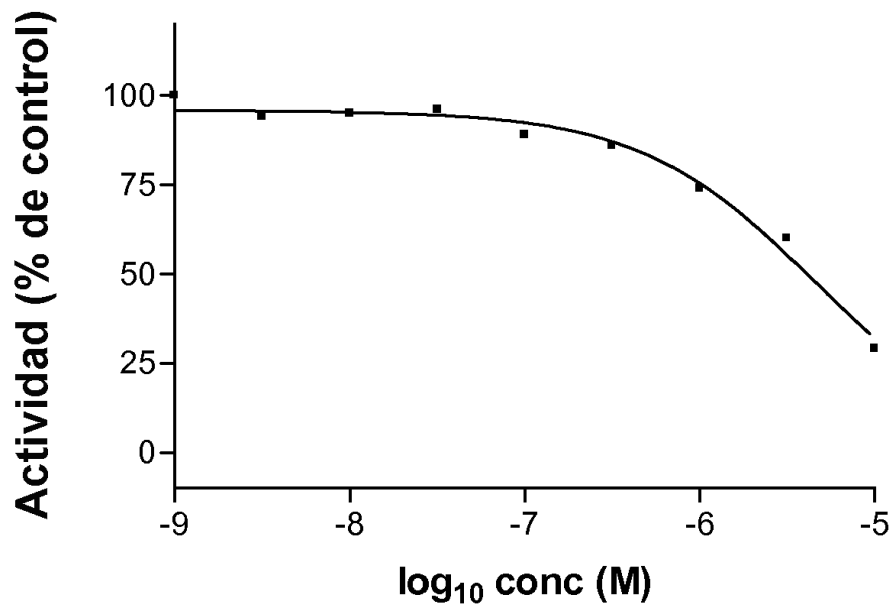


Figura 27

4992 v CK1 γ 2(h)

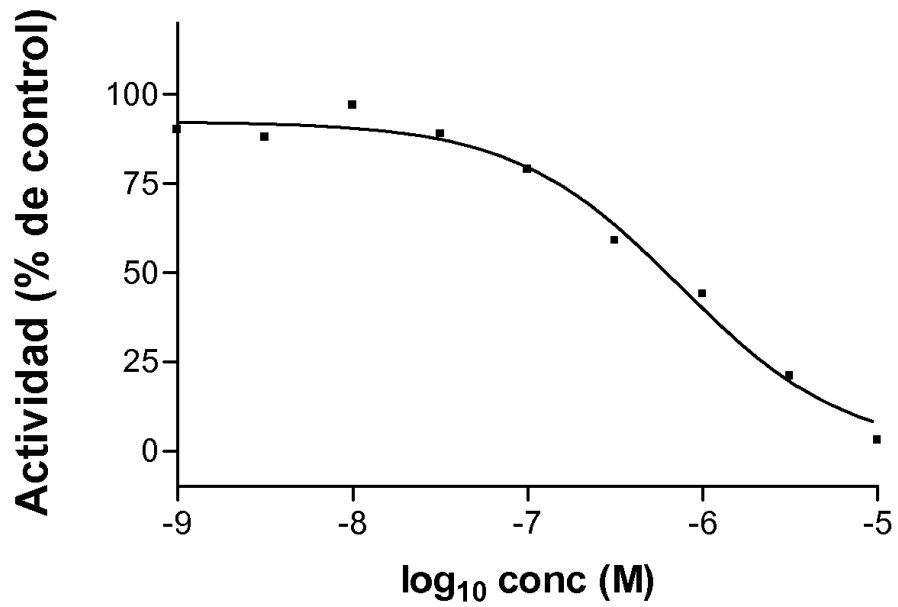


Figura 28

4992 v CK1 γ 3(h)

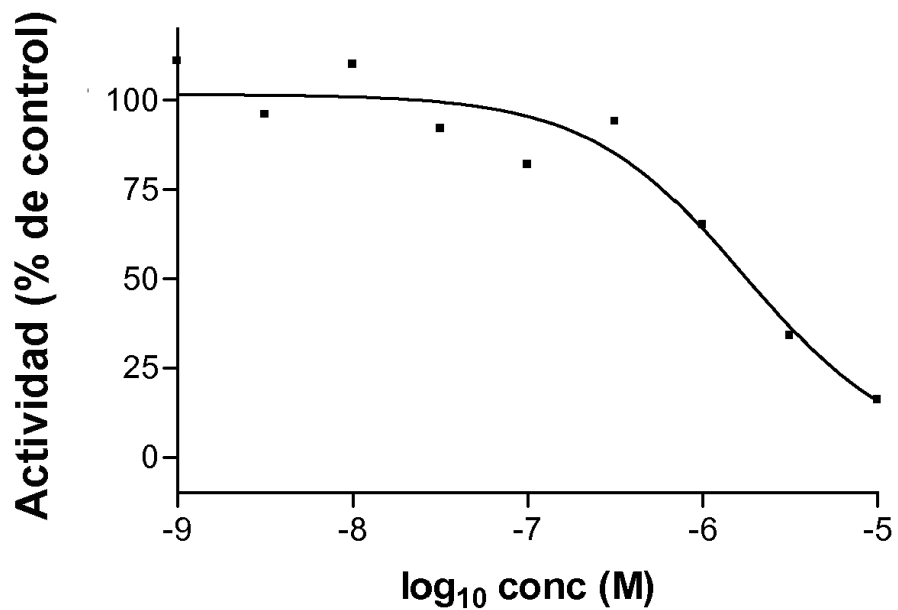


Figura 29

4992 v CK1δ(h)

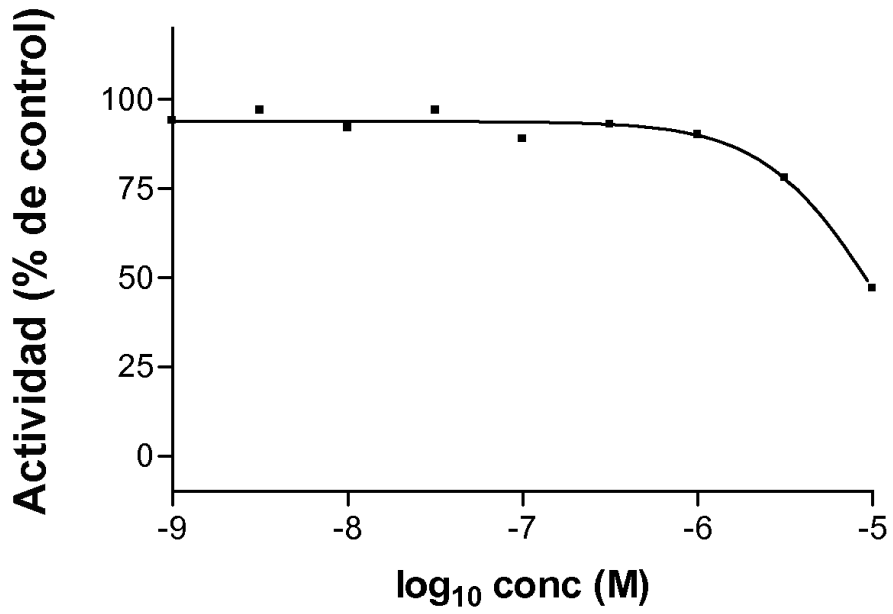


Figura 30

4992 v CK1(y)

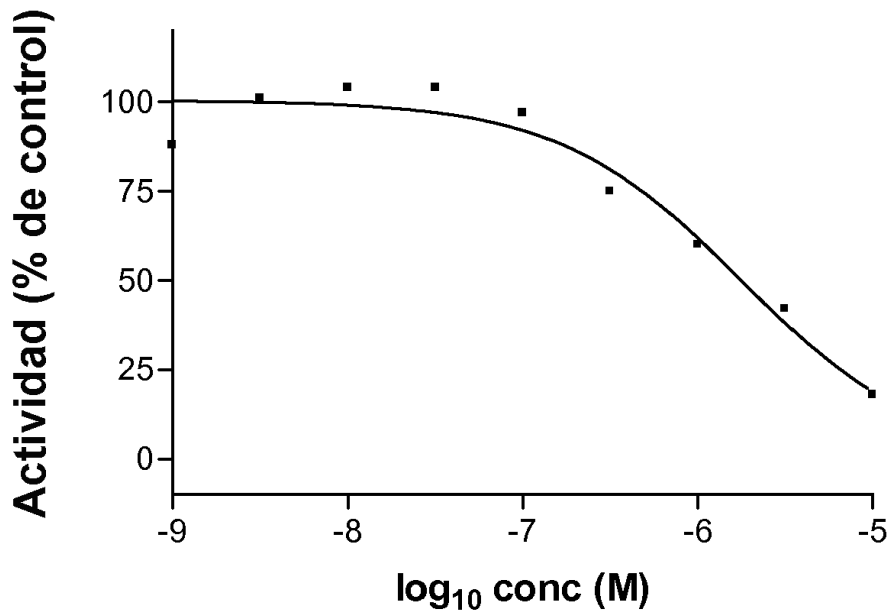


Figura 31

4996 v CK1 γ 1(h)

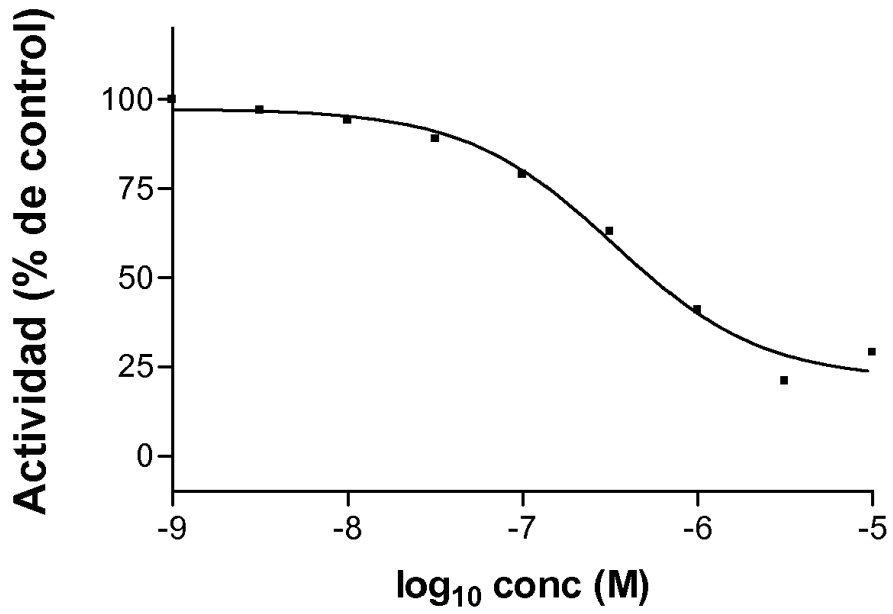


Figura 32

4996 v CK1 γ 2(h)

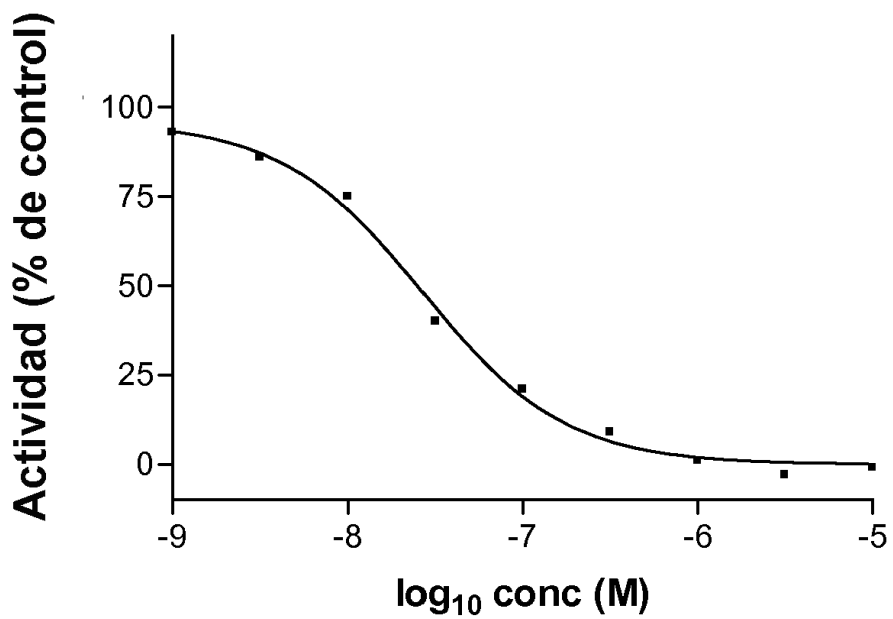


Figura 33

4996 v CK1 γ 3(h)

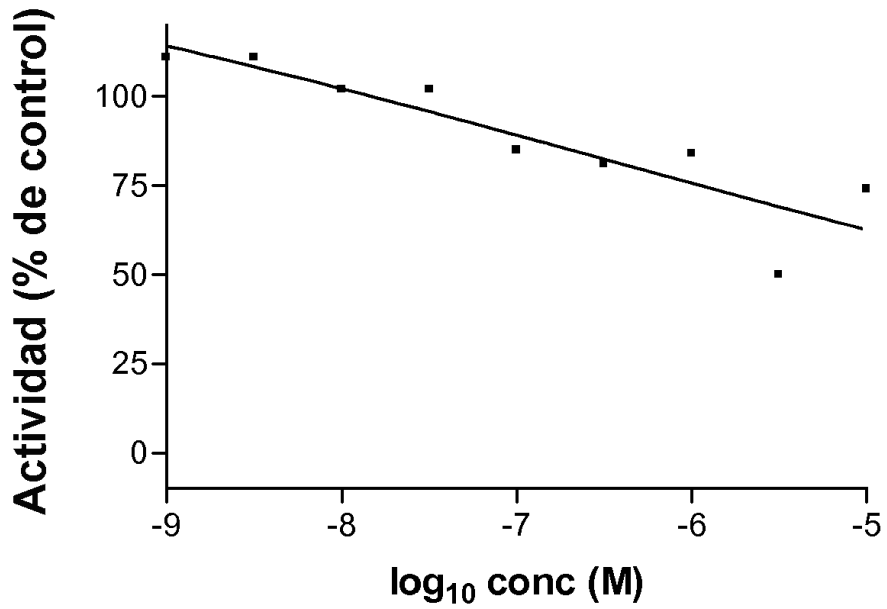


Figura 34

4996 v CK1 δ (h)

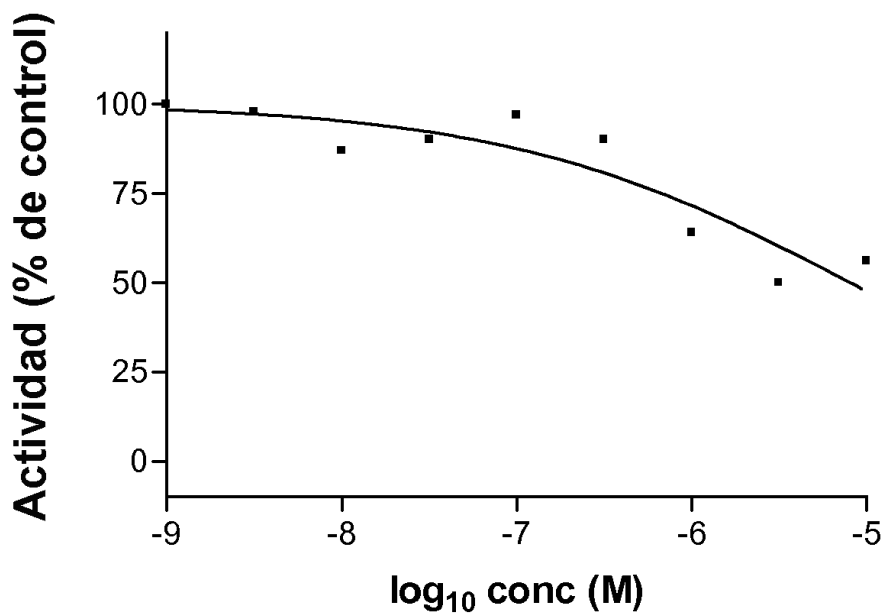


Figura 35

4996 v CK1(y)

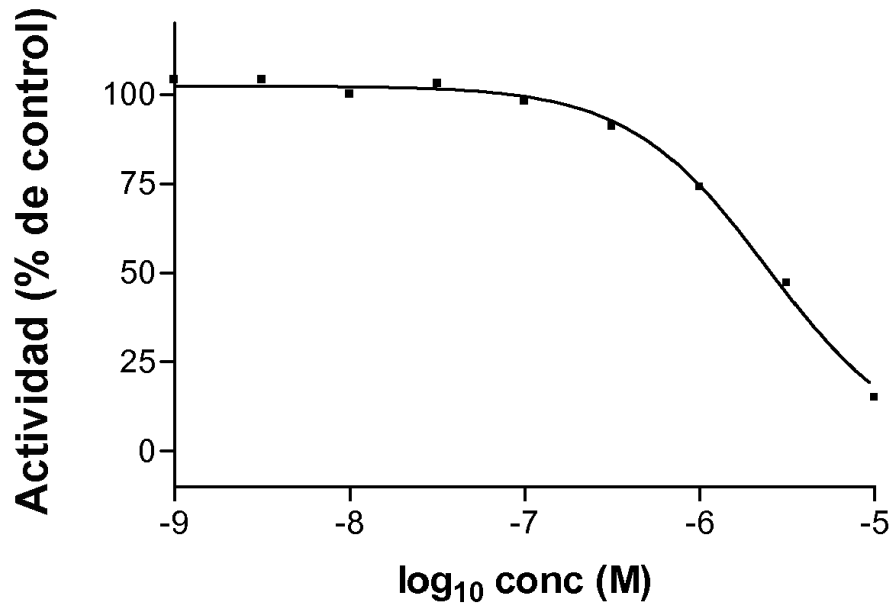


Figura 36

5000 v CK1_γ1(h)

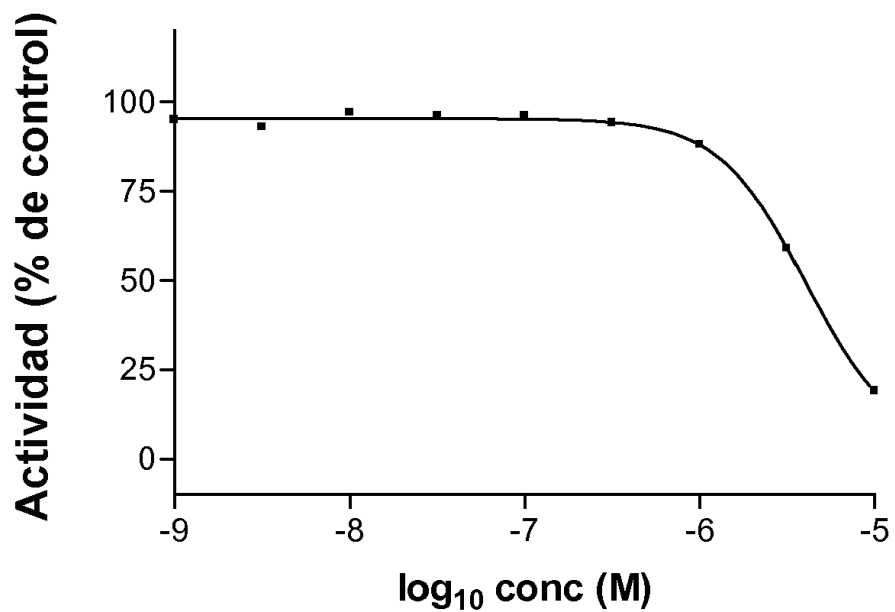


Figura 37

5000 v CK1 γ 2(h)

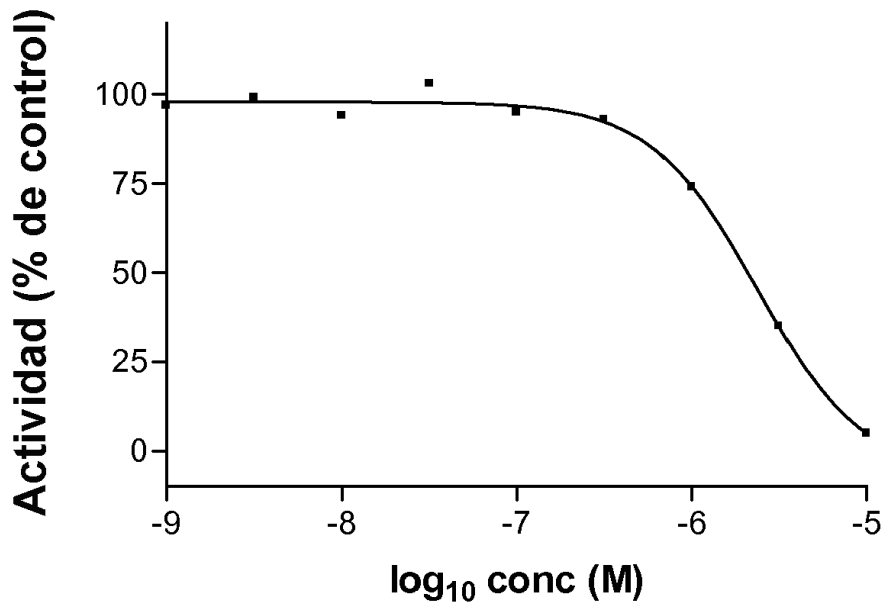


Figura 38

5000 v CK1 γ 3(h)

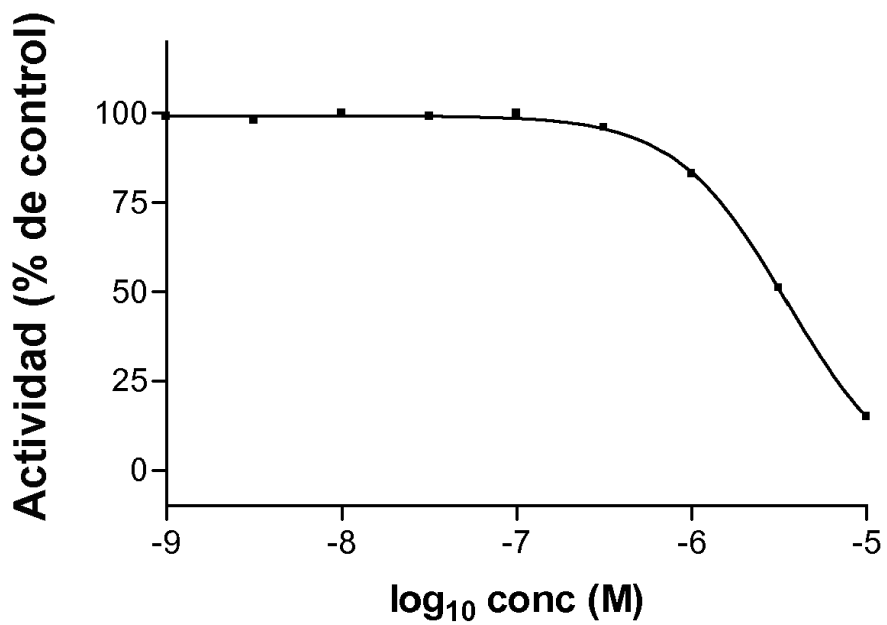


Figura 39

5000 v CK1δ(h)

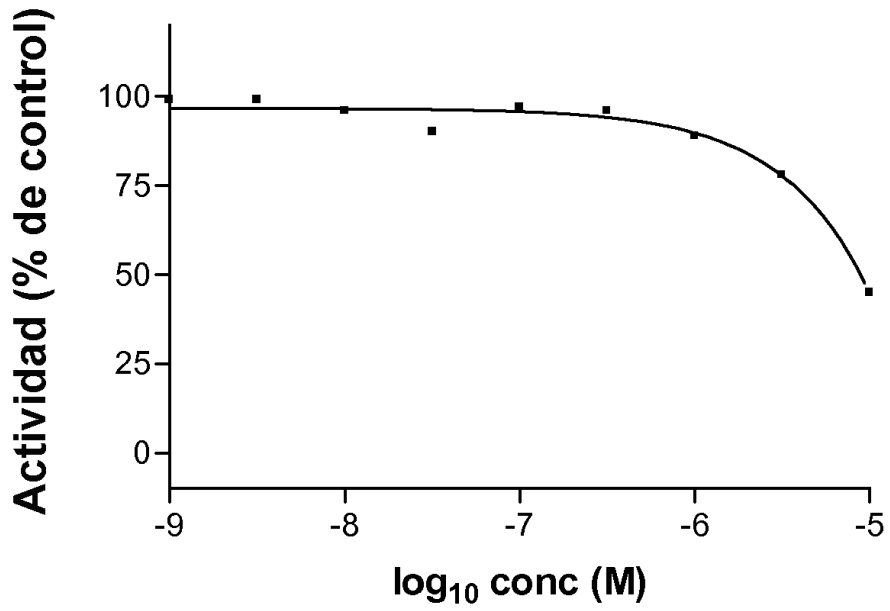


Figura 40

5000 v CK1(y)

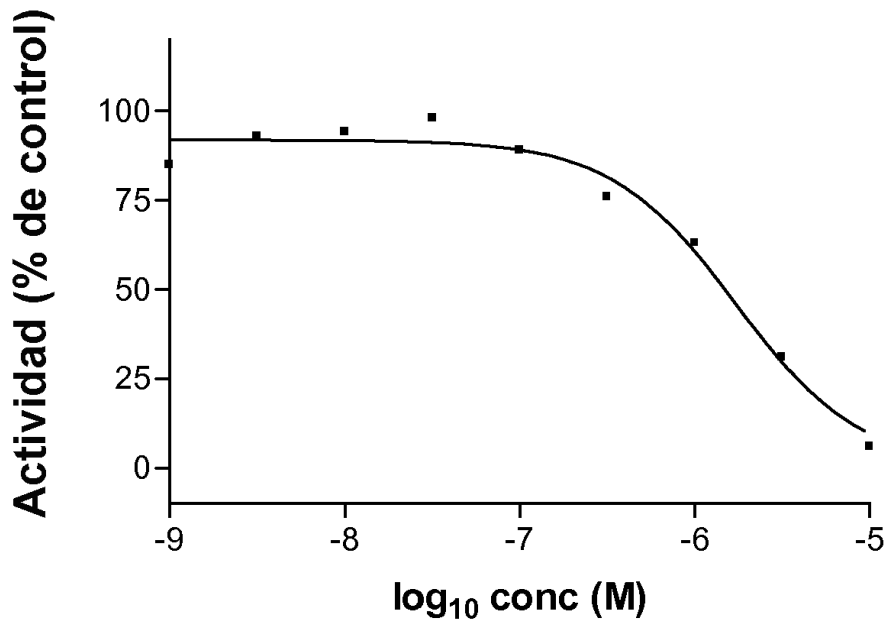


Figura 41

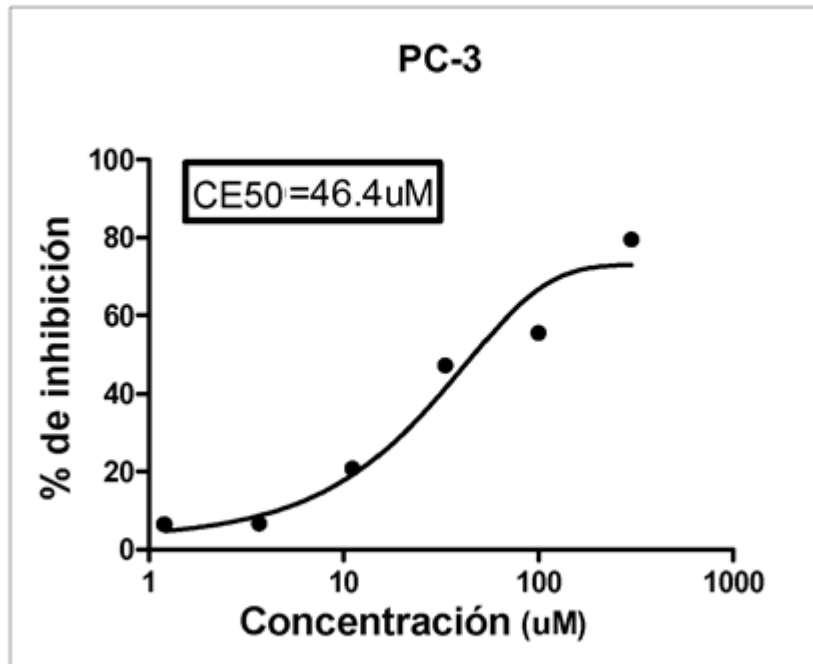


Figura 42

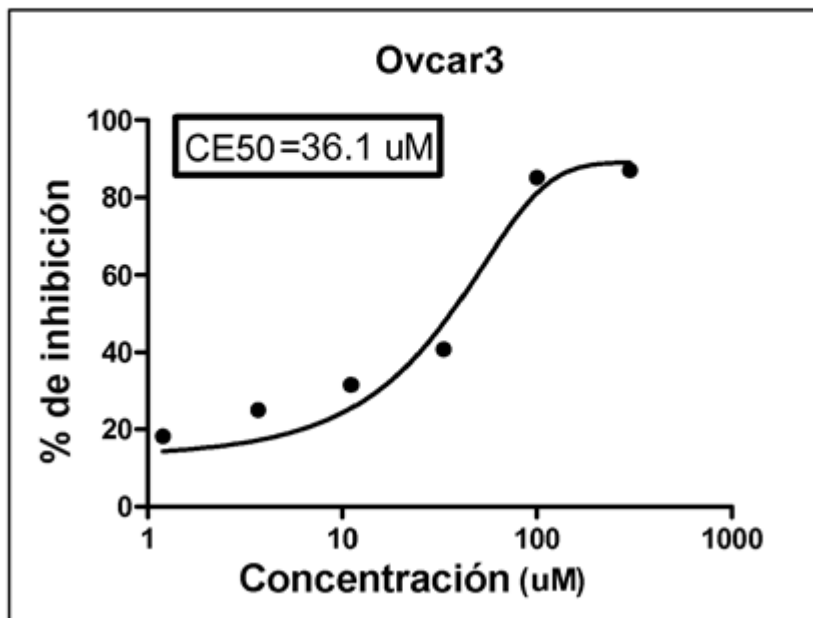


Figura 43

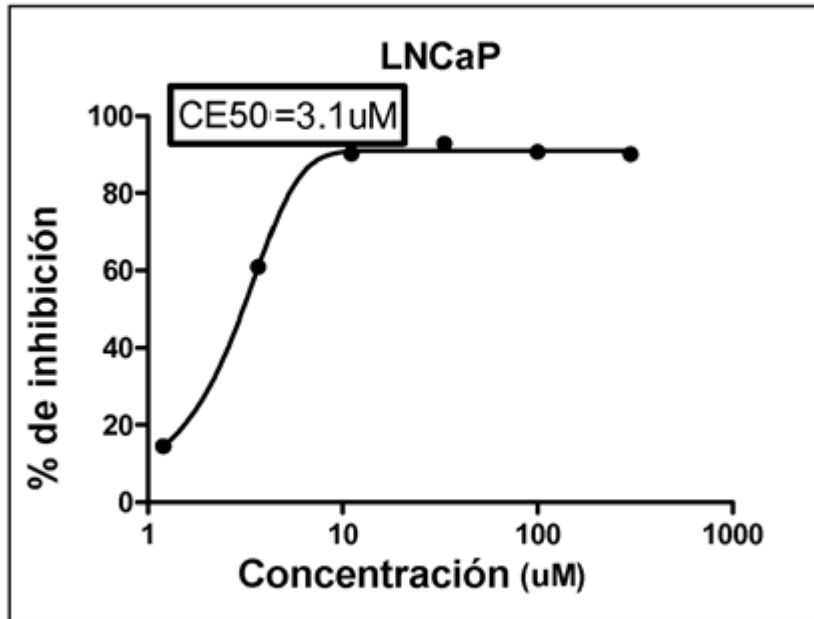


Figura 44

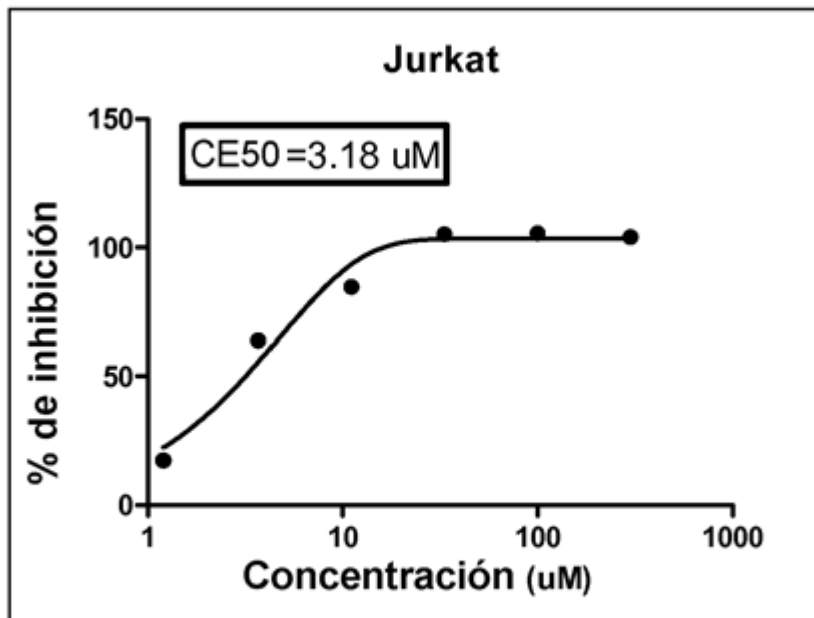


Figura 45

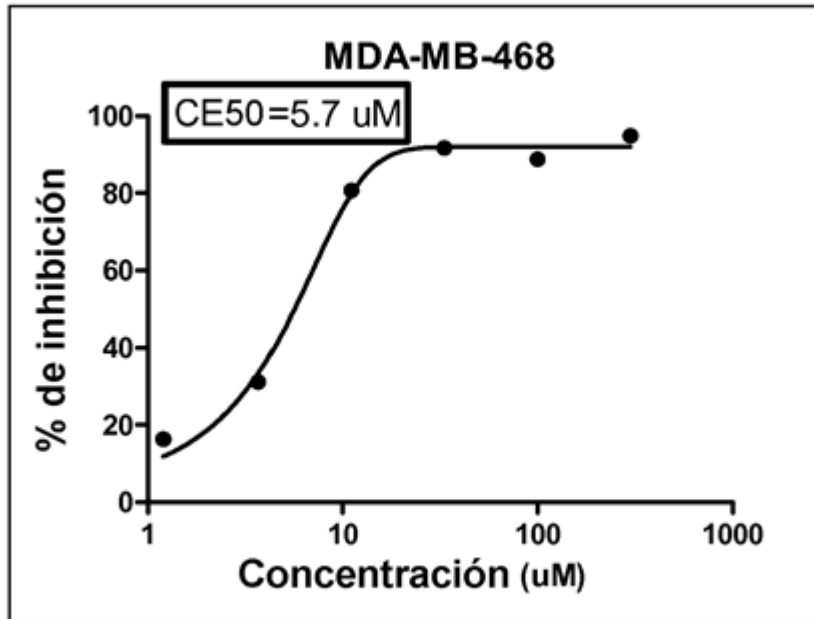


Figura 46

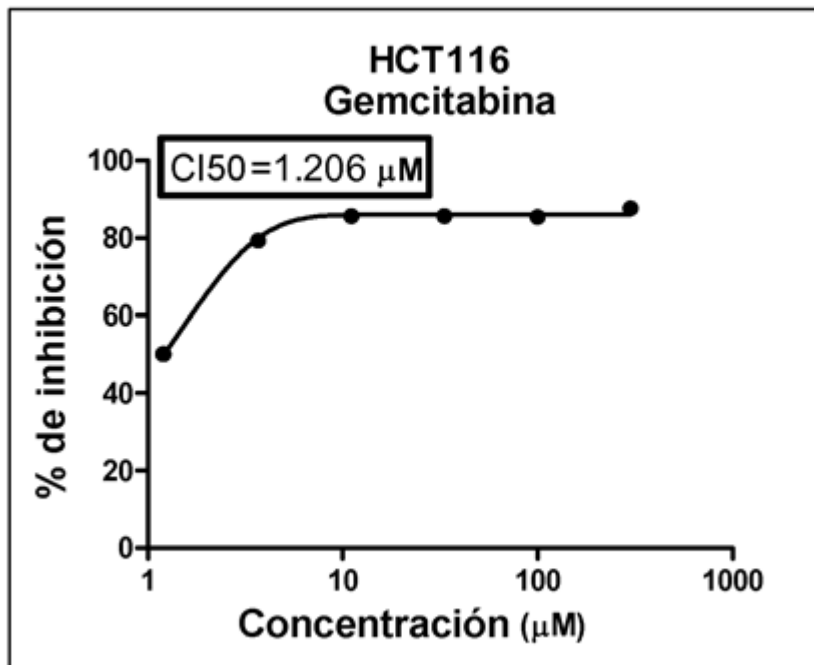


Figura 47

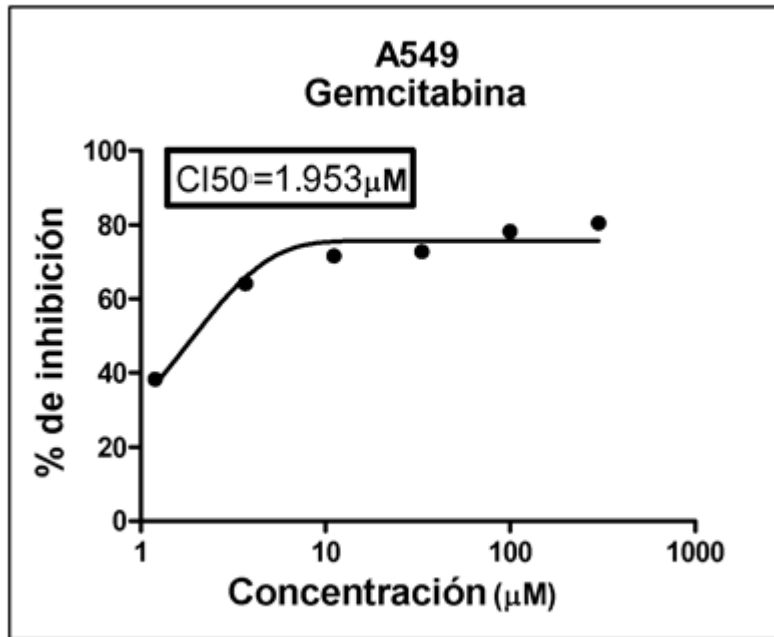


Figura 48

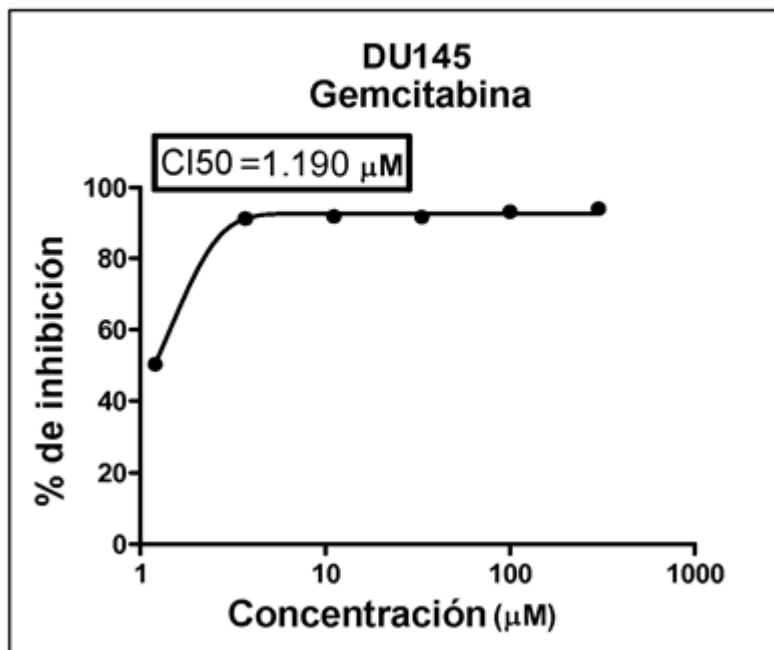


Figura 49

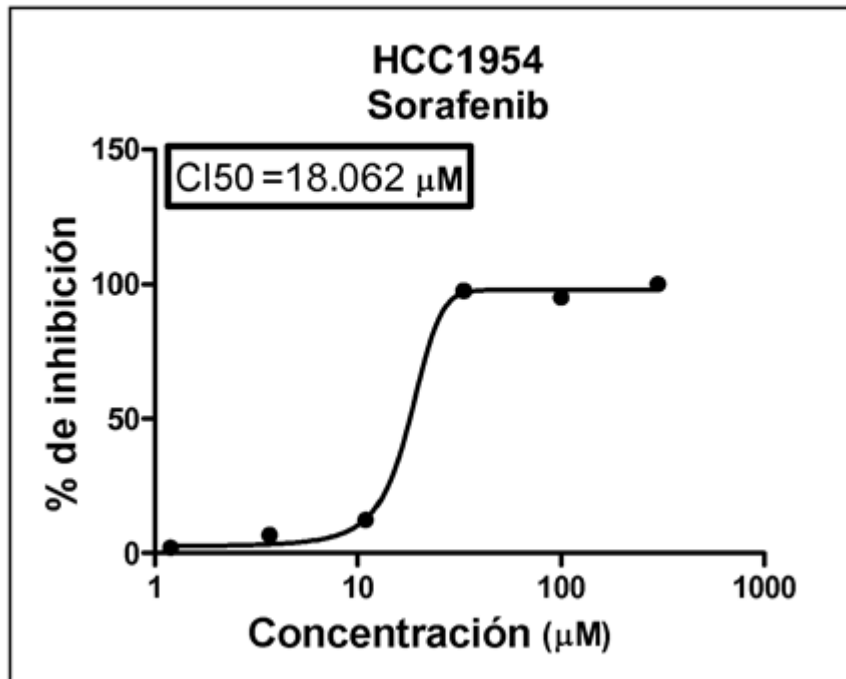


Figura 50

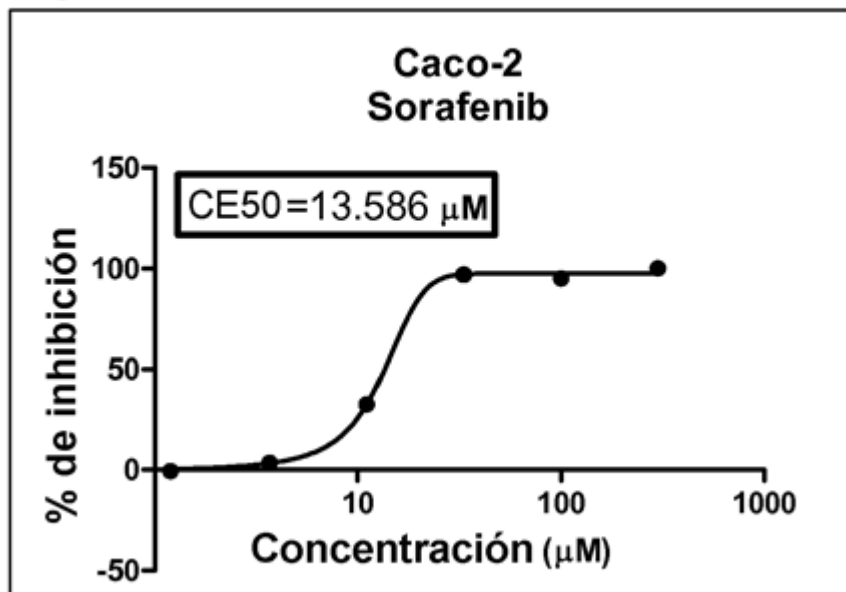


Figura 51

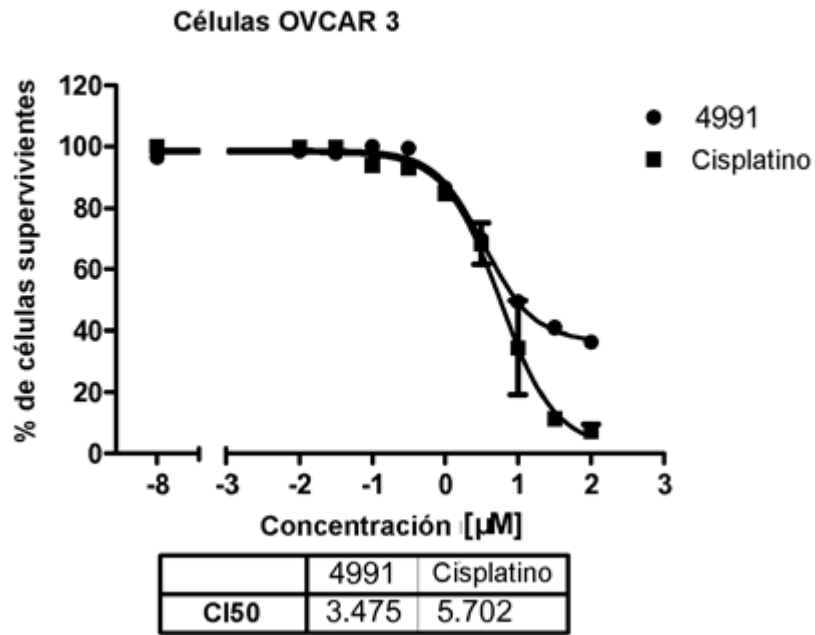


Figura 52

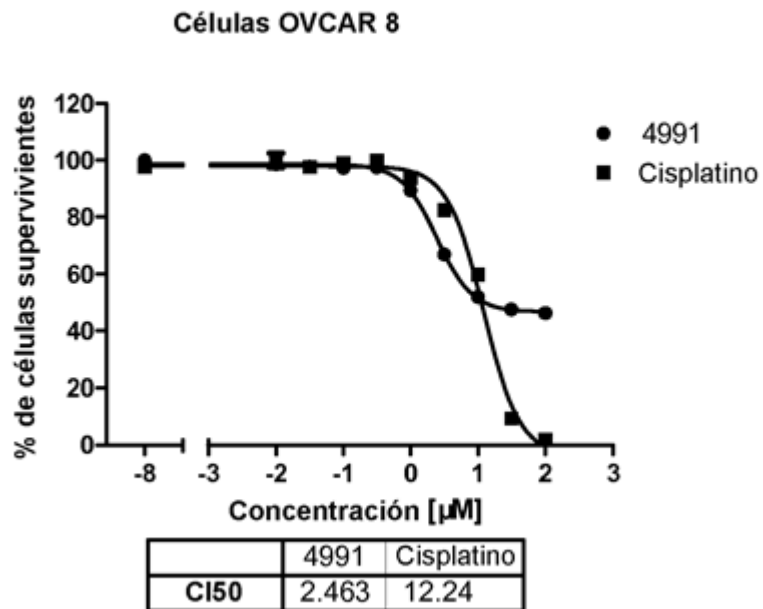


Figura 53

