

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 629 690**

51 Int. Cl.:

C07D 417/06 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.10.2012 PCT/US2012/061597**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.05.2013 WO13066684**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.10.2012 E 12780393 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.03.2017 EP 2776432**

54 Título: **Inhibidores de aminopirimidina quinasa**

30 Prioridad:

04.11.2011 US 201161555617 P

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

14.08.2017

73 Titular/es:

**JASCO PHARMACEUTICALS, LLC (100.0%)
1001 Lexington Avenue
Rochester, NY 14606, US**

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 629 690 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 quinasa

5 La caseína quinasa 1 (CK1) es una familia de serina/treonina quinasas conservadas evolutivamente que incluyen siete miembros conocidos en vertebrados (CK1 α , β , γ 1, γ 2, γ 3, δ y ϵ). Las CK1 contienen un dominio quinasa típico seguido por una región de cola en el extremo C-terminal, que se ha implicado en la regulación de la localización de CK1, la selectividad del sustrato y la actividad quinasa. Se ha encontrado que CK1 fosforila numerosas proteínas, las cuales están implicadas en una amplia variedad de funciones celulares que incluyen tráfico vesicular, reparación del daño al ADN, progresión del ciclo celular, citocinesis y ritmos circadianos (revisado por Gross y Anderson (1998) Cell Signal 10:699-711; Vielhaber y Virshup (2001) IUBMB Life 51:73-8; Knippschild y otros (2005) Cell Signal 17:675-89). Además, los miembros de la familia de CK1 (α , δ/ϵ y γ) modulan las actividades de las principales vías de señalización (por ejemplo, Wnt y Shh) a través de varios mecanismos (Peters y otros (1999) Nature 401:345-50; Liu y otros (2002); Price y Kalderon (2002) Cell 108:823-35; Davidson y otros (2005) Nature 438:867-72; Zeng y otros (2005) Nature 438:873-7; y revisado por Price (2006) Genes Dev 20:399-410).

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

La familia de las Pim quinasas contiene tres isoformas, Pim-1, Pim-2 y Pim-3, y recientemente has emergido como dianas de interés en oncología y regulación inmunitaria. Estudios en curso han identificado un papel para estas proteínas en la supervivencia y la proliferación celular, tanto funcional como mecanísticamente, y se ha observado sobreexpresión en una serie de cánceres humanos y estados inflamatorios.

Las quinasas Pim suprimen la apoptosis y regulan la progresión del ciclo celular. Se han informado niveles elevados de quinasas Pim en tumores sólidos tales como cáncer de próstata y cáncer pancreático. Pim-1 se descubrió inicialmente en leucemia murina y varios estudios independientes han mostrado que esta quinasa se regula positivamente en cáncer de próstata humano. Pim-1, 2 y 3 forman una familia de serina/treonina quinasas distintas y de alta homología pertenecientes a la familia relacionada con las proteínas quinasas dependientes de calmodulina (CAMK). Además de las tres proteínas codificadas por los genes, también se han informado variantes traduccionales para Pim-1 y 2 que resultan de la utilización de codones de inicio alternativos. El nombre Pim se refiere a la identificación original del gen pim-1 como un sitio de inserción proviral frecuente en los linfomas de células T inducidos por el virus de la leucemia murina de Moloney, y posteriormente se encontró que el gen que codifica a Pim-2 tiene una susceptibilidad similar. Pim-3, designada originalmente como quinasa inducida por despolarización (KID)-1, más tarde se renombró debido a la alta similitud de secuencia con Pim-1 (71 % de identidad a nivel de aminoácidos). Considerando las tres isoformas, las proteínas Pim se expresan ampliamente en altos niveles en el tejido hematopoyético y se expresan de manera aberrante en una variedad de tipos de cáncer humanos. Las quinasas Pim regulan positivamente la supervivencia y la proliferación celular, ofreciendo oportunidades terapéuticas en oncología. Las proteína quinasas Pim se sobreexpresan frecuentemente en el cáncer de próstata y en determinadas formas de leucemia y linfoma. Se ha descrito un papel para Pim-1 en adenocarcinoma ductal pancreático humano (PDAC), y la Pim-1 quinasa se ha identificado como un marcador molecular potencial para la actividad de K-Ras mutada. Pim-2 se está convirtiendo rápidamente en una diana de interés creciente para el mieloma múltiple. Se ha encontrado que la rapamicina combinada con el silenciamiento de Pim-2, o los inhibidores de Pim combinados con inhibidores de PI3K aumentan cooperativamente la muerte celular en el mieloma múltiple, lo que sugiere vías independientes con sustratos comunes. Además, se ha demostrado que la expresión de la quinasa PIM puede afectar el resultado clínico de la quimioterapia de linfomas.

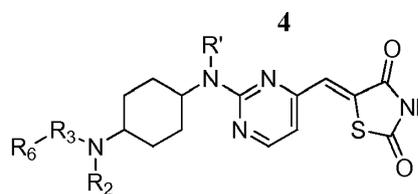
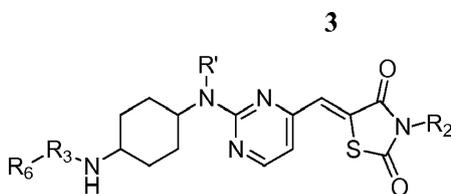
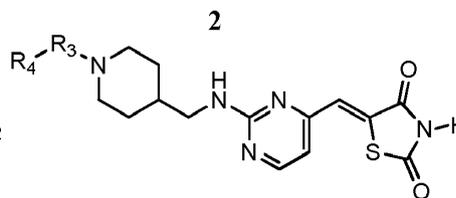
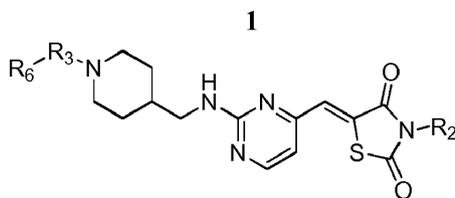
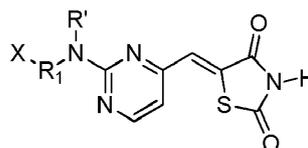
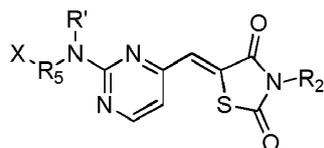
Además se ha observado un papel para las quinasas Pim en la regulación inmunitaria. Se ha informado un aumento en los niveles de expresión de Pim-2 en una variedad de estados inflamatorios y puede funcionar como un regulador positivo de la interleucina-6 (IL-6), de manera que la sobreexpresión de la quinasa aumenta los niveles de IL-6 inducidos por un estímulo. Pim-1 y 2 se han implicado además en el crecimiento y supervivencia de células T inducidas por citocinas. Al comparar la sensibilidad de células T estimuladas a partir de ratones Pim-1 $^{-/-}$ -Pim-2 $^{-/-}$ con ratones de tipo silvestre después de un tratamiento con el inmunosupresor rapamicina, se encontró que la activación de las células T se afectó significativamente por la deficiencia de Pim-1/Pim-2, lo que sugiere que las quinasas Pim promueven el crecimiento y la supervivencia de linfocitos a través de una vía independiente de la diana de rapamicina en células de mamífero (mTOR)/PI3K/AKT (PKB, proteína quinasa B). También se han informado otras funciones paralelas pero independientes así como solapamiento de la especificidad de sustrato para las proteínas en estas vías, que incluyen la regulación positiva de la transcripción de genes respondedores al factor nuclear kappa-B (NF- κ B), lo que tiene implicaciones tanto en la inflamación como en la oncología. Por lo tanto, las quinasas Pim son dianas atractivas para

ambas áreas terapéuticas. Además, se ha informado que las quinasas Pim juegan un papel en la protección de la glicoproteína P (Pgp) transportadora del casete de unión al ATP (ABC) (ABCB1), de la degradación proteolítica y proteasómica. Se conoce que Pgp media el eflujo de fármacos y como tal, los inhibidores de las quinasas Pim pueden proporcionar un novedoso enfoque para abolir la resistencia a fármacos.

El documento núm. US 20110152235 A1 describe compuestos, composiciones farmacéuticas que contienen esos compuestos, y usos de los compuestos y composiciones como moduladores de caseína quinasa 1 (por ejemplo, CK1[gamma]), caseína quinasa 2 (CK2), Pim 1, Pim2, Pim3, la vía del TGF[beta], la vía de Wnt, la vía de JAK/STAT, y/o la vía de mTOR.

Resumen de la invención

Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula 1, fórmula 2, fórmula 3, fórmula 4, fórmula 5 o fórmula 6 o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



en donde independientemente para cada ocurrencia:

para la fórmula 1, X es -N(R₇)₂, -N(R₇)(R₂), o -N(H)-R₃-R₆;

para la fórmula 2, X es -N(R₇)₂, -N(R₇)(R₂), o -N(H)-R₃-R₄

R' es H, metilo, (C₂-C₄)alquilo, o bencilo;

R₁ se selecciona a partir del grupo que consiste en 1,4-ciclohexanodiilo y 1,4-fenileno;

R₂ es H, -CH₂OP(=O)(OH)₂, -CH₂O(P=O)(OR₈)₂, -(C=O)OCHR₈O(C=O)CH₃, o -(C=O)OCH₂O(P=O)(OH)₂;

R₃ es -C(=NR)- o -(C(R)₂)_n;

R₄ se selecciona del grupo que consiste en arilo y heteroarilo de 3 a 10 miembros con 1 a 4 heteroátomos, cualquiera de los cuales está mono o disustituido opcionalmente, y los sustituyentes, en caso de estar presentes, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en haluro, (C₁-C₆)alquilo, perfluoro(C₁-C₆)alquilo, arilo, heteroarilo de 3 a 10 miembros con 1 a 4 heteroátomos, y heterociclilo de 3 a 10 miembros con 1 a 4 heteroátomos; en donde el sustituyente opcional del arilo o el heteroarilo de 3 a 10 miembros con 1 a 4 heteroátomos puede a su vez sustituirse opcionalmente con perfluoro(C₁-C₆)alquilo o dioxolano.

R₅ se selecciona del grupo que consiste en 1,4-ciclohexanodiilo, 1,4-fenileno, 1,4-cicloheptanodiilo, 1,4-ciclooctanodiilo, 1,5-ciclooctanodiilo, 1,4-biciclo[2.2.1]heptanodiilo, 1,4-biciclo[2.2.2]octanodiilo, y 1,5-biciclo[3.3.1]nonanodiilo;

R₆ se selecciona del grupo que consiste en (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alquilarilo, arilo, (C₁-C₆)alquilheteroarilo en donde el motivo heteroarilo es un anillo de 3 a 10 miembros con 1 a 4 heteroátomos, y heteroarilo de 3 a 10 miembros con 1 a 4 heteroátomos, cualquiera de los cuales está mono o disustituido opcionalmente, y los sustituyentes, en caso de estar presentes, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alquilarilo, aril(C₁-C₆)alquilo, arilo, heteroarilo de 3 a 10 miembros con 1 a 4 heteroátomos, (C₁-C₆)alcoxi, hidroxilo, perfluoro(C₁-C₆)alquilo, trifluorometoxi, y haluro, en donde el sustituyente opcional del arilo o el heteroarilo de 3 a 10 miembros con 1 a 4 heteroátomos puede sustituirse opcionalmente con (C₁-C₆)alquilo, haluro, (C₁-C₆)alcoxi, perfluoro(C₁-C₆)alquilo, o dioxolanilo;

5 R₇ se selecciona del grupo que consiste en H, -C(=NR)R, -(C(R)₂)_nR, (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alquilarilo, arilo, (C₁-C₆)alquilheteroarilo en donde el motivo heteroarilo es un anillo de 3 a 10 miembros con 1 a 4 heteroátomos, y el heteroarilo de 3 a 10 miembros con 1 a 4 heteroátomos, cualquiera de los cuales está mono o disustituido
 10 opcionalmente, y los sustituyentes, en caso de estar presentes, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alquilarilo, aril(C₁-C₆)alquilo, arilo, heteroarilo de 3 a 10 miembros con 1 a 4 heteroátomos, (C₁-C₆)alcoxi, hidroxilo, perfluoro(C₁-C₆)alquilo, trifluorometoxi, y haluro, en donde el sustituyente opcional del arilo o el heteroarilo de 3 a 10 miembros con 1 a 4 heteroátomos puede sustituirse opcionalmente con (C₁-C₆)alquilo, haluro, (C₁-C₆)alcoxi, perfluoro(C₁-C₆)alquilo, o dioxolanilo, o
 15 dos grupos de R₇ y el nitrógeno al que se unen en conjunto representan un heterociclilo que contiene nitrógeno, de 3 a 10 miembros, opcionalmente que contiene un heteroátomo adicional en el anillo, en donde dicho heteroátomo adicional se selecciona del grupo que consiste en -O-, -N(R)-, y -S-;
 R₈ es H, (C₁-C₆)alquilo, bencilo, *t*-butilo, arilo, o heteroarilo de 3 a 10 miembros con 1 a 4 heteroátomos;
 R es H o (C₁-C₄)alquilo;
 n es 1, 2 o 3; y
 en donde el motivo arilo es fenilo o naftilo.

De acuerdo con un segundo aspecto de la presente invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con el primer aspecto y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

20 De acuerdo con un tercer aspecto de la invención se proporciona un método para inhibir la actividad caseína quinasa 1 (CK1) o la actividad caseína quinasa 2 (CK2), que comprende poner en contacto CK1, CK1γ1, CK1γ2, CK1γ3 o CK2 con un compuesto del primer aspecto, o una composición farmacéutica del segundo aspecto, con la condición de que el método no es un método de tratamiento del cuerpo humano o animal.

25 Un cuarto aspecto de la invención se refiere a un compuesto del primer aspecto, o una composición farmacéutica del segundo aspecto para uso médico.

30 Un quinto aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto del primer aspecto, o una composición farmacéutica del segundo aspecto de la invención para aumentar la tasa de apoptosis en células cancerosas en un mamífero o para usar en el tratamiento del cáncer, en donde opcionalmente el cáncer es un cáncer seleccionado de A), B) o C):

- 35 A) un cáncer del sistema hematopoyético, sistema inmunitario, sistema endocrino, sistema pulmonar, sistema gastrointestinal, sistema musculoesquelético, sistema reproductor, sistema nervioso central o sistema urinario;
 B) un cáncer que se ubica en los tejidos mieloides, tejidos linfoides, tejidos pancreáticos, tejidos tiroideos, tejidos pulmonares, tejidos del colon, tejidos rectales, tejidos del ano, tejidos hepáticos, piel, hueso, tejidos ováricos, tejidos uterinos, tejidos del cuello uterino, mama, próstata, tejidos testiculares, cerebro, tronco encefálico, tejidos meníngeos, riñón o vejiga de mamíferos.
 40 C) un cáncer que es cáncer de mama, cáncer de colon, mieloma múltiple, cáncer de próstata, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, leucemia, mieloma múltiple, carcinoma de células renales, melanoma maligno, cáncer de páncreas, cáncer de pulmón, carcinoma colorrectal, cáncer de cerebro, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de vejiga, cáncer de tiroides, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino o síndrome mielodisplásico.

45 Un sexto aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto del primer aspecto, o una composición farmacéutica del segundo aspecto de la invención en el tratamiento de una enfermedad o afección seleccionadas de A) o B) o para usar en el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección seleccionadas de C), D) o E):

- 50 A) enfermedad de Alzheimer;
 B) una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en inflamación, enfermedad inflamatoria, afecciones neurológicas y neurodegeneración;
 en donde opcionalmente la enfermedad o afección es una enfermedad inflamatoria seleccionada del grupo que consiste en osteoartritis y artritis reumatoide;
 C) una enfermedad relacionada con los huesos o para facilitar la restauración ósea;
 en donde opcionalmente la enfermedad relacionada con los huesos es osteoporosis;
 D) una afección seleccionada del grupo que consiste en hipoglicemia, síndrome metabólico y diabetes; o
 55 E) desarrollo embrionario aberrante.

Una modalidad se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en donde el compuesto es un inhibidor de CK1, CK1γ1, CK1γ2, o CK1γ3. En una modalidad el compuesto tiene una IC₅₀ de menos de aproximadamente 5000 nM para CK1, CK1γ1, CK1γ2, o CK1γ3. En una modalidad el compuesto tiene una IC₅₀ de menos de aproximadamente 1000 nM para CK1, CK1γ1, CK1γ2, o CK1γ3. En una modalidad el compuesto tiene una IC₅₀ de menos de aproximadamente 500 nM para CK1, CK1γ1, CK1γ2, o CK1γ3.

Una modalidad se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en donde el compuesto es un inhibidor de CK2. En una modalidad el compuesto tiene una IC₅₀ de menos de aproximadamente 5000 nM para CK2. En una modalidad el compuesto tiene una IC₅₀ de menos de aproximadamente 1000 nM para CK2. En una modalidad el compuesto tiene una IC₅₀ de menos de aproximadamente 500 nM para CK2.

- 5 Una modalidad se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en donde el compuesto es un inhibidor de PIM1, PIM2, o PIM3. En una modalidad el compuesto tiene una IC_{50} de menos de aproximadamente 5000 nM para PIM1, PIM2, o PIM3. En una modalidad el compuesto tiene una IC_{50} de menos de aproximadamente 1000 nM para PIM1, PIM2, o PIM3. En una modalidad el compuesto tiene una IC_{50} de menos de aproximadamente 500 nM para PIM1, PIM2, o PIM3.
- Una modalidad se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en donde el compuesto es un inhibidor de la vía de Wnt.
- 10 Una modalidad se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en donde el compuesto es un inhibidor de la vía del TGF β .
- Una modalidad se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en donde el compuesto es un inhibidor de la vía de JAK/STAT.
- 15 Una modalidad se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en donde el compuesto es un inhibidor de la vía de mTOR.
- Una modalidad se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en donde el compuesto es un inhibidor de la vía de AKT.
- 20 Una modalidad se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en donde el compuesto es un modulador de la degradación de Pgp, el eflujo de fármacos, o la resistencia a fármacos.
- 25 Una modalidad se refiere a una composición farmacéutica que comprende cualquiera o una combinación de los compuestos mencionados anteriormente, y un portador aceptable farmacéuticamente.
- Otra parte de la invención se refiere a un método para inhibir la actividad CK1, que comprende poner en contacto CK1, CK1 γ 1, CK1 γ 2, o CK1 γ 3 con cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente.
- 30 Otra parte de la invención se refiere a un método para inhibir la actividad CK2, que comprende poner en contacto CK2 con cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente.
- Otra parte de la invención se refiere a un método para tratar o evitar una afección asociada con una actividad aberrante de CK1, CK1 γ 1, CK1 γ 2 o CK1 γ 3, que comprende administrar a un mamífero con necesidad de este una cantidad con eficacia terapéutica de cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente.
- 35 Otra parte de la invención se refiere a un método para tratar o evitar una afección asociada con la actividad aberrante de CK2, que comprende administrar a un mamífero con necesidad de este una cantidad con eficacia terapéutica de cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente.
- 40 Otra parte de la invención se refiere a un método para tratar un cáncer, que comprende administrar a un mamífero con necesidad de este una cantidad con eficacia terapéutica de cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente o composiciones farmacéuticas. En una modalidad el cáncer es un cáncer de un sistema seleccionado del grupo que consiste en sistema hematopoyético, sistema inmunitario, sistema endocrino, sistema pulmonar, sistema gastrointestinal, sistema musculoesquelético, sistema reproductor, sistema nervioso central y sistema urinario. En una modalidad el cáncer se ubica en los tejidos mieloides, tejidos linfoides, tejidos pancreáticos, tejidos tiroideos, tejidos pulmonares, tejidos del colon, tejidos rectales, tejidos del ano, tejidos hepáticos, piel, hueso, tejidos ováricos, tejidos uterinos, tejidos del cuello uterino, mama, próstata, tejidos testiculares, cerebro, tronco encefálico, tejidos meníngeos, riñón o vejiga de mamíferos. En una modalidad 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, cáncer hematológico, carcinoma de células renales, cáncer renal, melanoma maligno, cáncer de páncreas, cáncer de pulmón, carcinoma colorrectal, cáncer de cerebro, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de vejiga, cáncer de tiroides, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino y síndrome mielodisplásico.
- 45 Otra parte de la invención se refiere a un método para tratar leucemia, mieloma múltiple, u otros tipos de cáncer hematológicos, el método comprende administrar a un mamífero con necesidad de este una cantidad con eficacia terapéutica de cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente.
- 50 Otra parte de la invención se refiere a un método para tratar la enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar a un mamífero con necesidad de este una cantidad con eficacia terapéutica de cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente.
- 55 Otra parte de la invención se refiere a un método para tratar una enfermedad dependiente de Wnt, que comprende administrar a un mamífero con necesidad de este una cantidad con eficacia terapéutica de cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente.
- 60
- 65

Otra parte de la invención se refiere a un método para tratar una enfermedad dependiente de TGF β , que comprende administrar a un mamífero con necesidad de este una cantidad con eficacia terapéutica de cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente.

5 Otra parte de la invención se refiere a un método para tratar una enfermedad dependiente de JAK/STAT, que comprende administrar a un mamífero con necesidad de este una cantidad con eficacia terapéutica de cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente.

10 Otra parte de la invención se refiere a un método para tratar una enfermedad dependiente de mTOR, que comprende administrar a un mamífero con necesidad de este una cantidad con eficacia terapéutica de cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente.

15 Otra parte de la invención se refiere a un método para tratar una enfermedad dependiente de AKT, que comprende administrar a un mamífero con necesidad de este una cantidad con eficacia terapéutica de cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente.

20 Otra parte de la invención se refiere a un método para tratar o evitar la inflamación, enfermedades inflamatorias (por ejemplo, osteoartritis y artritis reumatoide), afecciones neurológicas (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer) y neurodegeneración, que comprende administrar a un mamífero con necesidad de este una cantidad con eficacia terapéutica de cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente.

25 Otra parte de la invención se refiere a un método para tratar o evitar enfermedades y afecciones relacionadas con los huesos, que incluyen osteoporosis y formación ósea, o para facilitar la restauración ósea, que comprende administrar a un mamífero con necesidad de este una cantidad con eficacia terapéutica de cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente.

30 Otra parte de la invención se refiere a un método para tratar o evitar hipoglicemia, síndrome metabólico y diabetes, que comprende administrar a un mamífero con necesidad de este una cantidad con eficacia terapéutica de cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente.

Otra parte de la invención se refiere a un método para influir en la apoptosis (por ejemplo, aumentar la tasa de apoptosis en células cancerosas), el método comprende administrar a un mamífero con necesidad de este una cantidad con eficacia terapéutica de cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente.

35 Otra parte de la invención se refiere a un método para tratar o evitar un desarrollo embrionario aberrante, que comprende administrar a un mamífero con necesidad de este una cantidad con eficacia terapéutica de cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente.

40 Otra parte de la invención se refiere a un método para inhibir la actividad de PIM, que comprende poner en contacto a PIM1, PIM2 o PIM3 con cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente.

Otra parte de la invención se refiere a un método para tratar o evitar una afección asociada con una actividad aberrante de PIM, que comprende administrar a un mamífero con necesidad de este una cantidad con eficacia terapéutica de cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente.

45 Otra parte de la invención se refiere a un método para modular la degradación de Pgp y/o la actividad de eflujo de fármacos, que comprende poner en contacto una célula con cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente.

50 Otra parte de la invención se refiere a un método para tratar un cáncer en base a la modulación de Pgp, que comprende administrar a un mamífero con necesidad de este una cantidad con eficacia terapéutica de cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente.

55 Otra parte de la invención se refiere a un método para tratar un cáncer que comprende coadministrar a un mamífero con necesidad de este una cantidad con eficacia terapéutica de cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente y una cantidad con eficacia terapéutica de una quimioterapia o un inhibidor de quinasa conocido (que incluye pero sin limitarse a un inhibidor de PI3K, un inhibidor de mTOR, o un inhibidor de AKT).

Descripción detallada de la invención

60 Definiciones

65 Las definiciones de los términos usados en la presente están destinados a incorporar las definiciones actuales del estado de la técnica reconocidas para cada término en los campos de química y farmacéutica. Donde sea apropiado, se proporciona una ilustración. Las definiciones se aplican a los términos tal como se usan en toda esta descripción, a menos que se limiten de otro modo en ejemplos específicos, ya sea individualmente o como parte de un grupo más grande.

5 Donde no se indique específicamente la estequiometría, todos los estereoisómeros de los compuestos de la invención se incluyen dentro del alcance de la invención, como compuestos puros así como también sus mezclas. A menos que se indique de cualquier otra manera, todos los enantiómeros individuales, diastereómeros, isómeros geométricos, y combinaciones y sus mezclas se incluyen en la presente invención. Las formas cristalinas polimórficas y solvatos también se incluyen dentro del alcance de esta invención.

10 Como se usa en la presente invención, el término "aislado" en relación con un compuesto de la presente invención significa que el compuesto no está en una célula u organismo y el compuesto se separa de algunos o todos los componentes que típicamente lo acompañan en la naturaleza.

15 Como se usa en la presente, el término "puro" en relación con una muestra aislada de un compuesto de la presente invención significa que la muestra aislada contiene al menos 60 % en peso del compuesto. En algunas modalidades, la muestra aislada contiene al menos 70 % en peso del compuesto. En algunas modalidades, la muestra aislada contiene al menos 80 % en peso del compuesto. En algunas modalidades, la muestra aislada contiene al menos 90 % en peso del compuesto. En algunas modalidades, la muestra aislada contiene al menos 95 % en peso del compuesto. La pureza de una muestra aislada de un compuesto de la presente invención puede evaluarse mediante una serie de métodos o una combinación de ellos; por ejemplo, cromatografía de capa fina, preparativa o rápida, espectrometría de masas, HPLC, análisis de RMN y similares.

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

25 El término "alquilo" se reconoce en la técnica e incluye grupos alifáticos saturados, que incluyen 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 modalidades, un alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada tiene aproximadamente 30 o menos átomos de carbono en su cadena principal (por ejemplo, C₁-C₃₀ para la cadena lineal, C₃-C₃₀ para la cadena ramificada), y alternativamente aproximadamente 20 o menos. Similarmente, los cicloalquilo tienen de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono en su estructura de anillo, y alternativamente aproximadamente 5, aproximadamente 6, o aproximadamente 7 carbonos en la estructura de anillo.

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

35 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).

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

45 El término "arilo" se reconoce en la técnica y se refiere a grupos aromáticos de un solo anillo, de 5, 6 y 7 miembros, que pueden incluir desde cero a cuatro heteroátomos, por ejemplo, benceno, naftaleno, antraceno, pireno, pirrol, furano, tiofeno, imidazol, oxazol, tiazol, triazol, pirazol, piridina, pirazina, piridazina, pirimidina, y similares. Esos grupos arilo que tienen heteroátomos en la estructura del anillo también pueden denominarse como "aril heterocíclicos" o "heteroaromáticos". El anillo aromático puede sustituirse en una o más posiciones del anillo con sustituyentes tales como los descritos 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, motivos aromáticos o heteroaromáticos, -CF₃, -CN, o 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 adyacentes (los anillos son "anillos fusionados") en donde al menos uno de los anillos es aromático, por ejemplo, los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquino, arilo y/o heterociclilo.

55 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.

60 Los términos "heterociclilo", "heteroarilo", o "grupo heterocíclico" se reconocen en la técnica y se refieren a estructuras de anillos de 3 a aproximadamente 10 miembros, alternativamente anillos de 3 a aproximadamente 7 miembros, cuyas estructuras de anillos incluyen uno a cuatro heteroátomos. Los heterociclilo pueden ser además policíclicos. Los grupos heterociclilo incluyen, por ejemplo, tiofeno, tiantreno, furano, pirano, isobenzofurano, cromoeno, 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, furazán, 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 sustituyentes tales como los descritos 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 heterocíclico, un motivo aromático o heteroaromático, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, o similares.

El término "opcionalmente sustituido" se refiere a un grupo químico, tal como alquilo, cicloalquilo, arilo, y similares, en donde uno o más átomos de hidrógeno pueden reemplazarse con un sustituyente como se describe en la presente, que incluyen pero sin limitarse a, halógeno, azida, alquilo, aralquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, hidroxilo, alcoxilo, amino, nitro, sulfhidrilo, imino, amido, fosfonato, fosfinato, carbonilo, carboxilo, sililo, éter, alquiltio, sulfonilo, sulfonamido, cetona, aldehído, éster, heterocíclico, motivos aromáticos o heteroaromáticos, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, o similares.

Los términos "policíclico" o "grupo policíclico" se reconocen en la técnica y se refieren a dos o más anillos (por ejemplo, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquino, arilos y/o heterocíclicos) en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos adyacentes, por ejemplo, los anillos son "anillos condensados". Los anillos que están unidos a través de átomos no adyacentes se denominan anillos "puenteados". Cada uno de los anillos del policiclo puede estar sustituido con sustituyentes tales como los descritos 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 heterocíclico, un motivo aromático o heteroaromático, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, o similares.

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.

El término "nitro" se reconoce en la técnica y se refiere a $-\text{NO}_2$.

El término "halógeno" se reconoce en la técnica y se refiere a $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$ o $-\text{I}$.

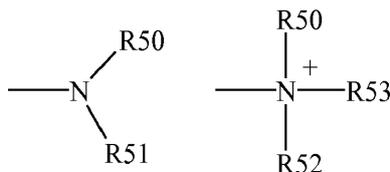
"Haluro" designa el anión correspondiente de los halógenos, y la definición de "pseudohaluro" se expone en la página 560 de *Advanced Inorganic Chemistry* de Cotton y Wilkinson.

El término "sulfhidrilo" se reconoce en la técnica y se refiere a $-\text{SH}$.

El término "hidroxilo" significa $-\text{OH}$.

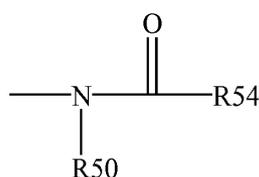
El término "sulfonilo" se reconoce en la técnica y se refiere a $-\text{SO}_2$.

Los términos "amina" y "amino" son reconocidos en la técnica y se refieren tanto a aminas no sustituidas como sustituidas, por ejemplo, un motivo que se puede representar por las fórmulas generales:



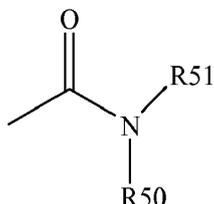
en donde R50, R51 y R52 cada uno representa independientemente un hidrógeno, un alquilo, un alquenilo, $-(\text{CH}_2)_m$ -R61, o R50 y R51, en conjunto con el átomo de N al que están unidos completan un heterociclo que tiene de 4 a 8 átomos en la estructura de anillo; R61 representa un arilo, un cicloalquilo, un cicloalqueno, un heterociclo o un policiclo; y m es cero o un número entero en el intervalo de 1 a 8. En otras modalidades, R50 y R51 (y opcionalmente R52) cada uno representa independientemente un hidrógeno, un alquilo, un alquenilo, o $-(\text{CH}_2)_m$ -R61. Así, el término "alquilamina" incluye un grupo amina, tal como se define anteriormente, que tiene un alquilo sustituido o no sustituido unido a él, es decir, al menos uno de R50 y R51 es un grupo alquilo.

El término "acilamino" se reconoce en la técnica y se refiere a un motivo que puede representarse por la fórmula general:



en donde R50 es como se definió anteriormente, y R54 representa un hidrógeno, un alquilo, un alqueniilo, o $-(CH_2)_m-$ R61, donde m y R61 son como se definieron anteriormente.

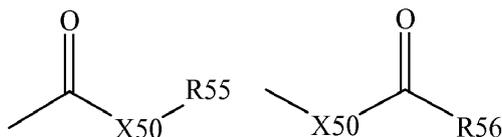
El término "amido" es reconocido en la técnica como un carbonilo amino sustituido e incluye un motivo que puede representarse por la fórmula general:



en donde R50 y R51 son como se definieron anteriormente. Ciertas modalidades de la amida en la presente invención no incluirán las imidas las cuales pueden ser inestables.

El término "alquiltio" se refiere a un grupo alquilo, como se definió anteriormente, que tiene un radical de azufre unido a él. En ciertas modalidades, el motivo "alquiltio" se representa por uno de $-S-$ alquilo, $-S-$ alqueniilo, $-S-$ alquinilo, y $-S-(CH_2)_m-$ R61, en donde m y R61 se definen anteriormente. Los grupos alquiltio representativos incluyen metiltio, etiltio, y similares.

El término "carboxilo" se reconoce en la técnica e incluye motivos tales como los que pueden representarse por las fórmulas generales:

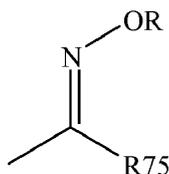


en donde X50 es un enlace o representa un oxígeno o un azufre, y R55 y R56 representan un hidrógeno, un alquilo, un alqueniilo, $-(CH_2)_m-$ R61 o una sal farmacéuticamente aceptable, R56 representa un hidrógeno, un alquilo, un alqueniilo o $-(CH_2)_m-$ R61, donde m y R61 se definen anteriormente. Cuando X50 es un oxígeno y R55 o R56 no es hidrógeno, la fórmula representa un "éster". Cuando X50 es un oxígeno, y R55 es como se definió anteriormente, el motivo se refiere, en la presente invención, como un 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 sustituye por azufre, la fórmula representa un grupo "tiolcarbonilo". 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 $-O(C=O)NRR'$, donde R y R' son independientemente H, grupos alifáticos, grupos arilo o grupos heteroarilo.

El término "oxo" se refiere a un oxígeno del carbonilo ($=O$).

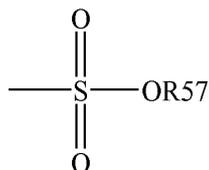
Los términos "oxima" y "oxima éter" se reconocen en la técnica y se refieren a motivos que pueden representarse por la fórmula general:



en donde R75 es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alqueniilo, alquinilo, arilo, aralquilo, o $-(CH_2)_m-$ R61. El motivo es una "oxima" cuando R es H; y es una "oxima éter" cuando R es alquilo, cicloalquilo, alqueniilo, alquinilo, arilo, aralquilo, o $-(CH_2)_m-$ R61.

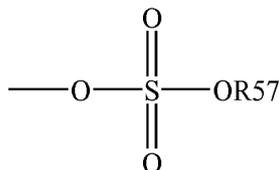
Los términos "alcoxilo" o "alcoxi" se reconocen en la técnica y se refieren a un grupo alquilo, como se definió anteriormente, que tiene un radical oxígeno unido a él. Los grupos alcoxi representativos incluyen metoxi, etoxi, propiloxi, terc-butoxi y similares. Un "éter" es dos hidrocarburos covalentemente enlazados por un oxígeno. En consecuencia, el sustituyente de un alquilo que hace que el alquilo sea un éter es o se asemeja a un alcoxilo, tal como puede representarse por uno de -O-alquilo, -O-alquenilo, -O-alquinilo, -O-(CH₂)_m-R61, donde m y R61 se describen anteriormente.

El término "sulfonato" se reconoce en la técnica y se refiere a un motivo que puede representarse por la fórmula general:



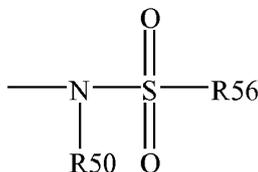
en donde R57 es un par de electrones, hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, o arilo.

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



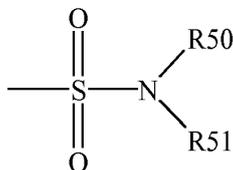
en donde R57 es como se definió anteriormente.

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



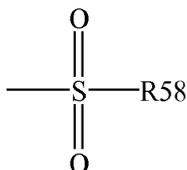
en donde R50 y R56 son como se definieron anteriormente.

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



en donde R50 y R51 son como se definieron anteriormente.

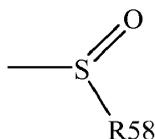
El término "sulfonilo" se reconoce en la técnica y se refiere a un motivo que puede representarse por la fórmula general:



en donde R58 es uno de los siguientes: hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicliilo, arilo o heteroarilo.

El término "sulfóxido" se reconoce en la técnica y se refiere a un motivo que puede representarse por la fórmula general:

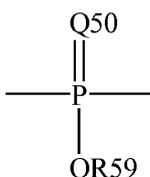
5



10 en donde R58 se definió anteriormente.

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

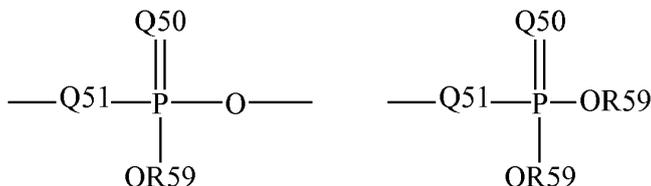
15



20

en donde 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 por las fórmulas generales:

25



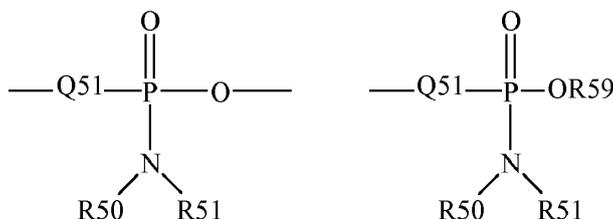
30

en donde Q50 y R59, cada uno independientemente, se definen anteriormente, y Q51 representa O, S o N. Cuando Q50 es S, el motivo fosforilo es un "fosforotioato".

35

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

40

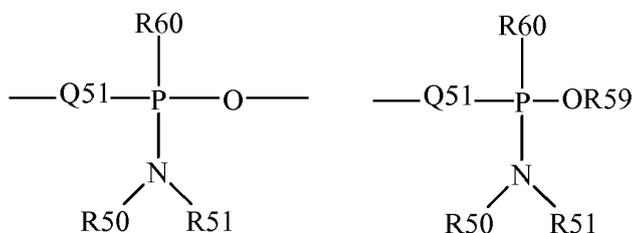


45

en donde Q51, R50, R51 y R59 son como se definieron anteriormente.

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

50



55

60

en donde Q51, R50, R51 y R59 son como se definieron anteriormente, y R60 representa un alquilo inferior o un arilo.

Pueden realizarse sustituciones análogas a los grupos alquenoilo y alquinoilo para producir, por ejemplo, aminoalquenoilos, aminoalquinoilos, amidoalquenoilos, amidoalquinoilos, iminoalquenoilos, iminoalquinoilos, tioalquenoilos, tioalquinoilos, alquenoilos o alquinoilos sustituidos con carbonilo.

65

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

5 Los términos trifilo, 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 éster de trifluorometanosulfonato, éster de *p*-toluenosulfonato, éster de metanosulfonato y grupos éster de nonafluorobutanosulfonato funcionales y moléculas que contienen dichos grupos, respectivamente.

10 Las abreviaturas Me, Et, Ph, Tf, Nf, Ts y Ms representan metilo, etilo, fenilo, trifluorometanosulfonilo, nonafluorobutanosulfonilo, *p*-toluenosulfonilo y metanosulfonilo, respectivamente. Un listado más completo de las abreviaturas utilizadas por los especialistas en química orgánica con experiencia en la técnica aparece en la primera emisión de cada volumen de la revista *Journal of Organic Chemistry*; este listado típicamente, se presenta en una tabla titulada "Standard List of Abbreviations".

15 Determinados compuestos contenidos en las 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 que todos dichos compuestos, que incluyen isómeros *cis* y *trans*, isómeros *E* y *Z*, *R*- y *S*-enantiómeros, diastereómeros, (*D*)-isómeros, (*L*)-isómeros, sus mezclas racémicas, y otras mezclas de estos, caen dentro del alcance de la invención. Átomos de carbono asimétricos adicionales pueden estar presentes en un sustituyente tal como un grupo alquilo. Todos estos isómeros, así como también sus mezclas, se incluyen en esta invención.

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

25 Se comprenderá que "sustitución" o "sustituido con" incluye la condición implícita de que dicha sustitución es de acuerdo con la valencia permitida del átomo sustituido y del sustituyente, y que la sustitución resulta en un compuesto estable, por ejemplo, que no sufre transformación espontáneamente tal como mediante reorganización, ciclización, eliminación u otra reacción.

30 Se contempla que el término "sustituido" incluye todos los sustituyentes permisibles de compuestos orgánicos. En un aspecto amplio, los sustituyentes permisibles 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 en la presente invención anteriormente. Los sustituyentes permisibles pueden ser uno o más, y pueden ser el mismo o diferentes para los compuestos orgánicos apropiados. Para los propósitos de esta invención, los heteroátomos tales como nitrógeno pueden tener sustituyentes de hidrógeno y/o cualquiera de los sustituyentes permisibles de los compuestos orgánicos descritos en la presente que satisfacen las valencias de los heteroátomos. Esta invención no pretende limitarse de ninguna manera por los sustituyentes permisibles de los compuestos orgánicos.

35 La frase "grupo protector" como se usa en la presente se refiere a sustituyentes temporales que protegen a un grupo funcional potencialmente reactivo, de las transformaciones químicas no deseadas. Ejemplos de tales grupos protectores incluyen ésteres de ácidos carboxílicos, silil éteres de alcoholes, y acetales y cetales de aldehídos y cetonas, respectivamente. Los ejemplos de grupos protectores del nitrógeno incluyen una amida (-NRC(=O)R) o un uretano (-NRC(=O)OR), por ejemplo, como: una metil amida (-NHC(=O)CH₃); una benciloxi amida (-NHC(=O)OCH₂C₆H₅); -NHCbz); como a *t*-butoxi amida (-NHC(=O)OC(CH₃)₃, -NHBoc); una 2-bifenil-2-propoxi amida (-NHC(=O)OC(CH₃)₂C₆H₄C₆H₅), como una 9-fluorenilmetoxi amida (-NHfmoc), como una 6-nitroveratriloxi amida (-NHNVoc), como una 2-trimetilsililetiloxi amida (-NHTEoc), como una 2,2,2-tricloroetiloxi amida (-NHTroc), como una aliloxi amida (-NHAlloc), como una 2-(fenilsulfonil)etiloxi amida (-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*, 2nd ed.; Wiley: Nueva York, 1991). Las formas protegidas de los compuestos de la invención se incluyen dentro del alcance de esta invención.

40 El término "sal farmacéuticamente aceptable" o "sal" se refiere a una sal de uno o más compuestos. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos incluyen sales por adición de ácidos, tales como las formadas con ácidos minerales tales como ácido clorhídrico y ácido bromhídrico, y además las que se forman con ácidos orgánicos tales como ácido maleico. Por ejemplo, los ácidos que se emplean 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 para-toluenosulfónico, 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 lo 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 motivos ácidos, las sales farmacéuticamente aceptables pueden formarse mediante el tratamiento de una solución del compuesto con una solución de una base farmacéuticamente aceptable. Las bases adecuadas para formar sales farmacéuticamente aceptables con grupos funcionales ácidos incluyen, pero sin limitaciones, 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 incluyen, además, amoniaco, y aminas orgánicas, tales como alquilaminas no sustituidas o mono-, di-, o trihidroxi-sustituidas; diciclohexilamina; tributilamina; piridina; N-metil,N-etilamina; dietilamina; trietilamina; mono-, bis-, o tris-(2-hidroxi-alquilo inferior aminas), tales como mono-, bis-, o tris-(2-hidroxi-etil)amina, 2-hidroxi-ter-butilamina, o tris-(hidroximetil)metilamina, N,N-di alquil-N-(hidroxi alquil)-aminas, tales como N,N-dimetil-N-(2-hidroxi-etil)amina, o tri-(2-hidroxi-etil)amina; N-metil-D-glucamina; y aminoácidos tales como arginina, lisina y similares.

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

Determinados 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 sus mezclas.

Determinados compuestos de la invención pueden contener uno o más centros quirales, y existir en diferentes formas ópticamente activas. Cuando los compuestos de la invención contienen un centro quiral, los compuestos existen en dos formas enantioméricas y la presente invención incluye ambos enantiómeros y mezclas de enantiómeros, tales como sus mezclas racémicas. Los enantiómeros pueden resolverse mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica; por ejemplo, los enantiómeros pueden resolverse por la formación de sales diastereoisoméricas las cuales pueden separarse, por ejemplo, mediante cristalización; formación de derivados o complejos diastereoisoméricos que pueden separarse, por ejemplo, mediante cristalización, cromatografía líquida o de gas-líquido; reacción selectiva de un enantiómero con un reactivo específico del enantiómero, por ejemplo, por medio de esterificación enzimática; o cromatografía líquida o de gas-líquido en un ambiente quiral, por ejemplo, en un soporte quiral; los adecuados incluyen soportes quirales (por ejemplo, sílice con un ligando quiral unido) o en presencia de un solvente quiral. Cuando el enantiómero deseado se convierte en otra entidad química mediante uno de los procedimientos de separación descritos anteriormente, puede necesitarse una etapa adicional para liberar el enantiómero purificado deseado. Alternativamente, los enantiómeros específicos pueden sintetizarse mediante síntesis asimétrica con el uso de substratos, catalizadores, solventes o reactivos ópticamente activos, o mediante la conversión de un enantiómero a otro por 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 como se describió anteriormente. La presente invención incluye los diversos diastereoisómeros de los compuestos de la invención, y sus mezclas. 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 los compuestos de la invención, y sus mezclas. Por ejemplo, cualquier olefina presente en los compuestos puede existir como los isómeros geométricos E o Z o una mezcla de estos a menos que se indique de cualquier otra manera. Los compuestos de la invención pueden existir en forma zwitteriónica. La presente invención incluye cada forma zwitteriónica de los compuestos de la invención, y sus mezclas.

Como se usa en la presente invención el término "pro-fármaco" se refiere a un agente, que se convierte en el fármaco original in vivo mediante algún proceso químico fisiológico (por ejemplo, un profármaco al ser llevado al pH fisiológico se convierte en la forma deseada del fármaco). Los profármacos son a menudo útiles porque, en algunas situaciones, se pueden administrar más fácil que el fármaco original. Pueden, por ejemplo, ser biodisponibles por vía oral, mientras que el fármaco original no lo es. El profármaco puede tener también una mejor solubilidad en las composiciones farmacéuticas con respecto al fármaco original. Un ejemplo, sin limitación, de un profármaco sería un compuesto de la presente invención que se administre como un éster (el "profármaco") para facilitar su transmisión a través de una membrana celular donde la solubilidad en agua no es beneficiosa, pero después se hidroliza metabólicamente al ácido carboxílico una vez dentro de la célula donde 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, lo que facilita de esa manera la administración intravenosa del fármaco. Un profármaco puede tener, además, un nivel más alto de

biodisponibilidad oral que el fármaco final. Después de la administración, el profármaco se escinde enzimática o químicamente para suministrar el fármaco final en la sangre o el tejido.

5 Los profármacos ilustrativos liberan una amina de un compuesto de la invención en donde el hidrógeno libre de una amina o alcohol se sustituye por $-\text{CH}_2\text{OP}(=\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{CH}_2\text{O}(P=\text{O})(\text{OR}_8)_2$, $-(\text{C}=\text{O})\text{OCHR}_8\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_3$, o $-(\text{C}=\text{O})\text{OCH}_2\text{O}(P=\text{O})(\text{OH})_2$ ($\text{C}_1\text{-C}_6$)alcanoiloximetilo, 1-(($\text{C}_1\text{-C}_6$)alcanoiloxi)etilo, 1-metil-1-(($\text{C}_1\text{-C}_6$)alcanoiloxi)etilo, ($\text{C}_1\text{-C}_6$)alcoxycarbonil-oximetilo, N-($\text{C}_1\text{-C}_6$)alcoxycarbonilamino-metilo, succinoilo, ($\text{C}_1\text{-C}_6$)alcanoilo, α -amino($\text{C}_1\text{-C}_4$)alcanoilo, arilactilo y α -aminoacilo, o α -aminoacil- α -aminoacilo en donde dichos motivos α -aminoacilo son independientemente cualquiera de los L-aminoácidos que se producen naturalmente encontrados en las proteínas, $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alquil})_2$ o glicosilo (el radical que resulta de la desunión del hidroxilo del hemiacetal de un carbohidrato).

15 Otros profármacos ilustrativos tras la escisión liberan un ácido libre correspondiente, y tales residuos hidrolizables formadores de éster de los compuestos de esta invención incluyen pero sin limitaciones, sustituyentes de ácidos carboxílicos (por ejemplo, $-(\text{CH}_2)\text{C}(\text{O})\text{OH}$ o un motivo que contiene un ácido carboxílico) en donde el hidrógeno libre se sustituye por ($\text{C}_1\text{-C}_4$)alquilo, ($\text{C}_2\text{-C}_{12}$)alcanoiloximetilo, 1-(($\text{C}_4\text{-C}_9$)alcanoiloxi)etilo, 1-metil-1-(alcanoiloxi)-etilo que tiene de 5 a 10 átomos de carbono, alcoxycarboniloximetilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, 1-(alcoxycarboniloxi)etilo que tiene de 4 a 7 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcoxycarboniloxi)etilo que tiene de 5 a 8 átomos de carbono, N-(alcoxycarbonil)aminometilo que tiene de 3 a 9 átomos de carbono, 1-(N-(alcoxycarbonil)amino)etilo que tiene de 4 a 10 átomos de carbono, 3-ftalidilo, 4-crotonolactonilo, gamma-butirolacton-4-ilo, di-N,N-($\text{C}_1\text{-C}_2$)alquilamino($\text{C}_2\text{-C}_3$)alquilo (tales como β -dimetilaminoetil), carbamoil-($\text{C}_1\text{-C}_2$)alquilo, N,N-di($\text{C}_1\text{-C}_2$)-alquilcarbamoil-($\text{C}_1\text{-C}_2$)alquilo y piperidino-, pirrolidino- o morfolino($\text{C}_2\text{-C}_3$)alquilo.

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

30 Los términos "coadministración" y "coadministrar" se refieren tanto a la administración simultánea (administración de dos o más agentes terapéuticos al mismo tiempo) como a la administración que varía en el tiempo (administración de uno o más agentes terapéuticos en un momento diferente del de la administración de uno o más agentes terapéuticos adicionales), siempre que los agentes terapéuticos estén presentes en el paciente en cierta medida simultáneamente.

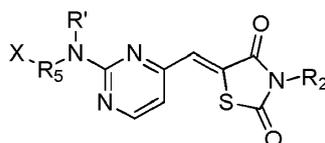
35 El término "cantidad con eficacia terapéutica" como se usa en la presente se refiere a la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca una respuesta biológica o médica en un cultivo celular, sistema tisular, animal o ser humano, esperada por un investigador, veterinario, clínico o médico, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad, afección o trastorno que se trata.

40 El término "composición" pretende incluir un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que sea el resultado, directa o indirectamente, de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

45 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 aceptable farmacéuticamente puede incluir uno o más solventes, diluyentes, u otros vehículos líquidos; auxiliares de la dispersión o suspensión; agentes tensoactivos; agentes isotónicos; agentes espesantes o emulsionantes; conservantes; aglutinantes sólidos; lubricantes; y similares. Remington's Pharmaceutical Sciences, Décimoquinta 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), describen diversos portadores usados en la formulación de composiciones farmacéuticas y técnicas conocidas para la preparación de estas.

50 Compuestos ilustrativos

55 Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos que inhiben la caseína quinasa 1 y/o caseína quinasa 2 y/o una quinasa PIM. Por ejemplo, una modalidad se refiere a un compuesto de fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



1

65 en donde independientemente para cada ocurrencia X es $-\text{N}(\text{R}_7)_2$, $-\text{N}(\text{R}_7)(\text{R}_2)$, o $-\text{N}(\text{H})-\text{R}_3-\text{R}_6$;

R' es H, metilo, (C₂-C₄)alquilo, o bencilo;

R₂ es H, -CH₂OP(=O)(OH)₂, -CH₂O(P=O)(OR₈)₂, -(C=O)OCHR₈O(C=O)CH₃, o -(C=O)OCH₂O(P=O)(OH)₂;

R₃ es -C(=NR)- o -(C(R)₂)_n-;

5 R₅ se selecciona del grupo que consiste en 1,4-ciclohexanodiilo, 1,4-fenileno, 1,4-cicloheptanodiilo, 1,4-ciclooctanodiilo, 1,5-ciclooctanodiilo, 1,4-biciclo[2.2.1]heptanodiilo, 1,4-biciclo[2.2.2]octanodiilo, y 1,5-biciclo[3.3.1]nonanodiilo;

10 R₆ se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquilarilo, arilo, alquilheteroarilo, y heteroarilo, cualquiera de los cuales está mono o disustituido opcionalmente, y los sustituyentes, en caso de estar presentes, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquilarilo, aralquilo (que incluye pero sin limitarse a bencilo), arilo (que incluye pero sin limitarse a fenilo), heteroarilo (que incluye pero sin limitarse a piridilo, imidazolilo, tiazolilo, furilo, y tionilo), alcoxi (que incluye pero sin limitarse a metoxi), hidroxi, perfluoroalquilo (que incluye pero sin limitarse a trifluorometilo), trifluorometoxi, y haluro (que incluye pero sin limitarse a fluoruro y cloruro), en donde el sustituyente opcional arilo o heteroarilo puede sustituirse opcionalmente con alquilo, haluro, alcoxi, perfluoroalquilo, o dioxolanilo;

15 R₇ se selecciona del grupo que consiste en H, -C(=NR)R, -(C(R)₂)_nR, alquilo, alquilarilo, arilo, alquilheteroarilo, y heteroarilo, cualquiera de los cuales está mono o disustituido opcionalmente, y los sustituyentes, en caso de estar presentes, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquilarilo, aralquilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, hidroxi, perfluoroalquilo, trifluorometoxi, y haluro, en donde el sustituyente opcional arilo o heteroarilo puede sustituirse opcionalmente con alquilo, haluro, alcoxi, perfluoroalquilo, o dioxolanilo, o

20 dos grupos de R₇ y el nitrógeno al que se unen en conjunto representan un heterociclilo que contiene nitrógeno, opcionalmente que contiene un heteroátomo adicional en el anillo, en donde dicho heteroátomo adicional se selecciona del grupo que consiste en -O-, -N(R)-, y -S-;

R₈ es H, alquilo, bencilo, *t*-butilo, arilo, o heteroarilo;

25 R es H o (C₁-C₄)alquilo; y

n es 1, 2 o 3.

En una modalidad, R' es H.

30 En una modalidad, R' es metilo.

En una modalidad, R' es (C₂-C₄)alquilo.

En una modalidad, R' es bencilo.

35 En una modalidad, R₂ es H.

En una modalidad, R₂ es -CH₂OP(=O)(OH)₂.

40 En una modalidad, R₅ es 1,4-ciclohexanodiilo.

En una modalidad, R₅ es 1,4-fenileno.

En una modalidad, R₆ se selecciona del grupo que consiste en alquilo, arilo y heteroarilo.

45 En una modalidad, R₆ se selecciona del grupo que consiste en fenilo, bifenilo, piridilo, pirimidilo, naftilo, quinolinilo, furanilo, y tienilo.

50 En una modalidad, R₆ es fenilo; los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, perfluoroalquilo, haluro; y el sustituyente arilo o heteroarilo se sustituye con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo, haluro, alcoxi, perfluoroalquilo y dioxolanilo.

55 En una modalidad, R₆ es fenilo; los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en fenilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, fluoruro, cloruro, piridilo, imidazolilo, tiazolilo, furilo y tienilo; y el sustituyente fenilo, piridilo, imidazolilo, tiazolilo, furilo o tienilo se sustituye con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo, haluro, alcoxi, perfluoroalquilo y dioxolanilo.

60 En una modalidad, R₆ es piridilo; los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, perfluoroalquilo, haluro; y el sustituyente arilo o heteroarilo se sustituye con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo, haluro, alcoxi, perfluoroalquilo y dioxolanilo.

65 En una modalidad, R₆ es piridilo; los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en fenilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, fluoruro, cloruro, piridilo, imidazolilo, tiazolilo, furilo, y tienilo; y el sustituyente fenilo, piridilo, imidazolilo, tiazolilo, furilo o tienilo se sustituye con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo, haluro, alcoxi, perfluoroalquilo y dioxolanilo.

En una modalidad, R_6 es pirimidilo; los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, perfluoroalquilo, haluro; y el sustituyente arilo o heteroarilo se sustituye con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo, haluro, alcoxi, perfluoroalquilo y dioxolanilo.

5 En una modalidad, R_6 es pirimidilo; los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en fenilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, fluoruro, cloruro, piridilo, imidazolilo, tiazolilo, furilo, y tienilo; y el sustituyente fenilo, piridilo, imidazolilo, tiazolilo, furilo o tienilo se sustituye con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo, haluro, alcoxi, perfluoroalquilo y dioxolanilo.

10 En una modalidad, R_6 es naftilo; los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, perfluoroalquilo, haluro; y el sustituyente arilo o heteroarilo se sustituye con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo, haluro, alcoxi, perfluoroalquilo y dioxolanilo.

15 En una modalidad, R_6 es naftilo; los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en fenilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, fluoruro, cloruro, piridilo, imidazolilo, tiazolilo, furilo, y tienilo; y el sustituyente fenilo, piridilo, imidazolilo, tiazolilo, furilo o tienilo se sustituye con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo, haluro, alcoxi, perfluoroalquilo y dioxolanilo.

20 En una modalidad, R_6 es naftilo; y el sustituyente es fluoruro.

En una modalidad, R_6 es quinolinilo; los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, perfluoroalquilo, haluro; y el sustituyente arilo o heteroarilo se sustituye con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo, haluro, alcoxi, perfluoroalquilo y dioxolanilo.

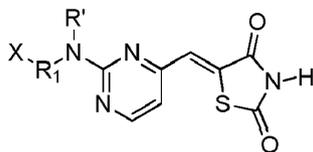
25 En una modalidad, R_6 es quinolinilo; los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en fenilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, fluoruro, cloruro, piridilo, imidazolilo, tiazolilo, furilo, y tienilo; y el sustituyente fenilo, piridilo, imidazolilo, tiazolilo, furilo o tienilo se sustituye con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo, haluro, alcoxi, perfluoroalquilo y dioxolanilo.

30 En una modalidad, R_6 es quinolinilo; y el sustituyente es metilo.

En una modalidad, R_8 es H.

Un aspecto de la invención es un compuesto de la Fórmula 2 o una sal farmacéuticamente aceptable de éste:

35



40

2

45 en donde independientemente para cada ocurrencia

X es $-N(R_7)_2$, $-N(R_7)(R_2)$, o $-N(H)-R_3-R_4$;

R' es H, metilo, (C_2-C_4) alquilo, o bencilo;

R₁ se selecciona a partir del grupo que consiste en 1,4-ciclohexanodiilo y 1,4-fenileno;

R₂ es H, $-CH_2OP(=O)(OH)_2$, $-CH_2O(P=O)(OR_8)_2$, $-(C=O)OCHR_8O(C=O)CH_3$, o $-(C=O)OCH_2O(P=O)(OH)_2$;

50

R₃ es $-C(=NR)-$ o $-(C(R)_2)_n-$;

R₄ se selecciona del grupo que consiste en arilo y heteroarilo, cualquiera de los cuales está mono o disustituido opcionalmente, y los sustituyentes, en caso de estar presentes, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en haluro, alquilo, perfluoroalquilo, arilo, heteroarilo, y heterociclilo; en donde el sustituyente opcional arilo o heteroarilo puede a su vez sustituirse opcionalmente con perfluoroalquilo o dioxolano;

55

R₇ se selecciona del grupo que consiste en H, $-C(=NR)R$, $-(C(R)_2)_nR$, alquilo, alquilarilo, arilo, alquilheteroarilo, y heteroarilo, cualquiera de los cuales está mono o disustituido opcionalmente, y los sustituyentes, en caso de estar presentes, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquilarilo, aralquilo (que incluye pero sin limitarse a bencilo), arilo (que incluye pero sin limitarse a fenilo), heteroarilo (que incluye pero sin limitarse a piridilo, imidazolilo, tiazolilo, furilo, y tionilo), alcoxi (que incluye pero sin limitarse a metoxi), hidroxilo, perfluoroalquilo (que incluye pero sin limitarse a trifluorometilo), trifluorometoxi, y haluro (que incluye pero sin limitarse a fluoruro y cloruro), en donde el sustituyente opcional arilo o heteroarilo puede sustituirse opcionalmente con alquilo, haluro, alcoxi, perfluoroalquilo, o dioxolanilo, o

60

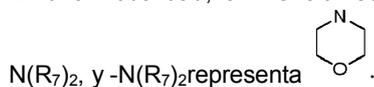
dos grupos de R₇ y el nitrógeno al que se unen en conjunto representan un heterociclilo que contiene nitrógeno, opcionalmente que contiene un heteroátomo adicional en el anillo, en donde dicho heteroátomo adicional se selecciona del grupo que consiste en $-O-$, $-N(R)-$, y $-S-$;

65

R₈ es H, alquilo, bencilo, *t*-butilo, arilo, o heteroarilo;

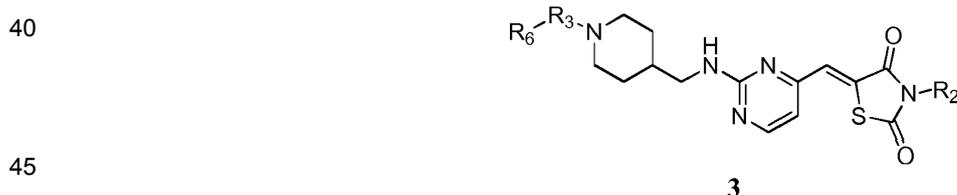
R es H o (C₁-C₄)alquilo; y
n es 1, 2 o 3.

- 5 En una modalidad, R' es H.
- En una modalidad, R' es metilo.
- En una modalidad, R' es (C₂-C₄)alquilo.
- 10 En una modalidad, R' es bencilo.
- En una modalidad, R₁ es 1,4-ciclohexanodiilo.
- En una modalidad, R₁ es 1,4-fenileno.
- 15 En una modalidad, R₄ se selecciona del grupo que consiste en fenilo, piridilo, naftilo, quinolinilo, furanilo, y tienilo.
- En una modalidad, R₄ es fenilo, y los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en fluoruro, furilo, y tienilo.
- 20 En una modalidad, R₄ es piridilo, y los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en haluro, arilo, heteroarilo, y heterociclilo; en donde el arilo y heteroarilo se sustituyen opcionalmente con perfluoroalquilo o dioxolano.
- 25 En una modalidad, R₄ es piridilo, y los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en fluoruro, furilo, tienilo, trifluorometilfenilo, trifluorometiltienilo, y 1,3 benzodioxazol.
- En una modalidad, R₄ es naftilo, y el sustituyente es fluoruro.
- 30 En una modalidad, R₄ es quinolinilo, y el sustituyente es metilo.
- En una modalidad, la invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en donde X es -



- 35 En una modalidad, la invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en donde R₃ se selecciona del grupo que consiste en -CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, y -C(=NH)-.

Otra modalidad se refiere a un compuesto de la Fórmula 3 o una sal farmacéuticamente aceptable de este:

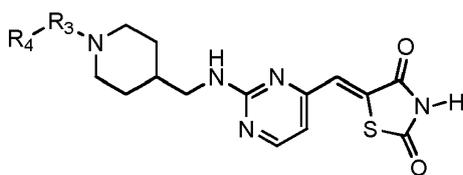


en donde independientemente para cada ocurrencia

- 50 R₂ es H, -CH₂OP(=O)(OH)₂, -CH₂O(P=O)(OR₈)₂, -(C=O)OCHR₈O(C=O)CH₃, o -(C=O)OCH₂O(P=O)(OH)₂;
R₃ es -C(=NR)- o -(C(R)₂)_n-;
R es H o (C₁-C₄)alquilo;
n es 1, 2 o 3;
R₆ se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquilarilo, arilo, alquilheteroarilo, y heteroarilo, cualquiera de los cuales está mono o disustituido opcionalmente, y los sustituyentes, en caso de estar presentes, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquilarilo, aralquilo (que incluye pero sin limitarse a bencilo), arilo (que incluye pero sin limitarse a fenilo), heteroarilo (que incluye pero sin limitarse a piridilo, imidazolilo, tiazolilo, furilo, y tionilo), alcoxi (que incluye pero sin limitarse a metoxi), hidroxilo, perfluoroalquilo (que incluye pero sin limitarse a trifluorometilo), trifluorometoxi, y haluro (que incluye pero sin limitarse a fluoruro y cloruro), en donde el sustituyente opcional arilo o heteroarilo puede sustituirse
60 opcionalmente con alquilo, haluro, alcoxi, perfluoroalquilo, o dioxolanilo; y
R₈ es H, alquilo, bencilo, *t*-butilo, arilo, o heteroarilo.

En una modalidad, R₂ es H.

- En una modalidad, R₂ es -CH₂OP(=O)(OH)₂.
- En una modalidad, R₃ es -CH₂-.
- 5 En una modalidad, R₆ se selecciona del grupo que consiste en alquilo, arilo y heteroarilo.
- En una modalidad, R₆ se selecciona del grupo que consiste en fenilo, bifenilo, piridilo, pirimidilo, naftilo, quinolinilo, furanilo, y tienilo.
- 10 En una modalidad, R₆ es fenilo; los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, perfluoroalquilo, haluro; y el sustituyente arilo o heteroarilo se sustituye con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo, haluro, alcoxi, perfluoroalquilo y dioxolanilo.
- 15 En una modalidad, R₆ es fenilo; los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en fenilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, fluoruro, cloruro, piridilo, imidazolilo, tiazolilo, furilo y tienilo; y el sustituyente fenilo, piridilo, imidazolilo, tiazolilo, furilo o tienilo se sustituye con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo, haluro, alcoxi, perfluoroalquilo y dioxolanilo.
- 20 En una modalidad, R₆ es piridilo; los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, perfluoroalquilo, haluro; y el sustituyente arilo o heteroarilo se sustituye con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo, haluro, alcoxi, perfluoroalquilo y dioxolanilo.
- 25 En una modalidad, R₆ es piridilo; los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en fenilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, fluoruro, cloruro, piridilo, imidazolilo, tiazolilo, furilo, y tienilo; y el sustituyente fenilo, piridilo, imidazolilo, tiazolilo, furilo o tienilo se sustituye con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo, haluro, alcoxi, perfluoroalquilo y dioxolanilo.
- 30 En una modalidad, R₆ es pirimidilo; los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, perfluoroalquilo, haluro; y el sustituyente arilo o heteroarilo se sustituye con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo, haluro, alcoxi, perfluoroalquilo y dioxolanilo.
- 35 En una modalidad, R₆ es pirimidilo; los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en fenilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, fluoruro, cloruro, piridilo, imidazolilo, tiazolilo, furilo, y tienilo; y el sustituyente fenilo, piridilo, imidazolilo, tiazolilo, furilo o tienilo se sustituye con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo, haluro, alcoxi, perfluoroalquilo y dioxolanilo.
- 40 En una modalidad, R₆ es naftilo; los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, perfluoroalquilo, haluro; y el sustituyente arilo o heteroarilo se sustituye con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo, haluro, alcoxi, perfluoroalquilo y dioxolanilo.
- 45 En una modalidad, R₆ es naftilo; los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en fenilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, fluoruro, cloruro, piridilo, imidazolilo, tiazolilo, furilo, y tienilo; y el sustituyente fenilo, piridilo, imidazolilo, tiazolilo, furilo o tienilo se sustituye con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo, haluro, alcoxi, perfluoroalquilo y dioxolanilo.
- 50 En una modalidad, R₆ es naftilo; y el sustituyente es fluoruro.
- En una modalidad, R₆ es quinolinilo; los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, perfluoroalquilo, haluro; y el sustituyente arilo o heteroarilo se sustituye con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo, haluro, alcoxi, perfluoroalquilo y dioxolanilo.
- 55 En una modalidad, R₆ es quinolinilo; los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en fenilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, fluoruro, cloruro, piridilo, imidazolilo, tiazolilo, furilo, y tienilo; y el sustituyente fenilo, piridilo, imidazolilo, tiazolilo, furilo o tienilo se sustituye con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo, haluro, alcoxi, perfluoroalquilo y dioxolanilo.
- En una modalidad, R₆ es quinolinilo; y el sustituyente es metilo.
- 60 En una modalidad, R₈ es H.
- Otra modalidad se refiere a un compuesto de la Fórmula 4 o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



4

5

10 en donde independientemente para cada ocurrencia

R_3 es $-C(=NR)-$ o $-(C(R)_2)_n-$;

R es H o (C_1-C_4) alquilo;

n es 1, 2 o 3; y

15

R_4 se selecciona del grupo que consiste en arilo y heteroarilo, cualquiera de los cuales está mono o disustituido opcionalmente, y los sustituyentes, en caso de estar presentes, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en haluro, alquilo, perfluoroalquilo, arilo, heteroarilo, y heterociclilo; en donde el sustituyente opcional arilo o heteroarilo puede a su vez sustituirse opcionalmente con perfluoroalquilo o dioxolano.

20

En una modalidad, R_4 se selecciona del grupo que consiste en fenilo, piridilo, naftilo, quinolinilo, furanilo, y tienilo.

En una modalidad, R_4 es fenilo, y los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en fluoruro, furilo, y tienilo.

25

En una modalidad, R_4 es piridilo, y los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en haluro, arilo, heteroarilo, y heterociclilo; en donde el arilo y heteroarilo se sustituyen opcionalmente con perfluoroalquilo o dioxolano.

30

En una modalidad, R_4 es piridilo, y los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en fluoruro, furilo, tienilo, trifluorometilfenilo, trifluorometiltienilo, y 1,3 benzodioxazol.

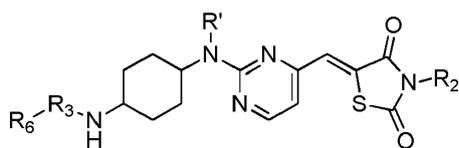
En una modalidad, R_4 es naftilo, y el sustituyente es fluoruro.

En una modalidad, R_4 es quinolinilo, y el sustituyente es metilo.

35

En una modalidad, R_3 se selecciona del grupo que consiste en $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, y $-C(=NH)-$.

Otra modalidad se refiere a un compuesto de la Fórmula 5 o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



5

40

en donde independientemente para cada ocurrencia

R' es H, metilo, (C_2-C_4) alquilo, o bencilo;

R_2 es H, $-CH_2OP(=O)(OH)_2$, $-CH_2O(P=O)(OR_8)_2$, $-(C=O)OCHR_8O(C=O)CH_3$, o $-(C=O)OCH_2O(P=O)(OH)_2$;

50

R_3 es $-C(=NR)-$ o $-(C(R)_2)_n-$;

R es H o (C_1-C_4) alquilo;

n es 1, 2 o 3;

55

R_6 se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquilarilo, arilo, alquilheteroarilo, y heteroarilo, cualquiera de los cuales está mono o disustituido opcionalmente, y los sustituyentes, en caso de estar presentes, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquilarilo, aralquilo (que incluye pero sin limitarse a bencilo), arilo (que incluye pero sin limitarse a fenilo), heteroarilo (que incluye pero sin limitarse a piridilo, imidazolilo, tiazolilo, furilo, y tionilo), alcoxi (que incluye pero sin limitarse a metoxi), hidroxilo, perfluoroalquilo (que incluye pero sin limitarse a trifluorometilo), trifluorometoxi, y haluro (que incluye pero sin limitarse a fluoruro y cloruro), en donde el sustituyente opcional arilo o heteroarilo puede sustituirse opcionalmente con alquilo, haluro, alcoxi, perfluoroalquilo, o dioxolanilo; y

60

R_8 es H, alquilo, bencilo, *t*-butilo, arilo, o heteroarilo.

En una modalidad, R' es H.

65

En una modalidad, R' es metilo.

En una modalidad, R' es (C₂-C₄)alquilo.

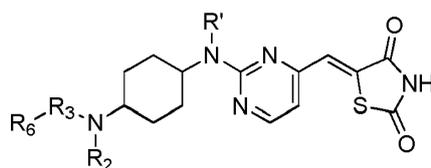
En una modalidad, R' es bencilo.

5 En una modalidad, R₂ es H.

En una modalidad, R₂ es -CH₂OP(=O)(OH)₂.

Otra modalidad se refiere a un compuesto de la Fórmula 6 o una sal farmacéuticamente aceptable de este:

10



15

6

20 en donde independientemente para cada ocurrencia

R' es H, metilo, (C₂-C₄)alquilo, o bencilo;

R₂ es H, -CH₂OP(=O)(OH)₂, -CH₂O(P=O)(OR_δ)₂, -(C=O)OCHR_δO(C=O)CH₃, o -(C=O)OCH₂O(P=O)(OH)₂;

R₃ es -C(=NR)- o -(C(R)₂)_n-;

R es H o (C₁-C₄)alquilo;

25

n es 1, 2 o 3;

R₆ se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquilarilo, arilo, alquilheteroarilo, y heteroarilo, cualquiera de los cuales está mono o disustituido opcionalmente, y los sustituyentes, en caso de estar presentes, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquilarilo, aralquilo (que incluye pero sin limitarse a bencilo), arilo (que incluye pero sin limitarse a fenilo), heteroarilo (que incluye pero sin limitarse a piridilo, imidazolilo, tiazolilo, furilo, y tionilo), alcoxi (que incluye pero sin limitarse a metoxi), hidroxi, perfluoroalquilo (que incluye pero sin limitarse a trifluorometilo), trifluorometoxi, y haluro (que incluye pero sin limitarse a fluoruro y cloruro), en donde el sustituyente opcional arilo o heteroarilo puede sustituirse opcionalmente con alquilo, haluro, alcoxi, perfluoroalquilo, o dioxolanilo; y

30

R₈ es H, alquilo, bencilo, *t*-butilo, arilo, o heteroarilo.

35

En una modalidad, R' es H.

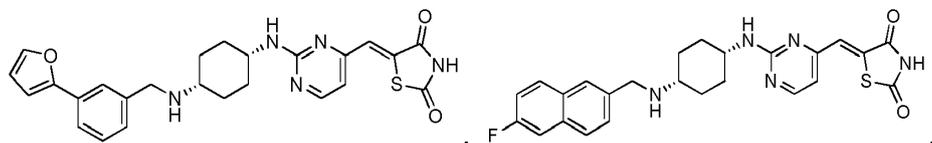
En una modalidad, R' es metilo.

40 En una modalidad, R' es (C₂-C₄)alquilo.

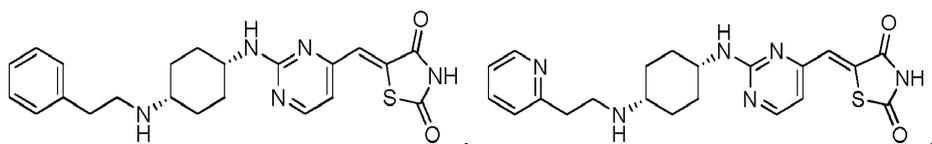
En una modalidad, R' es bencilo.

En una modalidad, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

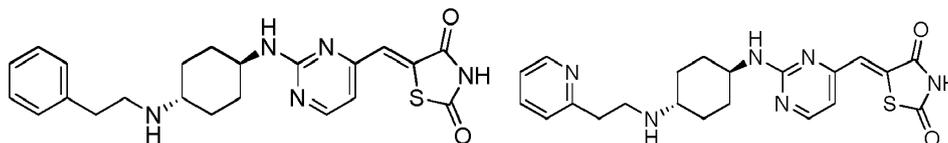
45



50

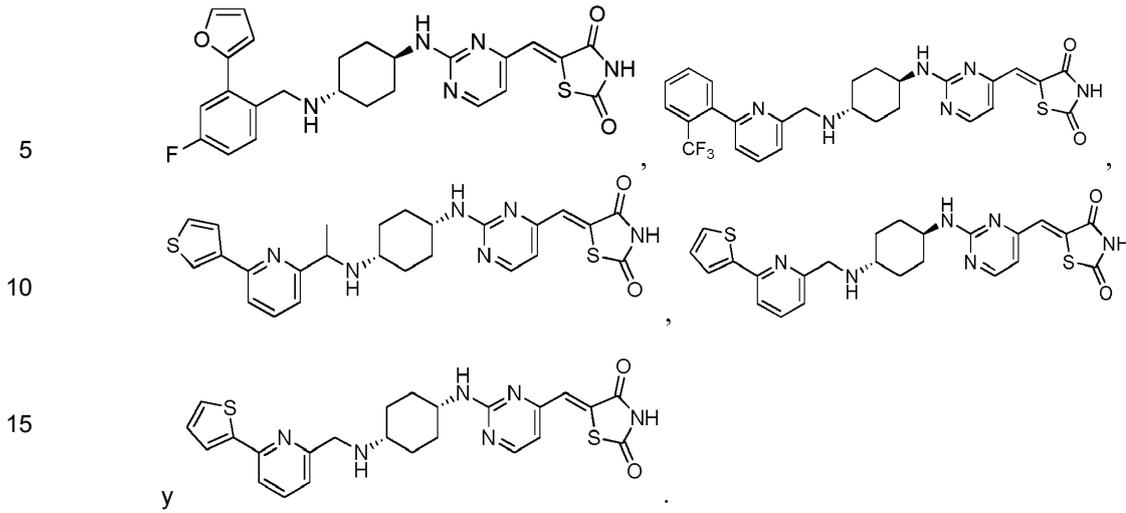


55

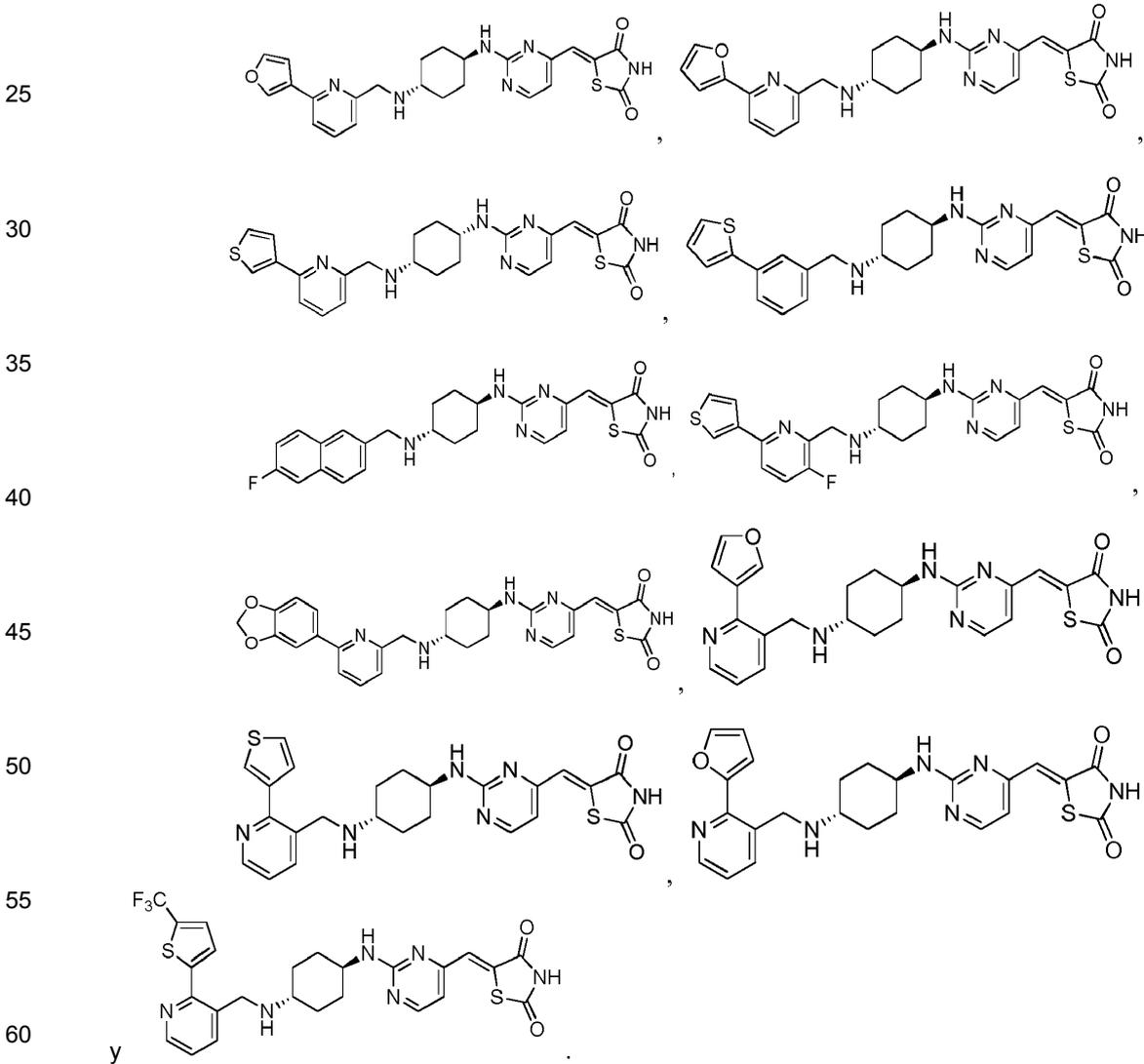


60

65

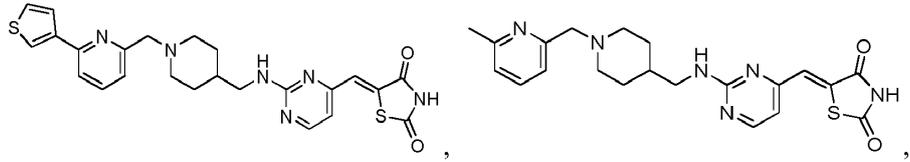


20 En una modalidad, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

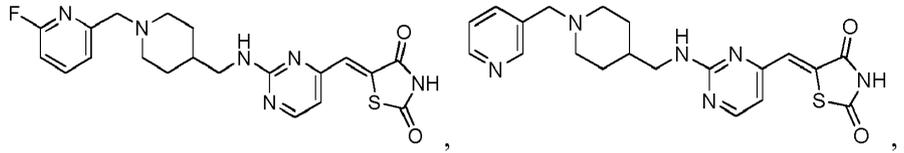


65 En una modalidad, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

5

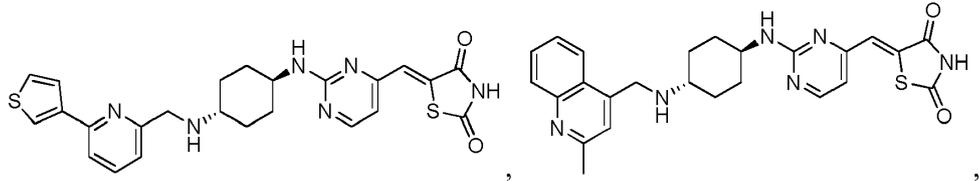


10

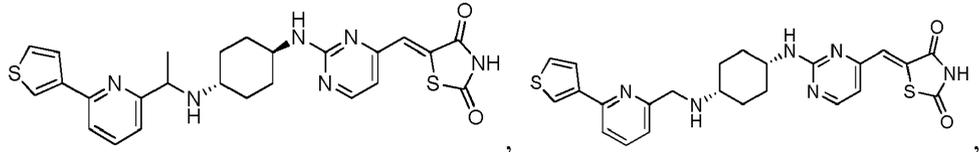


15

20

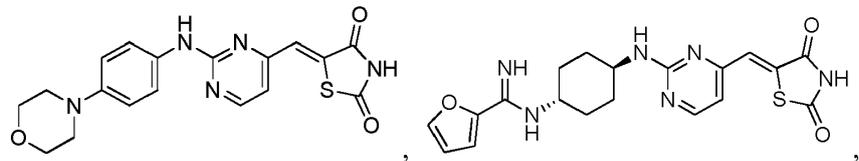


25

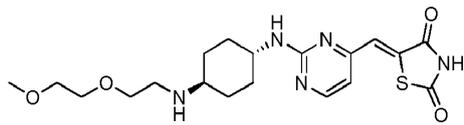


30

35



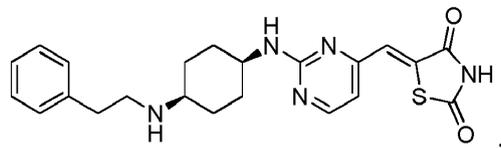
40



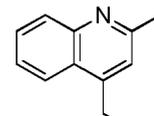
y

45 En una modalidad, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

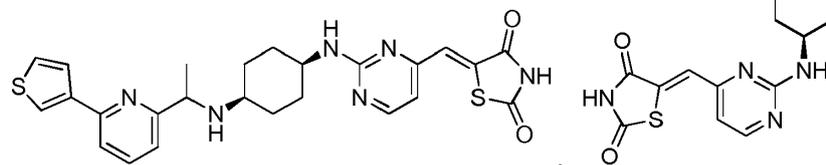
50



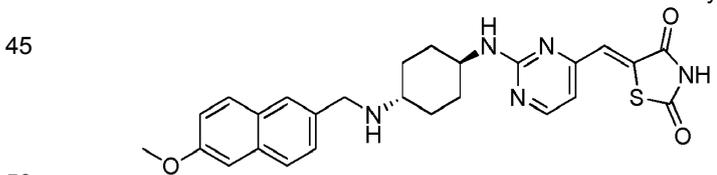
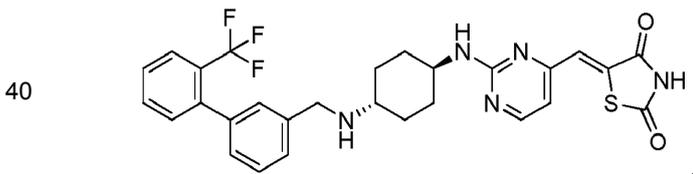
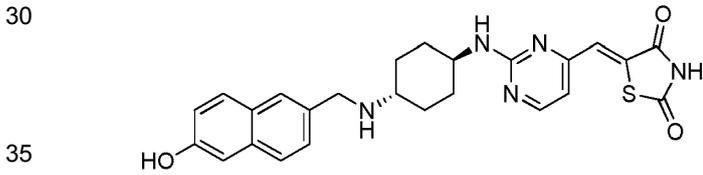
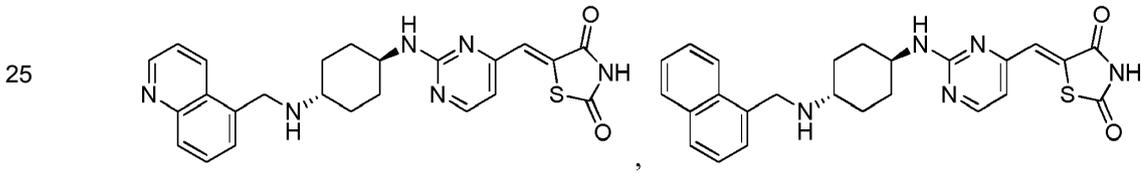
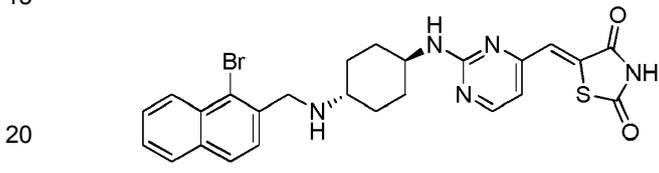
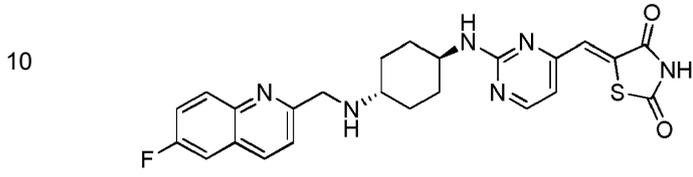
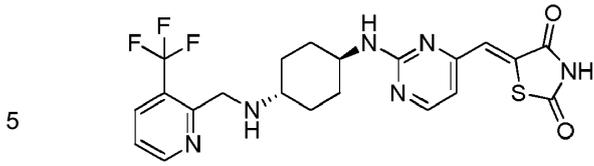
55



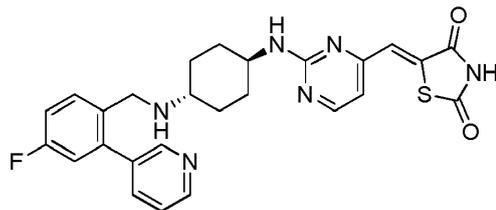
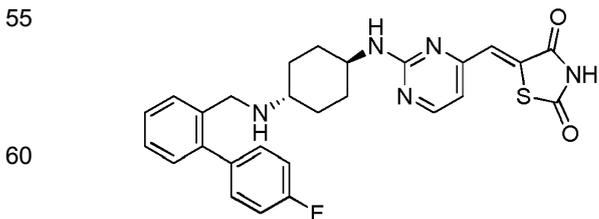
60

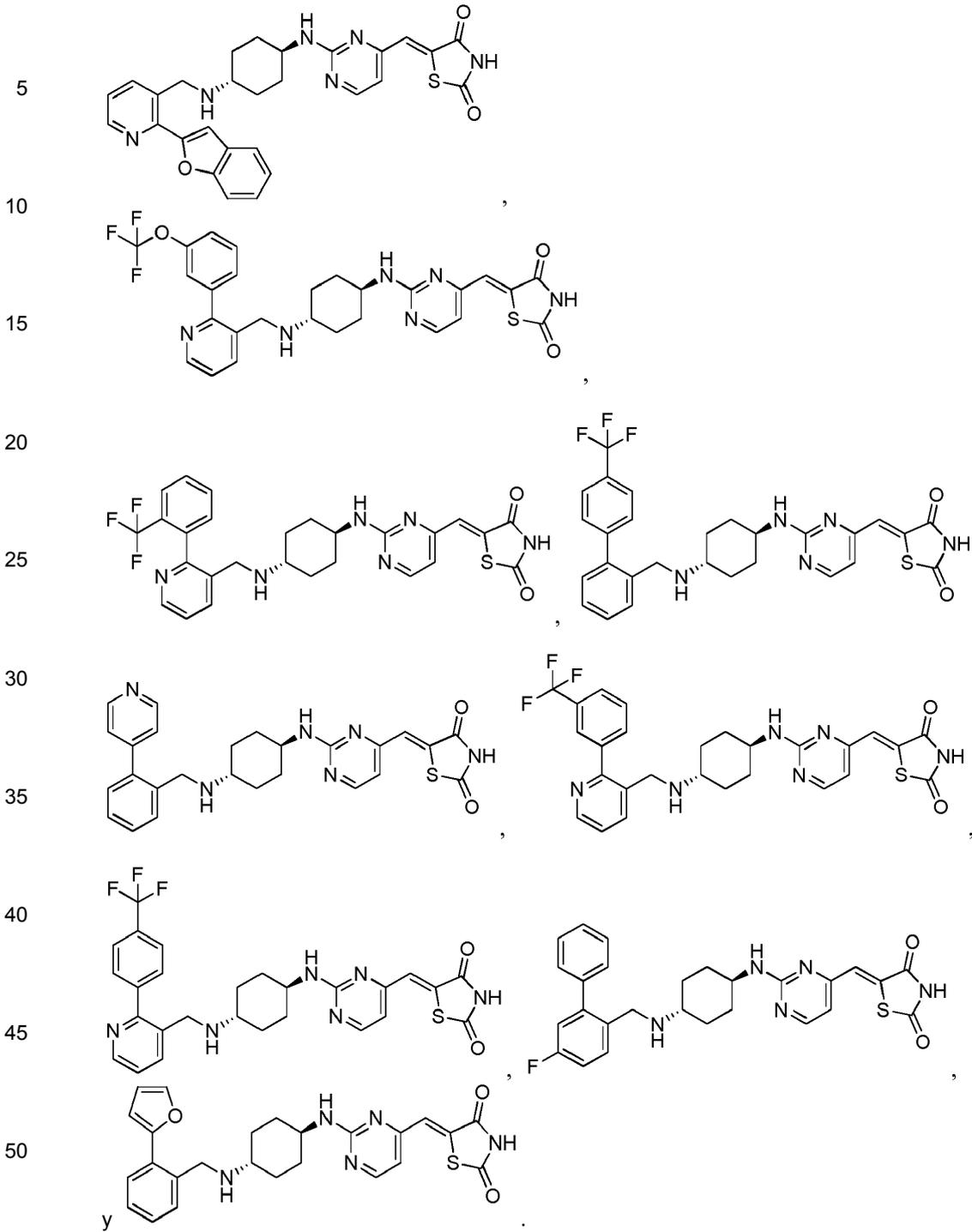


65

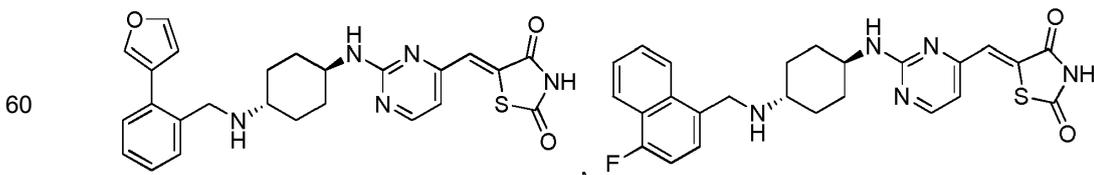


En una modalidad, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

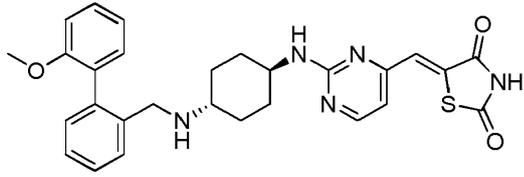




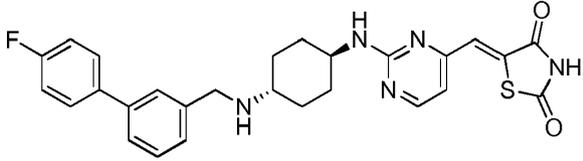
55 En una modalidad, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:



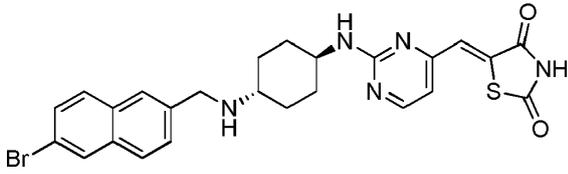
5



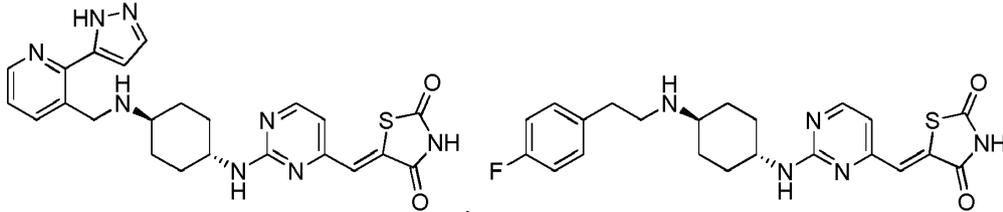
10



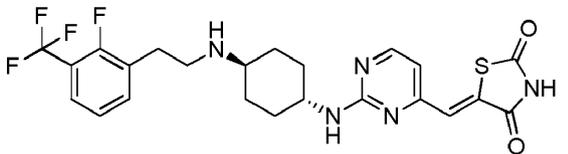
15



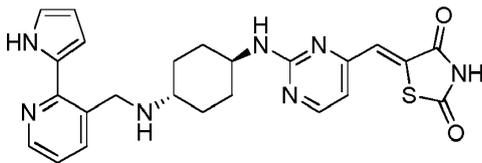
25



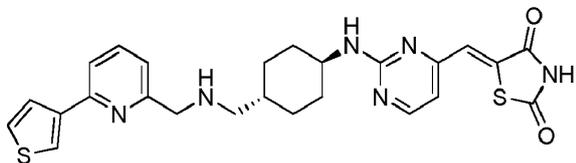
30



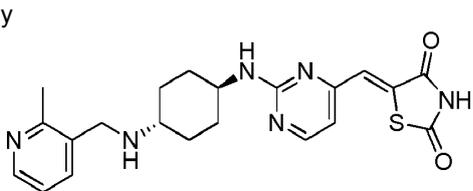
40



45



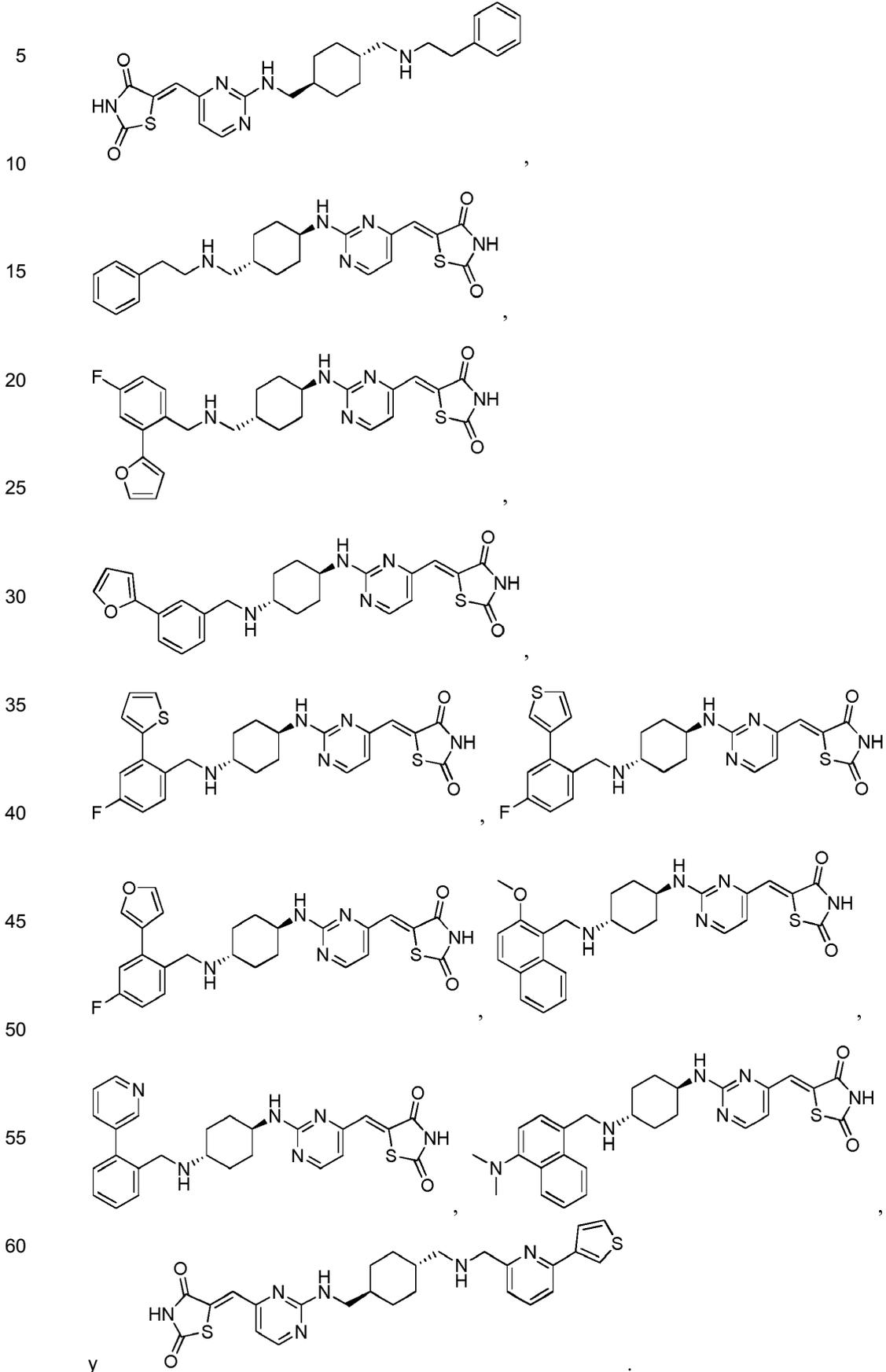
50



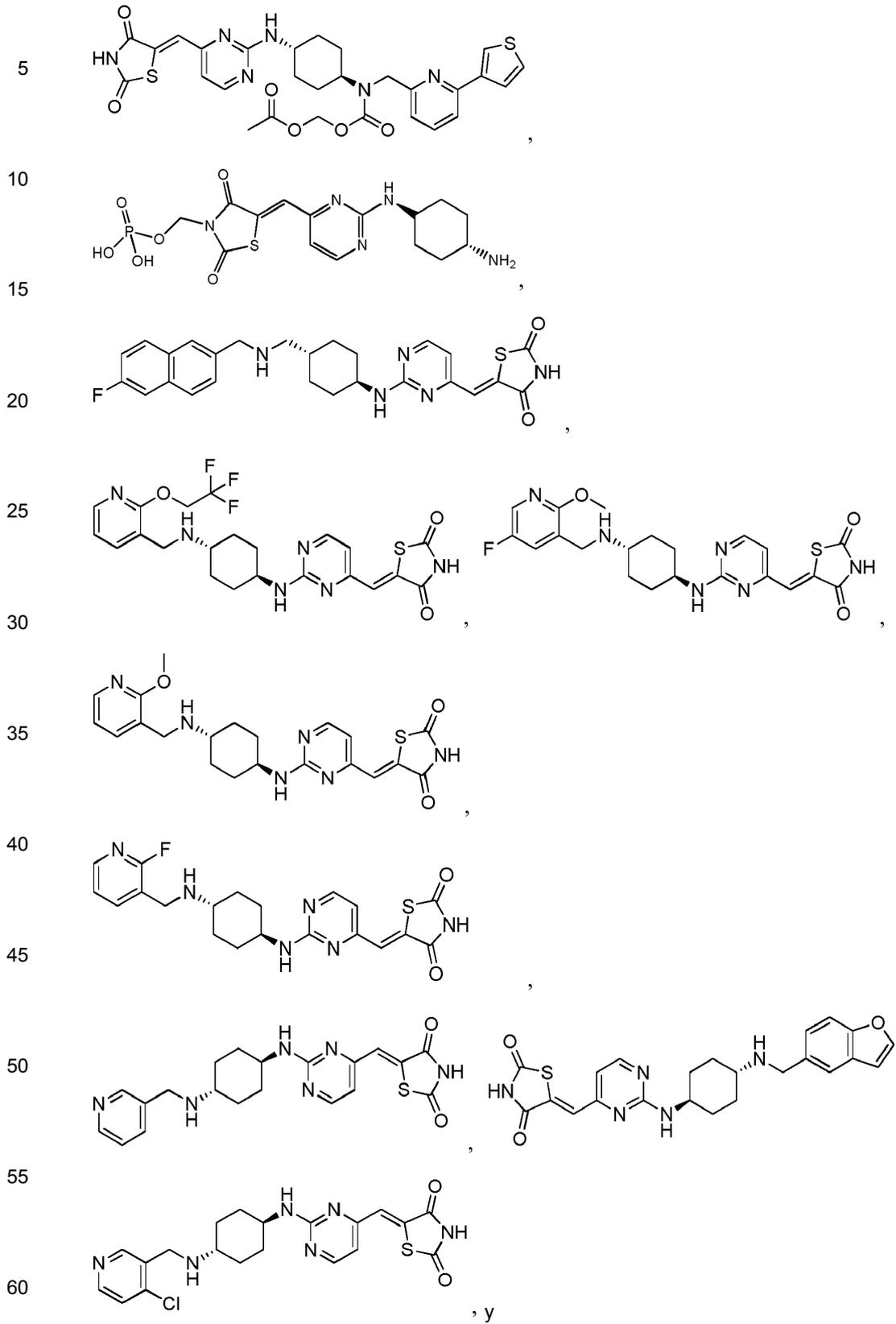
60

65

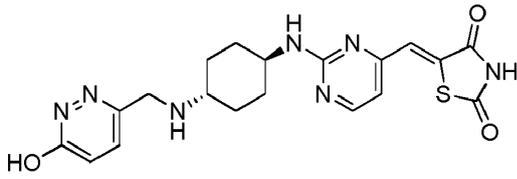
En una modalidad, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:



En una modalidad, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:



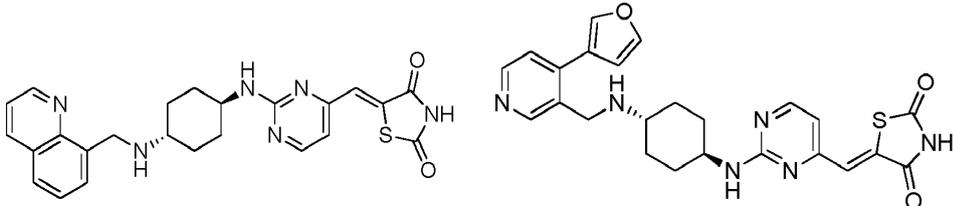
5



10

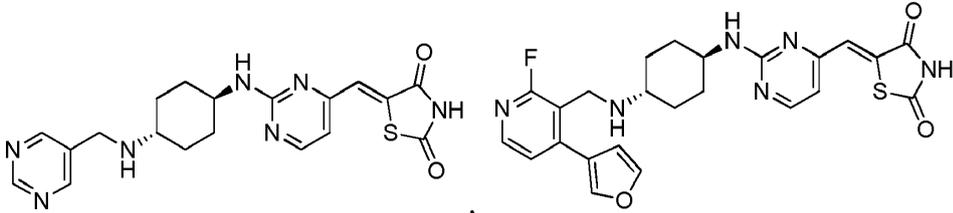
En una modalidad, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

15



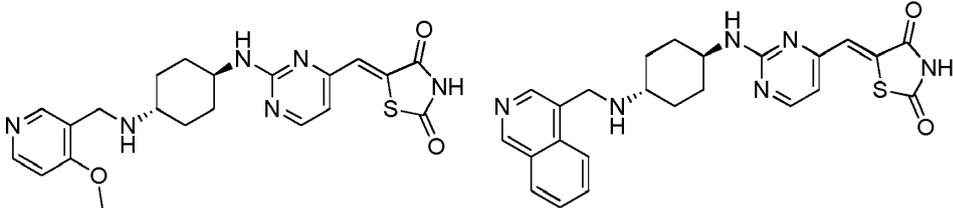
20

25



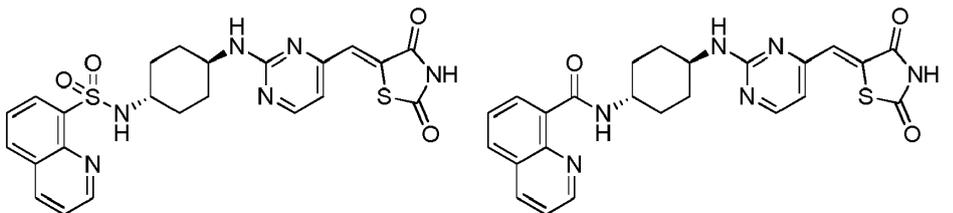
30

35

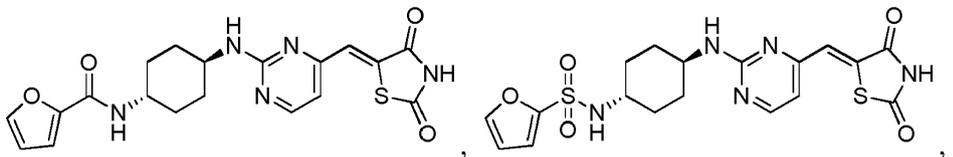


40

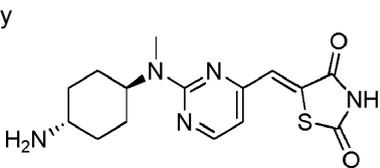
45



50

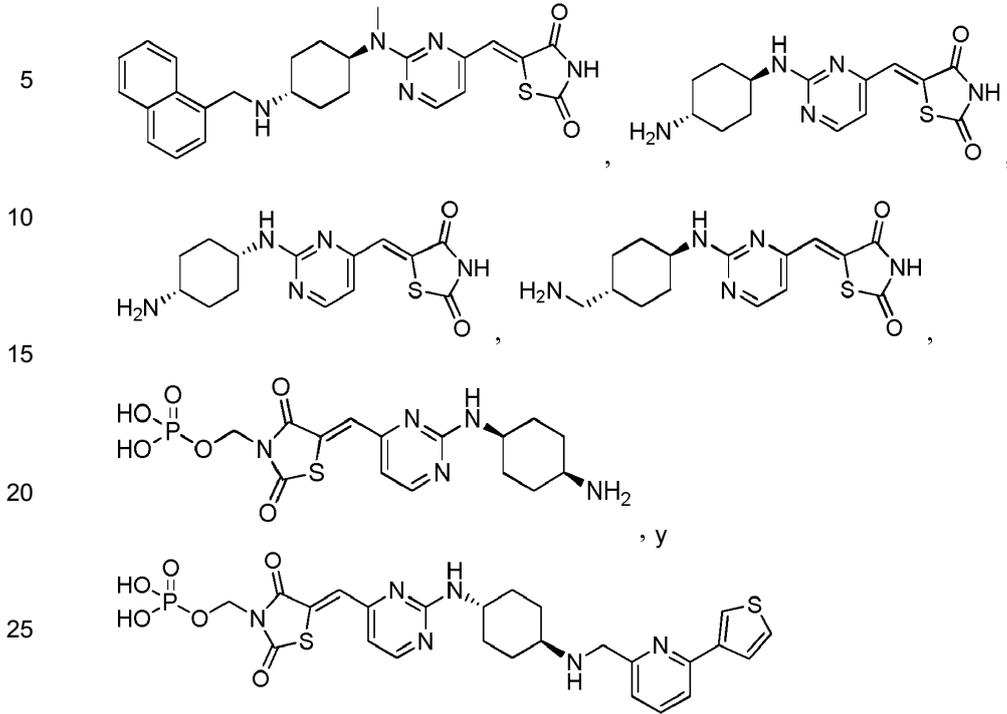


55

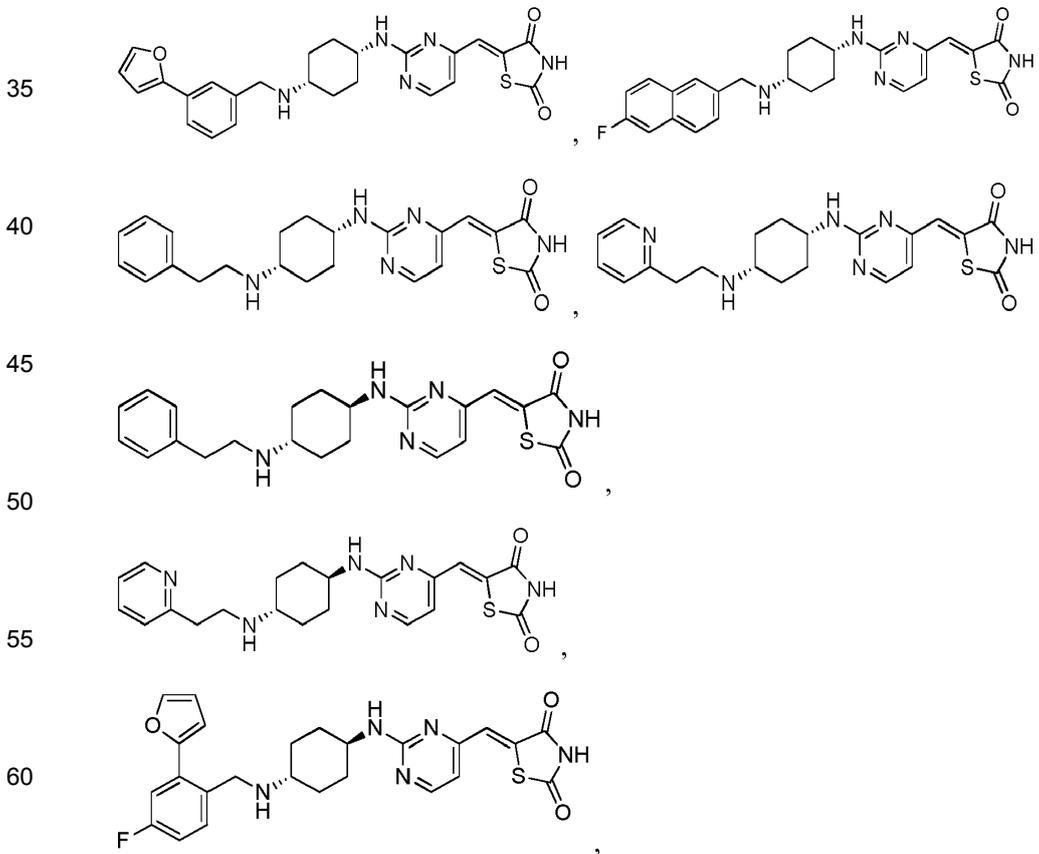


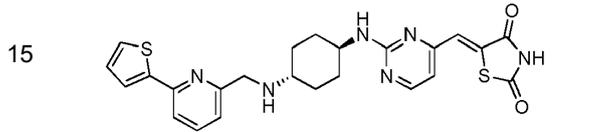
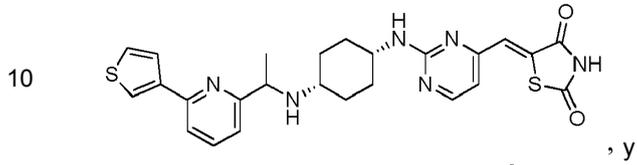
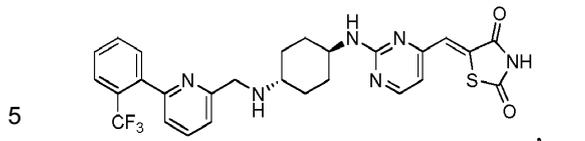
60

En una modalidad, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

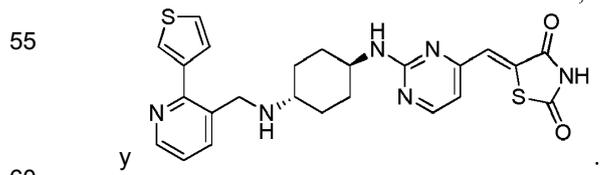
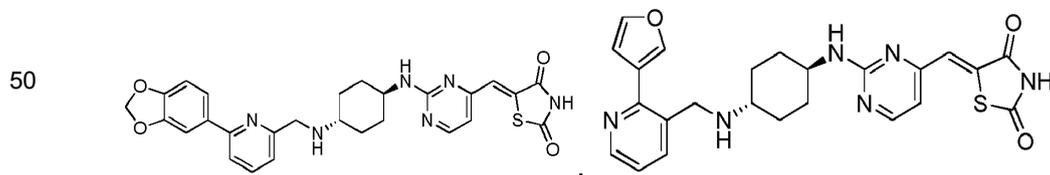
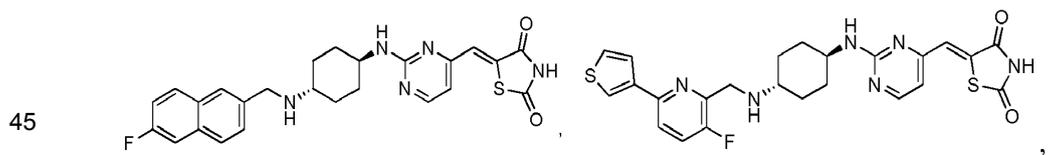
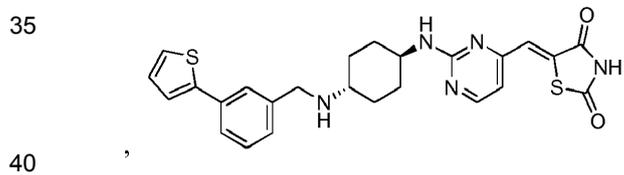
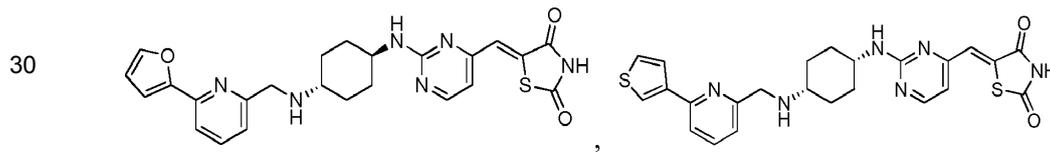
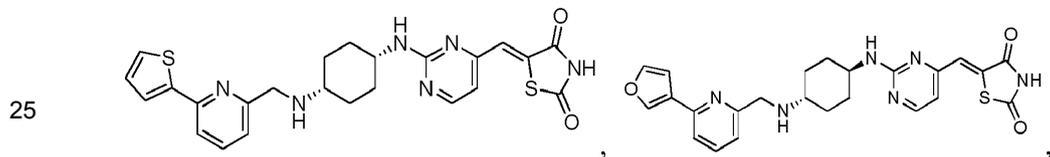


En una modalidad, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:



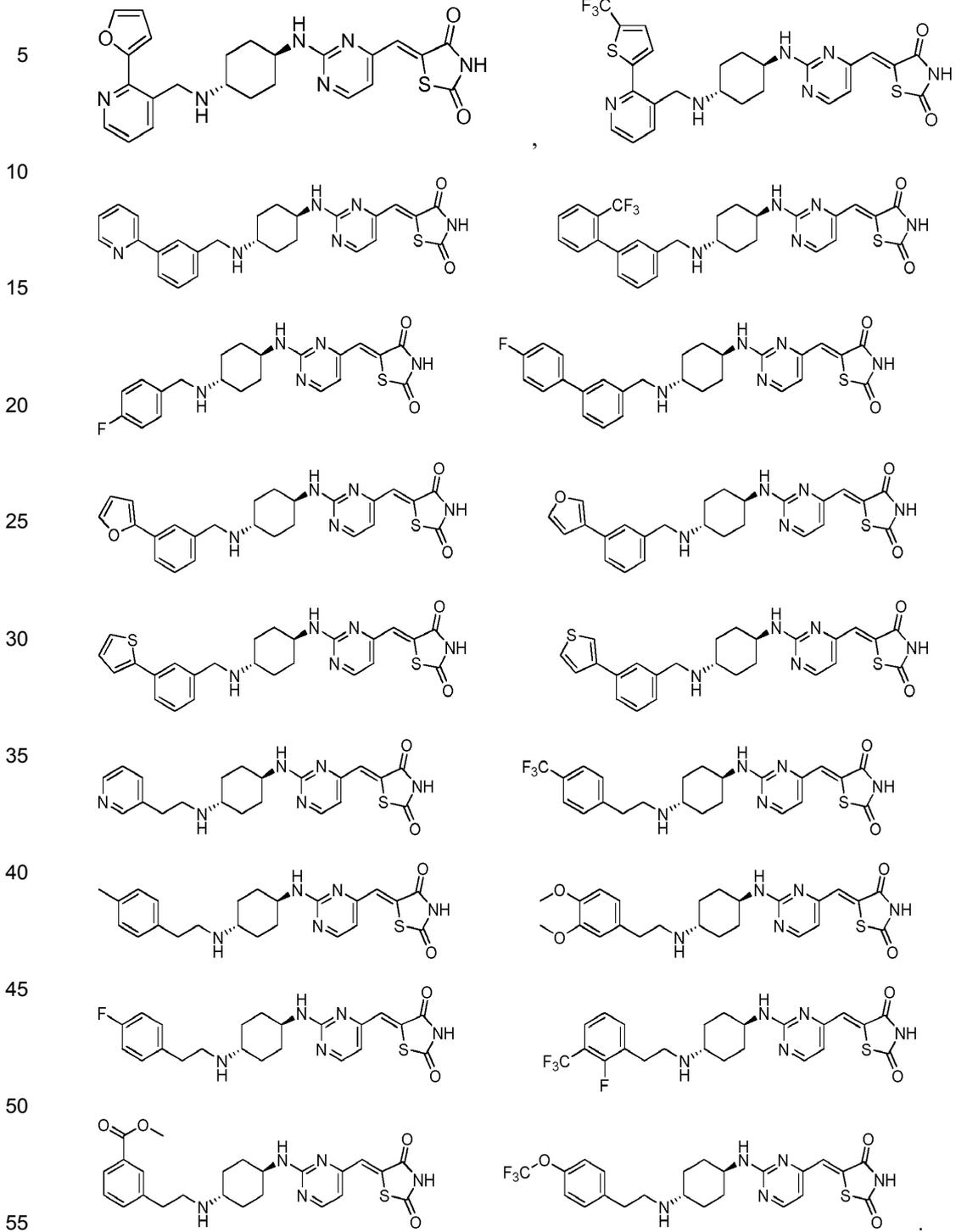


20 En una modalidad, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

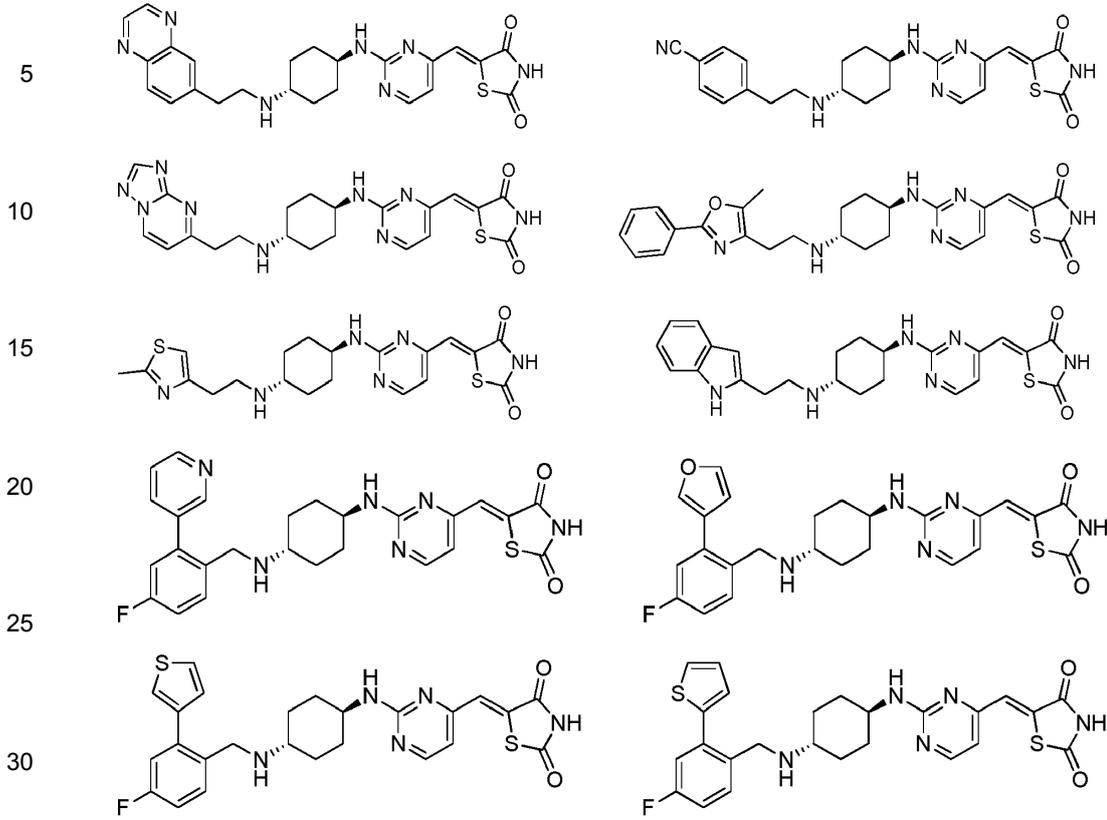


60 y

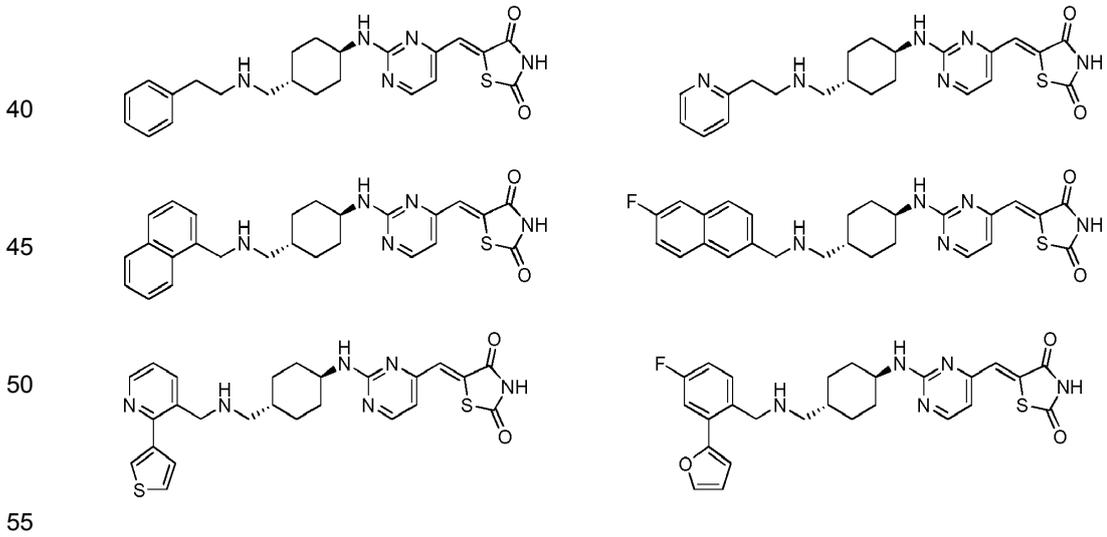
En una modalidad, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

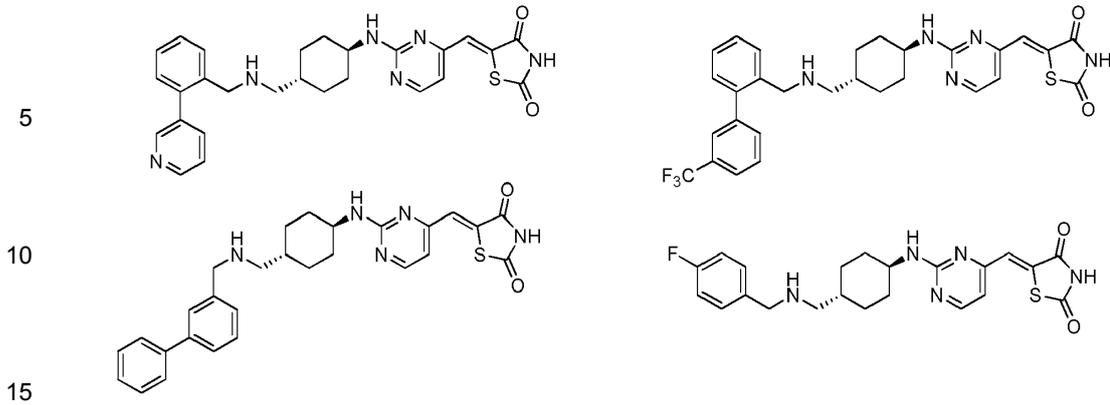


En una modalidad, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

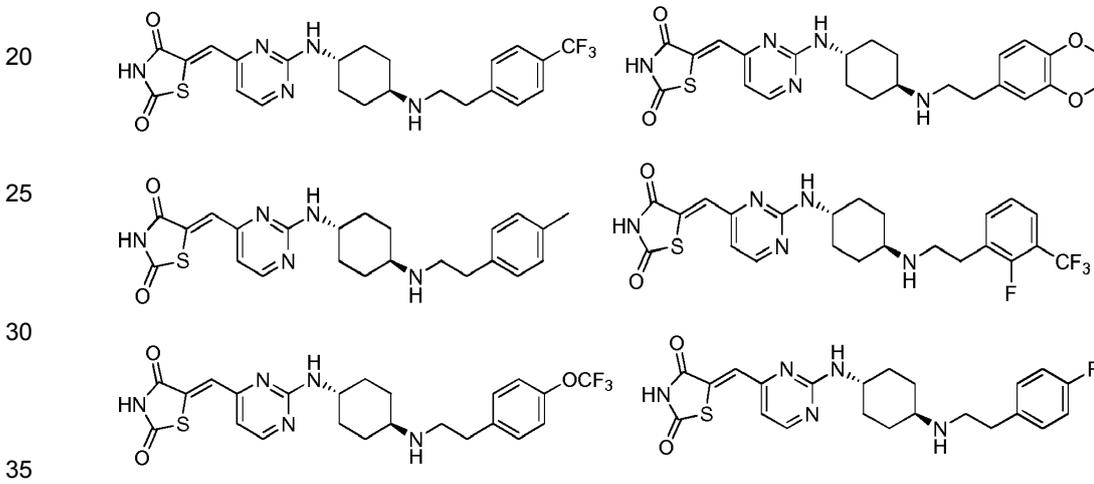


35 En una modalidad, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

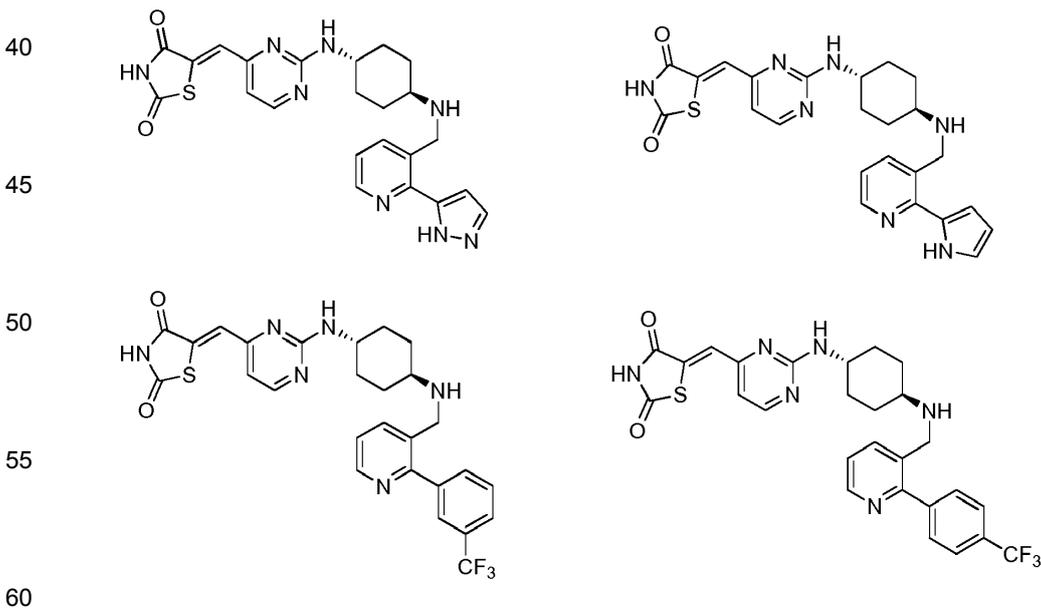


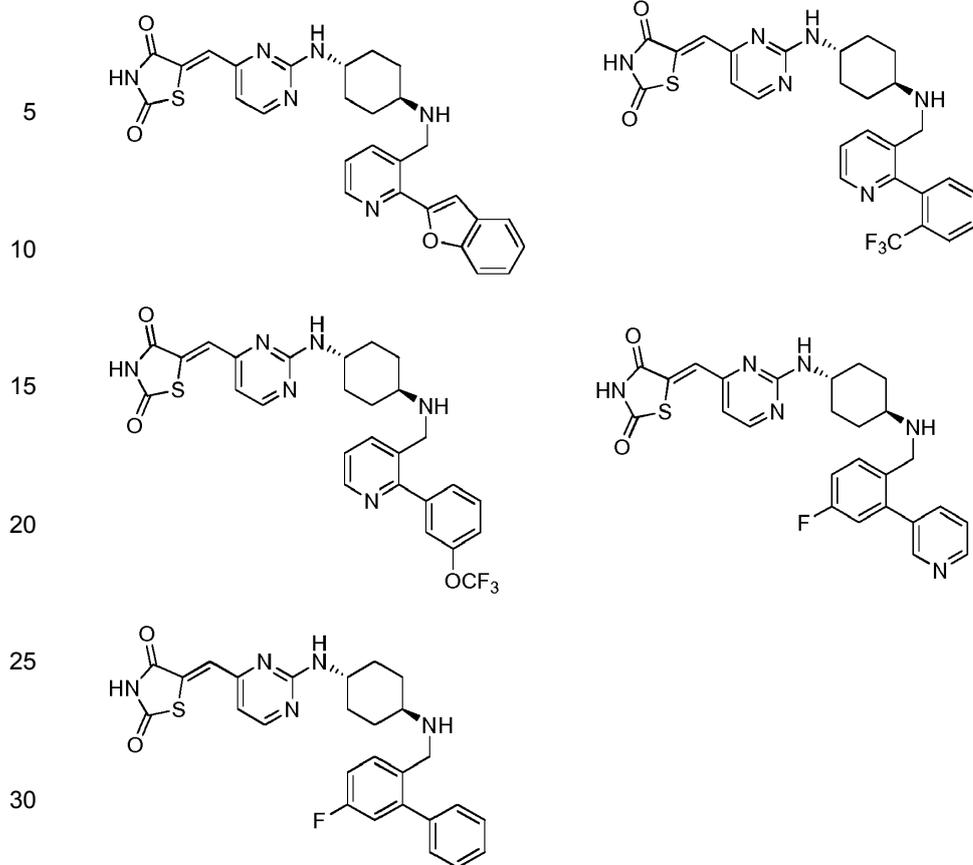


En una modalidad, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:



En una modalidad, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:





35 Cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente pueden existir como el isómero geométrico *E*, el isómero geométrico *Z*, o sus mezclas. Por ejemplo, en una modalidad, "  " en las estructuras mencionadas anteriormente representa el isómero *E* del compuesto particular. En otra modalidad, "  " representa el isómero *Z* del compuesto particular. En aún otra modalidad, "  " representa una mezcla de los isómeros *E* y *Z* del compuesto particular.

40 En una modalidad, cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente es un inhibidor de CK1, CK1γ1, CK1γ2, o CK1γ3.

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

45 En una modalidad, cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente es un inhibidor de la vía de Wnt.

En una modalidad, cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente es un inhibidor de la vía de JAK/STAT.

En una modalidad, cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente es un inhibidor de la vía de mTOR.

50

En una modalidad, cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente es un inhibidor de la vía de AKT.

En una modalidad, cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente es un mediador de la degradación de Pgp y/o del eflujo de fármacos.

55

En una modalidad, cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente es un inhibidor de la vía del TGFβ.

En algunas modalidades, el compuesto tiene una IC₅₀ de menos de aproximadamente 5000 nM para CK1, CK1γ1, CK1γ2, o CK1γ3.

60

En algunas modalidades, el compuesto tiene una IC₅₀ de menos de aproximadamente 1000 nM para CK1, CK1γ1, CK1γ2, o CK1γ3.

- En algunas modalidades, el compuesto tiene una IC₅₀ de menos de aproximadamente 500 nM para CK1, CK1γ1, CK1γ2, o CK1γ3.
- 5 En una modalidad, cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente es un inhibidor de CK2.
- En una modalidad, el compuesto tiene una IC₅₀ de menos de aproximadamente 5000 nM para CK2.
- En una modalidad, el compuesto tiene una IC₅₀ de menos de aproximadamente 1000 nM para CK2.
- 10 En una modalidad, el compuesto tiene una IC₅₀ de menos de aproximadamente 500 nM para CK2.
- En una modalidad, cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente es un inhibidor de PIM1, PIM2, o PIM3.
- En una modalidad, el compuesto tiene una IC₅₀ de menos de aproximadamente 5000 nM para PIM1, PIM2 o PIM3.
- 15 En una modalidad, el compuesto tiene una IC₅₀ de menos de aproximadamente 1000 nM para PIM1, PIM2 o PIM3.
- En una modalidad, el compuesto tiene una IC₅₀ de menos de aproximadamente 500 nM para PIM1, PIM2 o PIM3.
- 20 Además, puede ser conveniente o deseable preparar, purificar, y/o manipular el compuesto activo en una forma protegida químicamente. El término "forma protegida químicamente", como se usa en la presente invención, pertenece a un compuesto en el que uno o más grupos funcionales reactivos se protegen de reacciones químicas no deseadas (es decir, se han modificado con un grupo protector).
- 25 Al proteger un grupo funcional reactivo, las reacciones que implican otros grupos funcionales reactivos no protegidos pueden realizarse sin afectar el grupo protegido; el grupo protector puede removerse, usualmente en una etapa posterior, sin afectar sustancialmente el resto de la molécula. Véase, por ejemplo, Projective Groups in Organic Synthesis (T. Green y P. Wuts, Wiley, 1991), y Projective Groups in Organic Synthesis (T. Green y P. Wuts; 3ra Edición; John Wiley and Sons, 1999).
- 30 Por ejemplo, un grupo hidroxilo puede ser protegido, por ejemplo, como un éter (-OR) o un éster (-OC(=O)R), por ejemplo, como: un *t*-butil éter; un bencilo, benzhidril (difenilmetil), o tritil (trifenilmetil) éter; un trimetilsilil o *t*-butildimetilsilil éter; o un acetil éster (-OC(=O)CH₃, -OAc).
- 35 Por ejemplo, un grupo aldehído o cetona puede ser protegido como un acetal o cetal, respectivamente, en el cual el grupo carbonilo (C(=O)) se convierte a un diéter (C(OR)₂), por la reacción con, por ejemplo, un alcohol primario. El grupo aldehído o cetona se regenera rápidamente por hidrólisis usando un gran exceso de agua en presencia de ácido.
- 40 Por ejemplo, un grupo amina puede protegerse, por ejemplo, como una amida (-NRC(=O)R) o un uretano (-NRC(=O)OR), por ejemplo, como: una metil amida (-NHC(=O)CH₃); una benciloxi amida (-NHC(=O)OCH₂C₆H₅; -NHCbz); como una *t*-butoxi amida (-NHC(=O)OC(CH₃)₃, -NHBoc); una 2-bifenil-2-propoxi amida (-NHC(=O)OC(CH₃)₂C₆H₄C₆H₅), como una 9-fluorenilmetoxi amida (-NHfmoc), como una 6-nitroveratriloxi amida (-NHNVoc), como una 2-trimetilsililetiloxi amida (-NHTeoc), como una 2,2,2-tricloroetiloxi amida (-NHTroc), como una aliloxi amida (-NHAlloc), como una 2-(fenilsulfonil)etiloxi amida (-NHPsec); o, en casos adecuados (por ejemplo, aminas cíclicas), como un radical nitróxido.
- 45 Por ejemplo, un grupo ácido carboxílico puede protegerse como un éster o una amida, por ejemplo, como: un bencil éster; un *t*-butil éster; un metil éster; o una metil amida.
- 50 Un grupo tiol puede ser protegido, por ejemplo, como un tioéter (-SR), por ejemplo, como: un bencil tioéter; un acetamidometil éter (-SCH₂NHC(=O)CH₃).
- Composiciones farmacéuticas ilustrativas
- 55 Uno o más compuestos de esta invención pueden administrarse a un mamífero como ellos mismos o en composiciones farmacéuticas donde se mezclan con portadores o excipiente(s) adecuados en dosis para tratar o mejorar una enfermedad o afección como se describe en la presente invención. Las mezclas de estos compuestos también pueden administrarse al paciente como una mezcla simple o en composiciones farmacéuticas formuladas adecuadas. Por ejemplo, un aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una dosis con eficacia terapéutica de un compuesto de fórmula 1, 2, 3, 4, 5, o 6, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, enantiómero o estereoisómero de este; y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.
- 60 Las técnicas para la formulación y administración de los compuestos de la presente solicitud pueden encontrarse en referencias bien conocidas para los expertos en la técnica, tales como "Remington's Pharmaceutical Sciences", Mack Publishing Co., Easton, PA, última edición.
- 65

Las vías de administración adecuadas pueden incluir, por ejemplo, administración oral, gotas para los ojos, rectal, transmucosal, tópica, o intestinal; suministro parenteral, que incluye intramuscular, subcutáneo, inyecciones intramedulares, así como también intratecal, intraventricular directa, intravenosa, intraperitoneal, intranasal o inyecciones intraoculares.

5

Alternativamente, se puede administrar un compuesto de manera local en lugar de una vía sistémica, por ejemplo, por medio de inyección del compuesto directamente en el sitio edematoso, frecuentemente en una formulación de liberación retardada o prolongada.

10

Además, se puede administrar un compuesto en un sistema de suministro de fármacos dirigido, por ejemplo, en un liposoma recubierto con anticuerpo específico de células endoteliales.

15

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden fabricarse, por ejemplo por medio de los procesos convencionales de mezcla, disolución, granulación, fabricación de grageas, levigación, emulsificación, encapsulación, atrapamiento o liofilización.

20

Las composiciones farmacéuticas para su uso de acuerdo con la presente invención, por lo tanto, se pueden formular de una manera convencional usando uno o más portadores fisiológicamente aceptables que comprenden excipientes y auxiliares los cuales facilitan el procesamiento de los compuestos activos en las preparaciones que se pueden usar farmacéuticamente. La formulación propia depende de la vía de administración escogida.

25

Para una inyección, los agentes de la presente invención pueden formularse en soluciones acuosas, preferentemente, en tampones fisiológicamente compatibles tales como solución de Hanks, solución de Ringer, o tampón de solución salina fisiológica. Para la administración transmucosal, se usan penetrantes en la formulación que sean adecuados para la barrera a permear. Dichos penetrantes generalmente se conocen en la técnica.

30

Para la administración oral, los compuestos se pueden formular fácilmente mediante la combinación de los compuestos activos con portadores farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica. Dichos portadores permiten que los compuestos de la invención se formulen como tabletas, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, lechadas, suspensiones y similares, para la ingestión oral por un paciente a tratar. Las preparaciones farmacéuticas para el uso oral se pueden obtener mediante la combinación del compuesto activo con un excipiente sólido, opcionalmente la trituración de una mezcla resultante, y el procesamiento de la mezcla de gránulos, después de añadir los auxiliares adecuados, si se desea, para obtener las tabletas o el núcleo de las grageas. Los excipientes adecuados incluyen rellenos tales como azúcares, que incluyen lactosa, sacarosa, manitol, o sorbitol; preparaciones de celulosa tales como, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de papa, gelatina, goma de tragacanto, metil celulosa, hidroxipropilmetil-celulosa, carboximetilcelulosa de sodio, y/o polivinil pirrolidona (PVP). Si se desea, se pueden añadir agentes desintegrantes, tal como el polivinil pirrolidona reticulado, agar, o ácido algínico o una sal de estos tal como alginato de sodio.

40

Se proporcionan núcleos de grageas con revestimientos adecuados. Para este propósito, pueden usarse soluciones concentradas de azúcar, que opcionalmente pueden contener goma arábiga, talco, polivinil pirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol, y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y solventes orgánicos adecuados o mezclas de solventes. Los tintes o pigmentos se pueden adicionar a las tabletas o a los recubrimientos de los confites para la identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de las dosis del compuesto activo.

45

Las preparaciones farmacéuticas que se pueden usar oralmente incluyen cápsulas de ajuste a presión hechas de gelatina, así como cápsulas blandas selladas, hechas de gelatina y un plastificante tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de ajuste a presión pueden contener los ingredientes activos en una mezcla con relleno tal como lactosa, aglutinante tal como almidones, y/o lubricantes tal como estearato de talco o magnesio y, opcionalmente, estabilizadores. En cápsulas blandas, los compuestos activos pueden disolverse o suspenderse en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida, o glicoles de polietileno líquidos. Además, pueden adicionarse los estabilizadores.

50

55

Para la administración oral, las composiciones pueden adoptar la forma de tabletas o pastillas formuladas de manera convencional.

60

Para la administración por inhalación, los compuestos para el uso de acuerdo con la presente invención se suministran convenientemente en forma de una presentación de atomización de aerosol desde empaques 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 de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación se puede determinar al proporcionar una válvula para liberar una cantidad medida. Las cápsulas y los cartuchos para usar, por ejemplo, en un inhalador o insuflador pueden formularse para que contengan una mezcla en polvo del compuesto y una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

65

Los compuestos se pueden formular para la administración parenteral por inyección, por ejemplo, por inyección en bolo o infusión continua. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de dosis unitarias, por ejemplo, en

ampollas o en recipientes de dosis múltiples, con adición de un conservante. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación como agentes para suspensión, estabilización y/o dispersión.

5 Las formulaciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones acuosas de los compuestos activos en forma soluble en agua. Además, las suspensiones de los compuestos activos pueden prepararse como suspensiones apropiadas de inyección oleosa. Los solventes o vehículos lipofílicos adecuados incluyen los aceites grasos como el aceite de sésamo, o ésteres sintéticos de ácidos grasos, tales como oleato de etilo o triglicéridos, o liposomas. Las suspensiones acuosas para inyección pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la
10 suspensión, tales como carboximetilcelulosa sódica, sorbitol, o dextrano. De forma opcional, la suspensión también puede contener estabilizadores adecuados o agentes que aumentan la solubilidad de los compuestos para permitir preparaciones con soluciones de alta concentración.

15 Alternativamente, el ingrediente activo puede encontrarse en forma de polvo para su reconstitución antes de su utilización, 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.

20 Además de las formulaciones que se describieron anteriormente, los compuestos también pueden formularse como una preparación de depósito. Tales formulaciones de acción prolongada pueden administrarse mediante implantación (por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular o por inyección intramuscular). Así, 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 poco solubles (por ejemplo, como una sal poco soluble).

25 Alternativamente, pueden usarse otros sistemas de suministro para compuestos farmacéuticos hidrófobos. Los liposomas y las emulsiones son ejemplos de vehículos o portadores de suministro para fármacos hidrófobos. Determinados solventes orgánicos tales como dimetilsulfóxido también pueden usarse. Además, los compuestos pueden suministrarse usando un sistema de liberación sostenida, tales como matrices semipermeables de polímeros hidrofóbicos sólidos que contienen el agente terapéutico. Varios materiales de liberación sostenida se han establecido y se conocen bien por aquellos con experiencia en la técnica. Las cápsulas de liberación sostenida, en dependencia de su naturaleza química, pueden liberar los compuestos durante algunas semanas hasta aproximadamente 100 días. En dependencia de la naturaleza química y la estabilidad biológica del reactivo terapéutico, pueden usarse estrategias
30 adicionales para la estabilización de las proteínas.

35 Las composiciones farmacéuticas pueden comprender además portadores o excipientes en fase sólida o en gel. Los ejemplos de tales portadores o excipientes incluyen pero sin limitarse a carbonato de calcio, fosfato de calcio, varios azúcares, almidones, derivados de celulosa, gelatina y polímeros tales como polietilenglicoles.

40 Métodos de tratamiento ilustrativos

En la presente invención se proporcionan métodos para modular la actividad de CK1 y subtipos de esta, CK2, la vía de Wnt, y/o la vía del TGF β . En la presente invención se proporcionan, además, métodos para tratar o evitar afecciones y enfermedades cuyo curso puede influenciarse mediante la modulación de la actividad de CK1 (por ejemplo, CK1 γ), CK2,
45 la vía de Wnt, y/o la vía del TGF β . Tales métodos típicamente, comprenden administrar a un sujeto con necesidad de estos, una cantidad con eficacia terapéutica de un compuesto o composición de la invención.

Además en la presente invención se proporcionan métodos para modular la actividad de PIM, tal como PIM 1, PIM 2 o PIM 3, la vía de JAK/STAT, la vía de AKT, y/o la vía de mTOR, y/o Pgp. Además en la presente invención se proporcionan métodos para tratar o evitar afecciones y enfermedades, cuyo curso puede influenciarse mediante la modulación de la actividad de las PIM, la vía de JAK/STAT, la vía de AKT, y/o la vía de mTOR, y/o Pgp. Tales métodos típicamente, comprenden administrar a un sujeto con necesidad de estos, una cantidad con eficacia terapéutica de un compuesto o composición de la invención.

55 Diversas enfermedades, tales como el cáncer, la inflamación, y las enfermedades inflamatorias (por ejemplo, osteoartritis y artritis reumatoide), y las afecciones neurológicas (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer) y neurodegeneración pueden tratarse mediante la administración de moduladores de CK1 (por ejemplo, CK1 γ), CK2, la vía de Wnt y/o la vía del TGF β . Las enfermedades y afecciones relacionadas con los huesos, que incluyen osteoporosis y formación ósea, también pueden tratarse mediante la administración de moduladores de CK1 (por ejemplo, CK1 γ),
60 CK2, la vía de Wnt y/o la vía del TGF β . La restauración ósea puede facilitarse mediante la administración de moduladores de CK1 (por ejemplo, CK1 γ), CK2, la vía de Wnt y/o la vía del TGF β . Otras afecciones que pueden tratarse mediante la administración de moduladores de CK1 (por ejemplo, CK1 γ), CK2, la vía de Wnt y/o la vía del TGF β incluyen hipoglicemia, síndrome metabólico y diabetes. Los moduladores de CK1 (por ejemplo, CK1 γ), CK2, la vía de Wnt y/o la vía del TGF β también son útiles para influir sobre la apoptosis (por ejemplo, aumentar la tasa de apoptosis en las células cancerosas). Los moduladores de CK1 (por ejemplo, CK1 γ), CK2, la vía de Wnt y/o la vía del TGF β además son útiles en el tratamiento o la prevención de un desarrollo embrionario aberrante.

Basados al menos en el hecho de que se ha encontrado un aumento de CK1 γ asociado con determinados cánceres, un método para tratar un cáncer en un sujeto comprende suministrar al sujeto con necesidad de este una cantidad con eficacia terapéutica de un compuesto que inhibe CK1 γ . Se ha encontrado además que PIM1, PIM2, PIM3, la vía de JAK/STAT, la vía de AKT, y/o la vía de mTOR se asocian con determinados cánceres. Por lo tanto, en la presente invención se proporciona un método para tratar un cáncer que comprende administrar a un sujeto con necesidad de este una cantidad con eficacia terapéutica de un compuesto que inhibe PIM1 y/o PIM2 y/o PIM3.

PIM1, PIM2, y PIM3 se han asociado además con la protección de Pgp de la degradación, que puede regular el flujo de fármacos y la resistencia a fármacos. Por lo tanto, en la presente invención se proporciona un método para tratar tipos de cáncer; el método comprende administrar a un sujeto con necesidad de este una cantidad con eficacia terapéutica de un compuesto que inhibe PIM1 y/o PIM2 y/o PIM3 junto con otro fármaco, compuesto o material para abolir la resistencia al fármaco, compuesto o material.

Los compuestos descritos en la presente invención pueden usarse para modular la proliferación celular, en general. En consecuencia, las enfermedades que pueden tratarse incluyen enfermedades hiperproliferativas, tales como crecimiento de células benignas y crecimiento de células malignas.

Los cánceres ilustrativos que pueden tratarse incluyen leucemias, por ejemplo, leucemia linfocítica aguda y leucemia mieloide, y carcinomas, tales como carcinoma colorrectal y hepatocarcinoma. Otros cánceres incluyen leucemia linfoblástica aguda; leucemia mieloide aguda; carcinoma adrenocortical; carcinoma adrenocortical; cánceres relacionados con el SIDA; linfoma relacionado con el SIDA; cáncer anal; astrocitoma, cerebeloso de la infancia; astrocitoma, cerebral de la infancia; carcinoma de células basales, ver cáncer de piel (no melanoma); cáncer de conducto biliar, extrahepático; cáncer de vejiga; cáncer de hueso, osteosarcoma/histiocitoma fibroso maligno; glioma del tronco encefálico; tumor cerebral; tumor cerebral, glioma del tronco encefálico; tumor cerebral, astrocitoma cerebeloso; tumor cerebral, astrocitoma cerebral/glioma maligno; 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, en el hombre; adenomas bronquiales/carcinoides; linfoma de Burkitt; tumor carcinoide; tumor carcinoide, gastrointestinal; carcinoma de tumor primario desconocido; linfoma del sistema nervioso central, primario; astrocitoma cerebeloso; astrocitoma cerebral/glioma maligno; cáncer de cuello uterino; cánceres en la infancia; 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 Sézary; cáncer endometrial; ependimoma; cáncer de esófago; familia de tumores de Ewing; tumor de células germinales extracraneales; tumor de células germinales extragonadales; cáncer de conducto biliar extrahepático; cáncer de ojo, melanoma intraocular; cáncer de ojo, retinoblastoma; cáncer de vesícula biliar; cáncer gástrico (estómago); tumor carcinoide gastrointestinal; tumor de células germinales, extracraneal; tumor de células germinales, extragonadal; tumor de células germinales, ovárico; tumor trofoblástico gestacional; glioma; glioma, del tronco encefálico en la infancia; glioma, astrocitoma cerebral infantil; glioma, hipotalámico y de la vía visual en la infancia; leucemia de células peludas; cáncer de cabeza y cuello; cáncer hematológico (sangre), cáncer hepatocelular (hígado), adulto (primario); cáncer hepatocelular (hígado), en la infancia (primario); linfoma de Hodgkin; linfoma de Hodgkin durante el embarazo; cáncer hipofaríngeo; glioma hipotalámico y de la vía visual; melanoma intraocular; carcinoma de células de los islotes (páncreas endocrino); sarcoma de kaposi; cáncer de riñón (células renales); cáncer de riñón; cáncer laríngeo; leucemia linfoblástica aguda; leucemia linfoblástica aguda; leucemia mieloide aguda; leucemia mieloide aguda; leucemia linfocítica crónica; leucemia crónica mieloide; leucemia, células peludas; cáncer de los labios y cavidad oral; cáncer de hígado, adulto (primario); cáncer de hígado, en la infancia (primario); cáncer de pulmón, células no pequeñas; cáncer de pulmón, células pequeñas; linfoma relacionado con el SIDA; linfoma, de Burkitt; linfoma, cutáneo de células T, véase micosis fungoides y síndrome de Sézary; linfoma, de Hodgkin; linfoma, de Hodgkin en el embarazo; linfoma no Hodgkin; linfoma, no Hodgkin en el embarazo; linfoma, primario del sistema nervioso central; macroglobulinemia, de Waldenstrom; histiocitoma fibroso maligno de hueso/osteosarcoma; meduloblastoma; melanoma; melanoma, intraocular (ojo); carcinoma de células de Merkel; mesotelioma, maligno del adulto; mesotelioma; cáncer escamoso metastásico de cuello con primario oculto; síndrome neoplásico endocrino múltiple; mieloma múltiple/neoplasia de células plasmáticas; micosis fungoides; síndromes mielodisplásicos; enfermedades mielodisplásicas/mieloproliferativas; Leucemia mielógena, crónica; leucemia mieloide, aguda del adulto; leucemia mieloide, aguda en la infancia; mieloma, múltiple; trastornos mieloproliferativos, crónicos; cáncer de cavidad nasal y senos paranasales; cáncer nasofaríngeo; neuroblastoma; linfoma no Hodgkin; linfoma no Hodgkin durante el embarazo; cáncer de pulmón de células no pequeñas; cáncer oral; cáncer de la cavidad oral, y labios; cáncer de la orofaringe; osteosarcoma/histiocitoma fibroso maligno de hueso; cáncer de ovario; cáncer epitelial ovárico; tumor de células germinales ováricas; tumor ovárico de bajo potencial maligno; cáncer de páncreas, células de islotes; cáncer de senos paranasales y cavidad nasal; cáncer de paratiroides; cáncer de pene; feocromocitoma; pineoblastoma y tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales; tumor hipofisario; neoplasia de células plasmáticas/mieloma múltiple; blastoma pleuropulmonar; embarazo y cáncer de mama; embarazo y linfoma de Hodgkin; embarazo y linfoma no Hodgkin; linfoma primario del sistema nervioso central; cáncer de próstata; cáncer de recto; cáncer de células renales (riñón); pelvis renal y uréter, cáncer de células de transición; retinoblastoma; rhabdomyosarcoma; cáncer de glándula salival; sarcoma, familia de tumores de Ewing; sarcoma, de kaposi; sarcoma, de tejido blando; sarcoma uterino; síndrome de Sézary; cáncer de piel (no melanoma); cáncer de piel; cáncer de piel (melanoma); carcinoma de piel, célula de Merkel; cáncer de pulmón de células pequeñas; cáncer de intestino delgado; sarcoma de tejidos blandos; carcinoma de células escamosas, ver cáncer de piel (no melanoma); cáncer escamoso de cuello con primario oculto, metastásico;

5 cáncer de estómago (gástrico); tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales; linfoma de células T, cutáneo, ver micosis fungoide y síndrome de Sézary; cáncer testicular; timoma; timoma y carcinoma tímico; cáncer de tiroides; cáncer de células de transición de la pelvis renal y el uréter; tumor trofoblástico, gestacional; carcinoma de sitio primario desconocido; cánceres poco comunes de la infancia; 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 vulvar; macroglobulinemia de Waldenstrom; tumor de Wilms; y cánceres en las mujeres.

10 Las enfermedades neurológicas que pueden tratarse incluyen epilepsia, esquizofrenia, trastorno bipolar u otros trastornos psicológicos y/o psiquiátricos, neuropatías, atrofia del músculo esquelético y enfermedades neurodegenerativas, por ejemplo, una enfermedad neurodegenerativa. Las enfermedades neurodegenerativas ilustrativas incluyen: enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), y enfermedad de Parkinson. Otra clase de enfermedades neurodegenerativas incluyen enfermedades provocadas al menos en parte por la agregación de poliglutamina. 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).

20 Cualquier otra enfermedad en la cual la vía de Wnt, la vía del TGF β , la vía de JAK/STAT, la vía de mTOR, la vía de AKT, la modulación de Pgp, CK1, CK1 γ , CK2, o PIM juegan un papel, dicha enfermedad puede tratarse o prevenirse mediante el uso de los compuestos y métodos descritos en la presente invención.

Dosificación ilustrativa

25 Como se usa en la presente invención, una "cantidad con eficacia terapéutica" o "dosis con eficacia terapéutica" 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 de la afección o alivia, al menos parcialmente, uno o más síntomas de la afección. Una cantidad con eficacia terapéutica también puede ser una cantidad que sea profilácticamente eficaz. La cantidad que es terapéuticamente eficaz dependerá del tamaño y género del paciente, la afección a tratar, la gravedad de la afección y el resultado buscado. Para un paciente determinado, una cantidad con eficacia terapéutica puede determinarse mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica.

35 Una dosis con eficacia terapéutica se refiere a esa cantidad del compuesto que da como resultado una mejoría de los síntomas en un paciente. La toxicidad y la eficacia terapéutica de estos compuestos pueden determinarse mediante procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o en animales de experimentación, por ejemplo, para determinar la dosis tolerada máxima (MTD) y la ED₅₀ (la dosis eficaz para lograr el 50 % de la respuesta máxima). La relación de dosis entre los efectos tóxicos y los terapéuticos es el índice terapéutico y puede expresarse como la relación entre MTD y ED₅₀. Los datos obtenidos de esos ensayos de cultivo de células y estudios en animales se pueden usar en la formulación de un intervalo de dosificación para su uso en humanos. La dosificación de estos compuestos se encuentra, preferentemente, dentro de un intervalo de concentraciones en circulación que incluyen la ED₅₀ 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 dosificación puede ser elegida por el médico individual teniendo en cuenta la afección del paciente. En el tratamiento de las crisis, la administración de un bolo agudo o una infusión cercana a la MTD puede requerirse para obtener una rápida respuesta.

45 La cantidad y el intervalo de las dosificaciones pueden ajustarse individualmente para proporcionar niveles plasmáticos del motivo activo que sean suficientes para mantener los efectos sobre CK1, CK1 γ , CK2, Pim1-3, la vía de Wnt, la vía del TGF β , la vía de JAK/STAT, la vía de AKT, la vía de mTOR, o la modulación de Pgp, o la concentración eficaz mínima (MEC). 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 de la vía de administración. Los ensayos por HPLC o bioensayos pueden usarse para determinar las concentraciones plasmáticas.

50 Los intervalos de dosificación también pueden determinarse mediante el uso del valor de MEC. Los compuestos deben administrarse mediante el uso de un régimen que mantenga niveles plasmáticos por encima de la MEC durante aproximadamente 10-90 % del tiempo, entre aproximadamente 30-90 %, o entre aproximadamente 50-90 % hasta que se logre la mejoría deseada de los síntomas. En casos de administración local o absorción selectiva, la concentración local eficaz del fármaco puede no relacionarse con la concentración plasmática.

55 La cantidad de la composición administrada será, por supuesto, dependiente del sujeto que se trata, del peso del sujeto, la gravedad de los síntomas, la forma de administración y la valoración del médico que la prescribe.

60 Kits ilustrativos

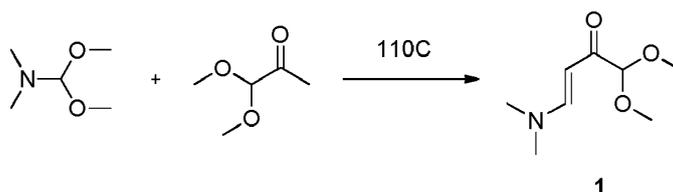
65 Los compuestos y las composiciones de la invención (por ejemplo, compuestos y composiciones de la fórmula 1, 2, 3, 4, 5 o 6) pueden, si se desea, presentarse en un envase o dispositivo dispensador que puede contener una o más formas de dosificación unitaria que contiene el ingrediente activo. El envase puede comprender, por ejemplo, una lámina de metal o plástico, tal como un blíster. El envase o dispositivo dispensador puede acompañarse con las instrucciones para

la administración. Las composiciones que comprenden un compuesto de la invención formulado en un portador farmacéutico compatible también pueden prepararse, colocarse en un recipiente apropiado, y etiquetarse para el tratamiento de una afección indicada. También pueden proporcionarse instrucciones para el uso.

5 Ejemplos

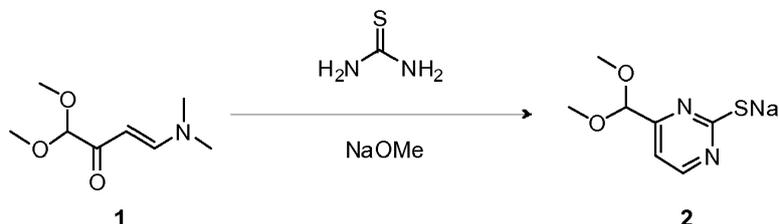
La invención que ahora se describe en general, se comprenderá más fácilmente mediante la referencia a los siguientes ejemplos, que se incluyen meramente para propósitos de ilustración de algunos aspectos y modalidades de la presente invención, y no se destinan a limitar la invención. Los isómeros geométricos representados más adelante se consideran correctos, pero la asignación estructural final puede realizarse por medio de experimentos de NMR 2-D. Aunque los compuestos ilustrativos descritos más adelante se consideran como los isómeros geométricos Z, los isómeros geométricos E y las mezclas de los isómeros E y Z también se contemplan por la presente invención.

Ejemplo 1



(E)-4-(Dimetilamino)-1,1-dimetoxibut-3-en-2-ona (1): 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (100 g, 839 mmol, 1.02 equiv) y 1,1-dimetoxipropan-2-ona (97 g, 821 mmol) se añadieron y se agitó a 110 °C durante 3 horas. El metanol producido se retiró mediante un aparato de Dean-Stark. Después de enfriar la solución a temperatura ambiente, los materiales volátiles restantes se retiraron *al vacío* para proporcionar 130 g del producto crudo, (E)-4-(dimetilamino)-1,1-dimetoxibut-3-en-2-ona (1) (130 g, 143 g teórico, 91 %). LC-MS *m/z* 283 (M+1). Referencia: documento núm. WO 2006/0097341A1, pág. 67.

Ejemplo 2



4-(Dimetoximetil)pirimidina-2-tiolato de sodio (2): Una solución de tiourea (64.7 g, 850 mmol, 1.13 equiv), metanolato de sodio (95 %, 40.5 g, 751 mmol, 1.0 equiv) en metanol (500 ml, 1.5 M) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Una solución de (E)-4-(dimetilamino)-1,1-dimetoxibut-3-en-2-ona (1) (130 g, 751 mmol) en metanol (200 ml) se añadió y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El 4-(dimetoximetil)pirimidina-2-tiolato de sodio crudo (2) se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS *m/z* 209 (M+1). Referencia: documento núm. WO 2006/0097341A1, pág. 67.

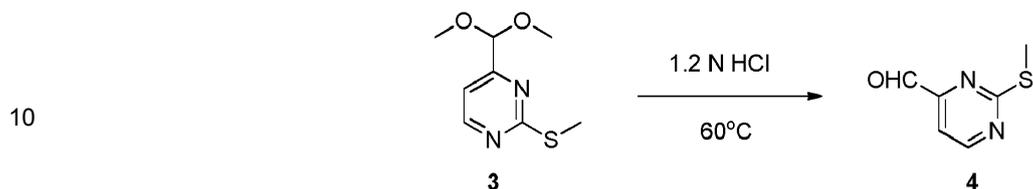
Ejemplo 3



4-(Dimetoximetil)-2-(metiltio)pirimidina (3): Se añadió yodometano (128 g, 902 mmol, 1.20 equiv) cuidadosamente a la solución cruda de 4-(dimetoximetil)pirimidina-2-tiolato de sodio (2) (156 g, 751 mmol) en metanol (700 ml, 1.1 M) a la vez que se mantuvo la temperatura de la reacción por debajo de 28 °C mediante el uso de un baño de hielo para el enfriamiento. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de retirar el solvente a presión reducida, el residuo se diluyó con agua (300 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 ml). La capa orgánica combinada se concentró a presión reducida y el residuo crudo se purificó mediante el paso a través de una almohadilla

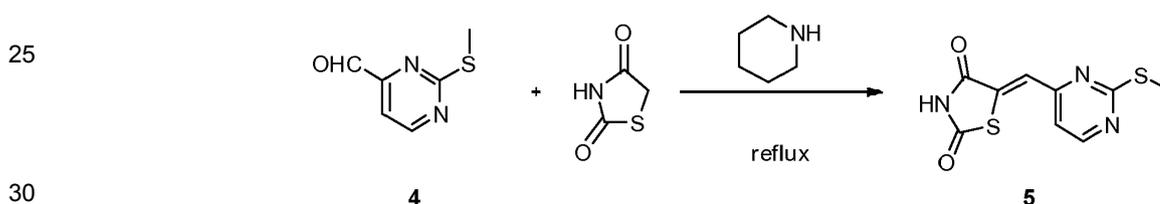
pequeña de gel de sílice y el lavado con éter dietílico (200 ml) para dar 4-(dimetoximetil)-2-(metiltio)pirimidina (3) como un aceite marrón (53.7 g, 150 g teórico, 35.7 %). LC-MS m/z 201 (M+1). Referencia: documento núm. WO 2006/009734A1, pág. 67.

Ejemplo 4



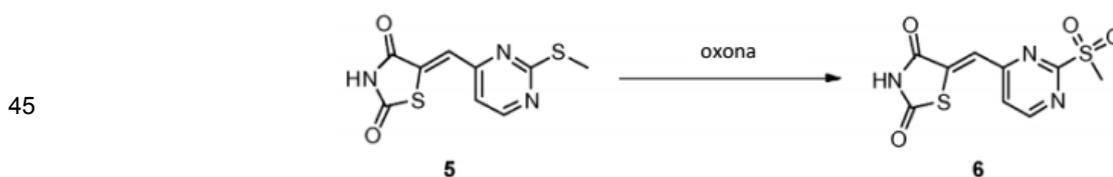
15 2-(Metiltio)pirimidina-4-carbaldehído (4): 4-(Dimetoximetil)-2-(metiltio)pirimidina (3) (53.7 g, 268 mmol) se añadió cuidadosamente a HCl acuoso 1.2 N (300 ml, 268 mmol, 1.0 equiv) y se agitó a 60 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió después a temperatura ambiente y se neutralizó mediante la adición lenta de bicarbonato de sodio sólido. La mezcla cruda se extrajo con éter dietílico (3 x 150 ml) y la capa orgánica combinada se concentró a presión reducida para dar 2-(metiltio)pirimidina-4-carbaldehído (4) como un sólido amarillo (14.2 g, 41.5 g teórico, 34 %). LC-MS m/z 155 (M+1). Referencia: documento núm. WO 2006/009734 A1, pág. 67.

Ejemplo 5



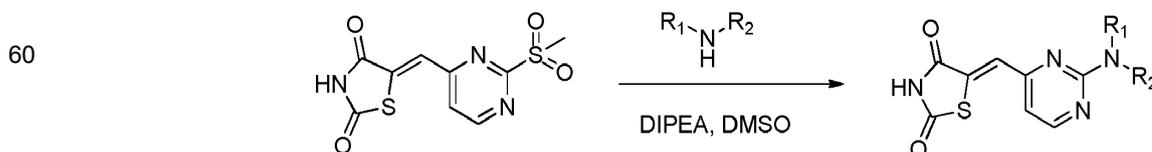
35 (Z)-5-((2-(metiltio)pirimidin-4-il)metileno)tiazolodina-2,4-diona (5): Un frasco de fondo redondo de 40 ml se cargó con 2-(metiltio)pirimidina-4-carbaldehído (4) (771 mg, 5 mmol), tiazolodina-2,4-diona (586 mg, 5 mmol, 1.0 equiv), y piperidina (400 μ l, 4 mmol, 0.8 equiv) en etanol (20 ml, 0.25 M). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se agitó durante 20 horas. El precipitado amarillo resultante se aisló mediante filtración y se lavó con etanol (1 x 20 ml) y se secó *al vacío* para dar (Z)-5-((2-(metiltio)pirimidin-4-il)metileno)tiazolodina-2,4-diona (5) como un sólido amarillo (550 mg, 898 mg teórico, 61 %). LC-MS m/z 254 (M+1).

Ejemplo 6



50 (Z)-5-((2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)metileno)tiazolodina-2,4-diona (6): Una mezcla de (Z)-5-((2-(metiltio)pirimidin-4-il)metileno)tiazolodina-2,4-diona (5) (3.5 g, 13.82 mmol) en THF (100 ml, 0.13 M) se trató con una solución de oxona (25.8 g, 41.5 mmol, 3.0 equiv) en agua (175 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. El precipitado resultante se filtró y se lavó con agua (20 ml) y éter dietílico (20 ml) para dar (Z)-5-((2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)metileno)tiazolodina-2,4-diona (6) como un sólido (2.48 g, 3.94 g teórico, 63 %). LC-MS m/z 286 (M+1)

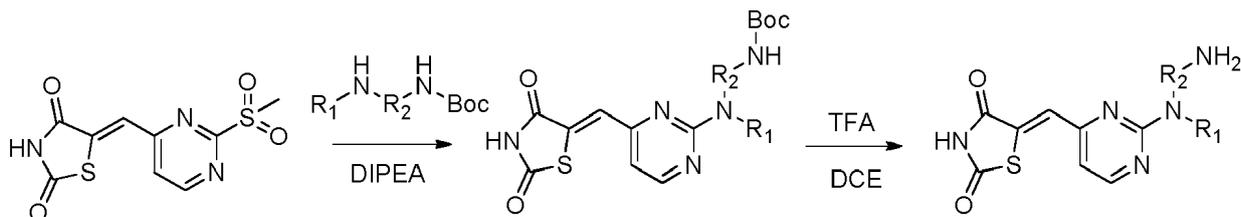
Ejemplo 7



Procedimiento de desplazamiento general: los frascos de fondo redondo de 2 adarms se cargaron con (Z)-5-((2-(metilsulfonyl)pirimidin-4-il)metileno)thiazolidina-2,4-diona (25 mg, 0.0877 mmol) preparada de acuerdo con el procedimiento general, DMSO (1 ml, 0.08 M), diisopropiletilamina (50 μ l, 0.296 mmol, 3.2 equiv), y la amina apropiada (0.0877 mmol, 1.0 equiv). La mezcla de reacción se calentó a 110 °C y se agitó durante 24 horas. El solvente se retiró bajo presión reducida (Genevac HT-4) y los residuos crudos se purificaron mediante el uso de HPLC de fase inversa (Recolección de la fracción activada por MS) con un gradiente de acetonitrilo/agua y ácido trifluoroacético como un modificador. Las fracciones puras se concentraron después a presión reducida (Genevac (HT-4)).

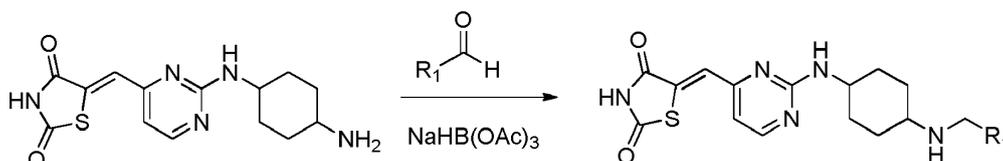
Ejemplo 8

Desplazamiento/Desprotección de diaminas mono-Boc



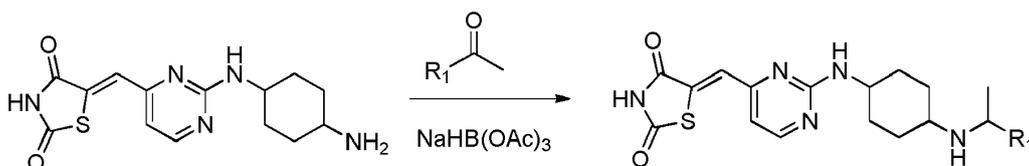
Procedimiento de desprotección general: La amina protegida en crudo se preparó mediante el uso del procedimiento general de desplazamiento y después se trató con 2 ml de DCE y 500 μ l de TFA y se agitó durante 24 horas. El solvente se retiró a presión reducida (Genevac HT-4) y los residuos en crudo se purificaron mediante el uso de HPLC de fase inversa (recolección de la fracción activada por MS) con un gradiente de acetonitrilo/agua o metanol/agua y ácido trifluoroacético como un modificador. Las fracciones puras se concentraron después a presión reducida (Genevac HT-4).

Ejemplo 9



Procedimiento general de aminación reductiva 1 (Aldehídos): Un frasco de fondo redondo de 2 adarms se cargó con la amina en crudo/sal de TFA que se preparó mediante el uso del procedimiento general de desplazamiento seguido por el procedimiento general de desprotección con TFA (0.115 mmol), DCE (2 ml), DIPEA (6 eq. 0.690 mmol), DMF (1 ml), el aldehído (1 equiv., 0.115 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a TA. La mezcla de reacción se trató después con NaBH(OAc)₃ (2.5 equiv., 0.230 mmol) y la reacción se agitó 16 horas a TA. La mezcla de reacción se diluyó después con DCE (2 ml) y NaHCO₃ (2 ml). La capa acuosa se extrajo de nuevo con DCE (2 x 2 ml) y la capa orgánica combinada se concentró a presión reducida (Genevac HT-4) y el residuo crudo se purificó mediante el uso de HPLC de fase inversa (recolección de la fracción activada por MS) con un gradiente de acetonitrilo/agua o metanol/agua y ácido trifluoroacético como el modificador. Las fracciones puras se concentraron después a presión reducida (Genevac HT-4) para dar los productos puros como la sal de TFA.

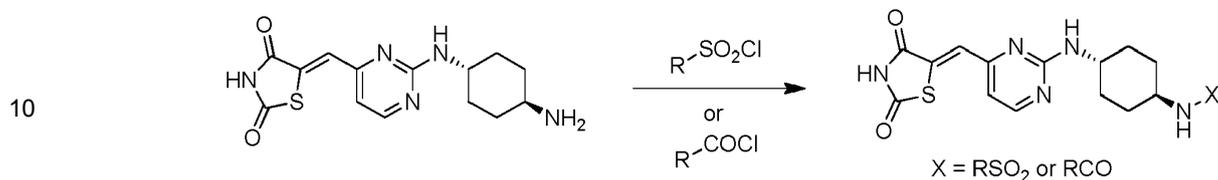
Ejemplo 10



Procedimiento general de aminación reductiva 2 (cetonas): Un frasco de fondo redondo de 2 adarms se cargó con la amina en crudo/sal de TFA que se preparó mediante el uso del procedimiento general de desplazamiento seguido por el procedimiento general de desprotección con TFA (0.115 mmol), DCE (2 ml), DIPEA (6 eq. 0.690 mmol), DMF (1 ml), la cetona (1 equiv., 0.115 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a TA. La mezcla de reacción se trató después con NaBH(OAc)₃ (2.5 equiv., 0.230 mmol) y la reacción se agitó 16 horas a TA. La mezcla de reacción se diluyó después con DCE (2 ml) y NaHCO₃ (2 ml). La capa acuosa se extrajo de nuevo con DCE (2 x 2 ml) y la capa orgánica combinada se concentró a presión reducida (Genevac HT-4) y el residuo crudo se purificó mediante el uso de

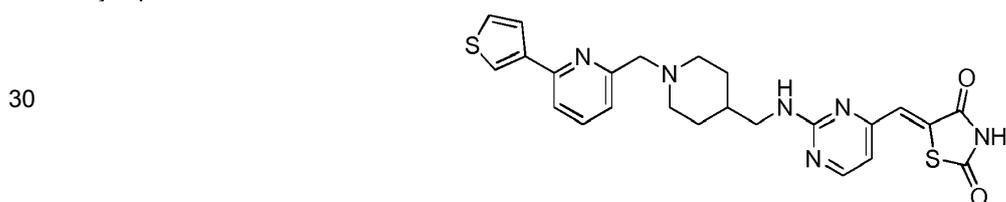
HPLC de fase inversa (recolección de la fracción activada por MS) con un gradiente de acetonitrilo/agua o metanol/agua y ácido trifluoroacético como el modificador. Las fracciones puras se concentraron después a presión reducida (Genevac HT-4) para dar los productos puros como la sal de TFA.

5 Ejemplo 11



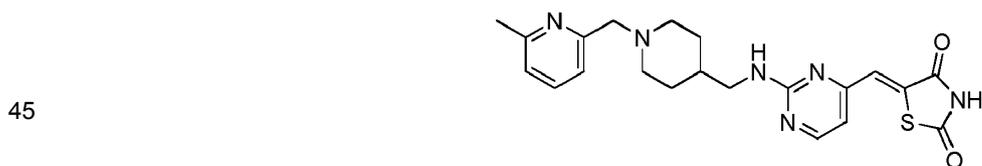
15 Procedimiento general para la preparación de sulfonamidas/amidas Un frasco de fondo redondo de 2 adarmes se cargó con el cloruro de sulfonilo o cloruro ácido apropiado (0.072 mmol, 1 equiv) en 0.5 ml de DMF, y después se trató cuidadosamente con una solución de (Z)-5-((2-(((1r,4r)-4-aminociclohexil)amino)pirimidin-4-il)metileno)tiazolidina-2,4-diona, que se preparó mediante el uso del procedimiento general de desplazamiento seguido por el procedimiento general de desprotección cuando fue apropiado, (0.072 mmol, 1 equiv), DIPEA (0.296 mmol, 4 equiv), y 1 ml de DMF. Después la mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se dividió entre 2 ml de DCE y 1 ml de NaHCO₃ sat. y la capa acuosa se extrajo con DCE (2 x 2 ml). La capa orgánica combinada se concentró a presión reducida (Genevac HT-4) y el residuo crudo se purificó mediante el uso de HPLC de fase inversa (recolección de la fracción activada por MS) con un gradiente de acetonitrilo/agua o metanol/agua y ácido trifluoroacético como el modificador. Las fracciones puras se concentraron después a presión reducida (Genevac HT-4) para dar los análogos de sulfonamida y amida.

25 Ejemplo 12



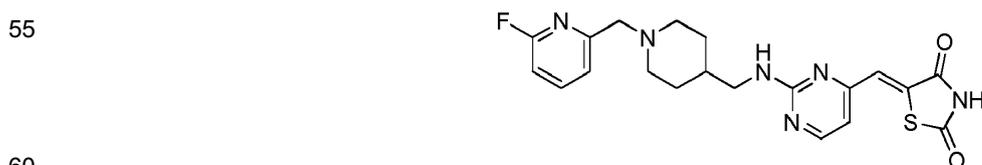
35 (Z)-5-((2-(((1-(6-(tiofen-3-il)piridin-2-il)metil)piperidin-4-il)metil)amino)pirimidin-4-il)metileno)tiazolidina-2,4-diona se preparó mediante el uso del procedimiento general de aminación reductiva 1 y 6-(tiofen-3-il)picolinaldehído (38.8 g, 46.8 mg teórico, 83 %). LC-MS m/z 493 (M+1).

40 Ejemplo 13



50 (Z)-5-((2-(((1-(6-metilpiridin-2-il)metil)piperidin-4-il)metil)amino)pirimidin-4-il)metileno)tiazolidina-2,4-diona se preparó mediante el uso del procedimiento general de aminación reductiva 1 y 6-metilpicolinaldehído (40.3 mg, 51.2 mg teórico, 79 %). LC-MS m/z 425 (M+1).

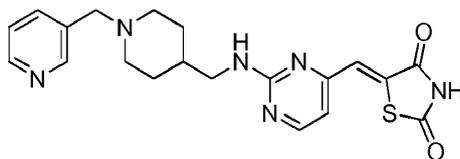
Ejemplo 14



60 (Z)-5-((2-(((1-(6-fluoropiridin-2-il)metil)piperidin-4-il)metil)amino)pirimidin-4-il)metileno)tiazolidina-2,4-diona se preparó mediante el uso del procedimiento general de aminación reductiva 1 y 6-fluoropicolinaldehído (16.2 mg, 40.7 mg teórico, 39.8 %). LC-MS m/z 429 (M+1).

65 Ejemplo 15

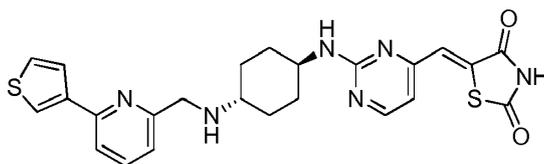
5



10 (Z)-5-((2-(((1-(3-pyridyl)methyl)piperidin-4-yl)methyl)amino)pyrimidin-4-yl)methylene)thiazolidine-2,4-dione se preparó mediante el uso del procedimiento general de aminación reductiva 1 y nicotinaldehído (38.6 mg, 49.8 mg teórico, 77 %). LC-MS m/z 411 (M+1).

Ejemplo 16

15

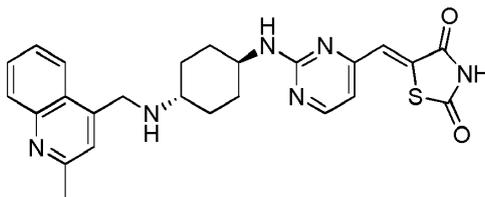


20

25 (Z)-5-((2-((trans-4-((6-(thiophen-3-yl)pyridin-2-yl)methyl)amino)cyclohexyl)amino)pyrimidin-4-yl)methylene)thiazolidine-2,4-dione se preparó mediante el uso del procedimiento general de aminación reductiva 1 y 6-(tiofen-3-il)picolinaldehído (4.5 mg, 35.5 mg teórico, 12.7 %). LC-MS m/z 493 (M+1).

Ejemplo 17

30

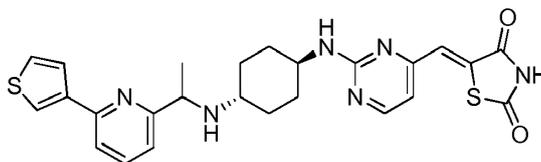


35

40 (Z)-5-((2-((trans-4-((2-metilquinolin-4-il)methyl)amino)ciclohexil)amino)pirimidin-4-il)metileno)tiiazolidina-2,4-diona se preparó mediante el uso del procedimiento general de aminación reductiva 1 y 2-metilquinolina-4-carbaldehído (2.5 mg, 34.2 mg teórico, 7 %). LC-MS m/z 475 (M+1).

Ejemplo 18

45

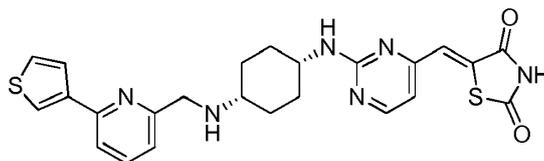


50

55 (Z)-5-((2-((trans-4-((1-(6-(tiofen-3-il)piridin-2-il)etil)amino)ciclohexil)amino)pirimidin-4-il)metileno)tiiazolidina-2,4-diona se preparó mediante el uso del procedimiento general de aminación reductiva 2 y 1-(6-(tiofen-3-il)piridin-2-il)etanonona (3.4 mg, 36.5 mg teórico, 9 %). LC-MS m/z 507 (M+1).

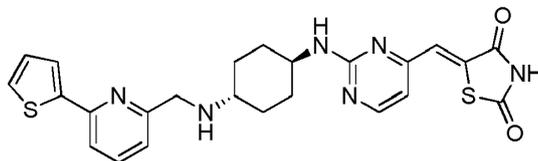
Ejemplo 19

60



(Z)-5-((2-((cis-4-(((6-(tiofen-3-il)piridin-2-il)metil)amino)ciclohexil)amino)pirimidin-4-il)metileno)tiazolidina-2,4-diona se preparó mediante el uso del procedimiento general de aminación reductiva 1 y 6-(tiofen-3-il)picolinaldehído (4.5 mg, 35.5 mg teórico, 12.7 %). LC-MS m/z 493 (M+1).

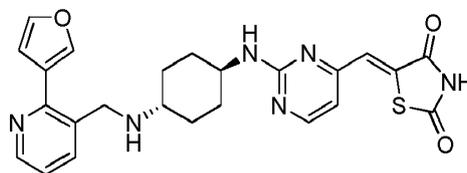
5 Ejemplo 20



10

15 (Z)-5-((2-((trans-4-(((6-(tiofen-2-il)piridin-2-il)metil)amino)ciclohexil)amino)pirimidin-4-il)metileno)tiazolidina-2,4-diona se preparó mediante el uso del procedimiento general de aminación reductiva 1 y 6-(tiofen-2-il)picolinaldehído (16.9 mg, 35.5 mg teórico, 47 %). LC-MS m/z 493 (M+1).

20 Ejemplo 21

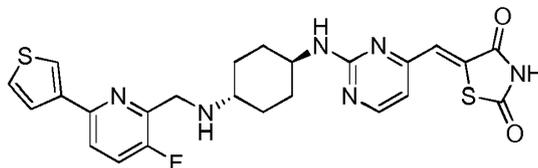


25

30

(Z)-5-((2-((trans-4-(((2-(furan-3-il)piridin-3-il)metil)amino)ciclohexil)amino)pirimidin-4-il)metileno)tiazolidina-2,4-diona se preparó mediante el uso del procedimiento general de aminación reductiva 1 y 2-(furan-3-il)nicotinaldehído (4.3 mg, 34.3 mg teórico, 12.5 %). LC-MS m/z 477 (M+1).

35 Ejemplo 22



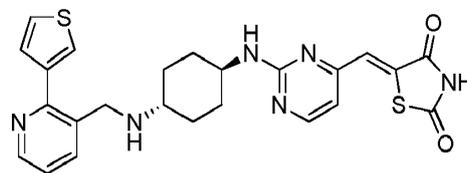
40

45

(Z)-5-((2-((trans-4-(((6-(tiofen-3-il)piridin-2-il)metil)amino)ciclohexil)amino)pirimidin-4-il)metileno)tiazolidina-2,4-diona se preparó mediante el uso del procedimiento general de aminación reductiva 1 y 6-(tiofen-3-il)picolinaldehído (4.5 mg, 35.5 mg teórico, 12.7 %). LC-MS m/z 493 (M+1).

50

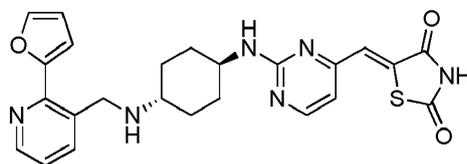
55 Ejemplo 23



60

(Z)-5-((2-((trans-4-(((2-(tiofen-3-il)piridin-3-il)metil)amino)ciclohexil)amino)pirimidin-4-il)metileno)tiazolidina-2,4-diona se preparó mediante el uso del procedimiento general de aminación reductiva 1 y 2-(tiofen-3-il)nicotinaldehído (6.8 mg, 35.5 mg teórico, 19.2 %). LC-MS m/z 473 (M+1).

65 Ejemplo 24

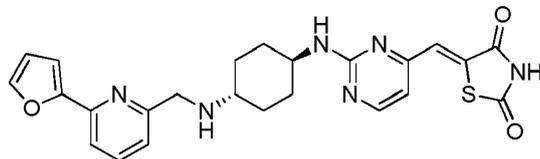


60

65

(Z)-5-((2-((trans-4-((2-(furan-2-il)piridin-3-il)metil)amino)ciclohexil)amino)pirimidin-4-il)metileno)tiazolidina-2,4-diona se preparó mediante el uso del procedimiento general de aminación reductiva 1 y 2-(furan-2-il)nicotinaldehído (5.6 mg, 34.3 mg teórico, 16.3 %). LC-MS m/z 477 (M+1).

5 Ejemplo 25

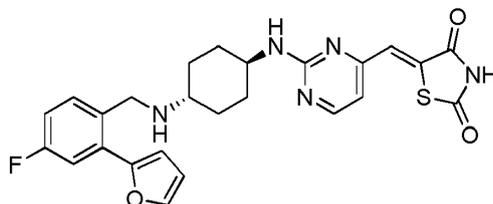


10

(Z)-5-((2-((trans-4-((6-(furan-2-il)piridin-2-il)metil)amino)ciclohexil)amino)pirimidin-4-il)metileno)tiazolidina-2,4-diona se preparó mediante el uso del procedimiento general de aminación reductiva 1 y 6-(furan-2-il)picolinaldehído (6.5 mg, 34.3 mg teórico, 18.9 %). LC-MS m/z 477 (M+1).

15

Ejemplo 26



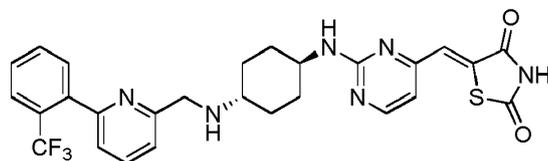
20

25

(Z)-5-((2-((trans-4-((4-fluoro-2-(furan-2-il)encil)amino)ciclohexil)amino)pirimidin-4-il)metileno)tiazolidina-2,4-diona se preparó mediante el uso del procedimiento general de aminación reductiva 1 y 4-fluoro-2-(furan-2-il)benzaldehído (1 mg, 35.5 mg teórico, 2.8 %). LC-MS m/z 494 (M+1).

30

Ejemplo 27

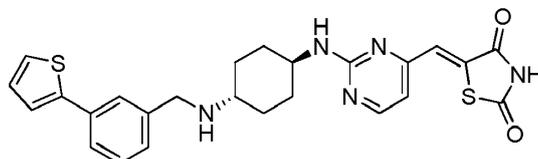


35

(Z)-5-((2-((trans-4-((6-(2-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)metil)amino)ciclohexil)amino)pirimidin-4-il)metileno)tiazolidina-2,4-diona se preparó mediante el uso del procedimiento general de aminación reductiva 1 y 6-(2-(trifluorometil)fenil)picolinaldehído (6.6 mg, 39.9 mg teórico, 16.5 %). LC-MS m/z 555 (M+1).

40

Ejemplo 28



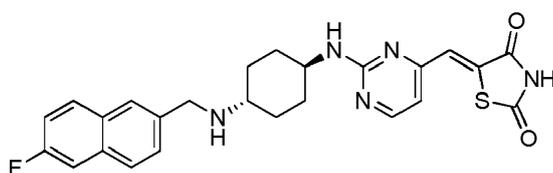
45

50

(Z)-5-((2-((trans-4-((3-(tiofen-2-il)encil)amino)ciclohexil)amino)pirimidin-4-il)metileno)tiazolidina-2,4-diona se preparó mediante el uso del procedimiento general de aminación reductiva 1 y 3-(tiofen-2-il)benzaldehído (8.6 mg, 35.4 mg teórico, 24.3 %). LC-MS m/z 492 (M+1).

55

Ejemplo 29

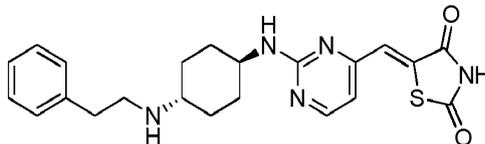


60

65

(Z)-5-((2-((trans-4-((6-fluoronaftalen-2-il)metil)amino)ciclohexil)amino)pirimidin-4-il)metileno)tiazolidina-2,4-diona se preparó mediante el uso del procedimiento general de aminación reductiva 1 y 6-fluoro-2-naftaldehído (6.8 mg, 34.4 mg teórico, 19.8 %). LC-MS m/z 478 (M+1).

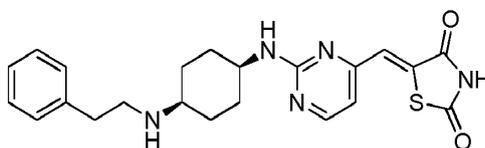
5 Ejemplo 30



10

15 (Z)-5-((2-((trans-4-(fenetilamino)ciclohexil)amino)pirimidin-4-il)metileno)tiazolidina-2,4-diona se preparó mediante el uso del procedimiento general de aminación reductiva 1 y 2-fenilacetaldehído (4.2 mg, 30.5 mg teórico, 13.8 %). LC-MS m/z 424 (M+1).

Ejemplo 31

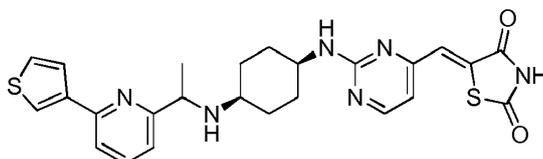


20

25

(Z)-5-((2-((cis-4-(fenetilamino)ciclohexil)amino)pirimidin-4-il)metileno)tiazolidina-2,4-diona se preparó mediante el uso del procedimiento general de aminación reductiva 1 y 2-fenilacetaldehído (9.5 mg, 30.5 mg teórico, 31 %). LC-MS m/z 424 (M+1).

30 Ejemplo 32

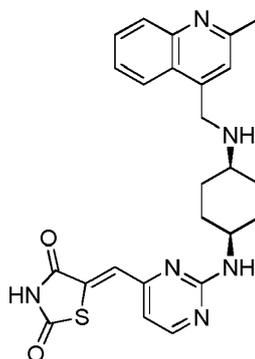


35

40 (Z)-5-((2-((cis-4-((1-(6-(tiofen-3-il)piridin-2-il)etil)amino)ciclohexil)amino)pirimidin-4-il)metileno)tiazolidina-2,4-diona se preparó mediante el uso del procedimiento general de aminación reductiva 2 y 1-(6-(tiofen-3-il)piridin-2-il)etanona (2.3 mg, 36.5 mg teórico, 6 %). LC-MS m/z 507 (M+1).

40

Ejemplo 33



45

50

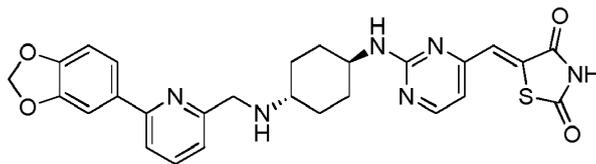
55

60 (Z)-5-((2-((cis-4-((2-metilquinolin-4-il)metil)amino)ciclohexil)amino)pirimidin-4-il)metileno)tiazolidina-2,4-diona se preparó mediante el uso del procedimiento general de aminación reductiva 1 y 2-metilquinolina-4-carbaldehído (3.1 mg, 34.2 mg teórico, 9 %). LC-MS m/z 475 (M+1).

Ejemplo 34

65

5

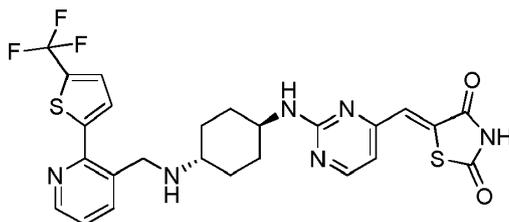


10

(Z)-5-((2-((trans-4-((6-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)piridin-2-yl)metil)amino)ciclohexil)amino)pirimidin-4-il)metileno)tiazolidina-2,4-diona se preparó mediante el uso del procedimiento general de aminación reductiva 1 y 6-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)picolinaldehído (11.3 mg, 38.2 mg teórico, 30 %). LC-MS m/z 531 (M+1).

Ejemplo 35

15



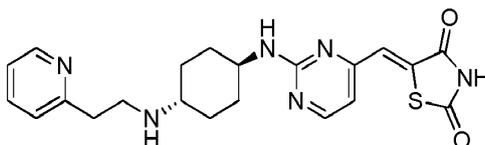
20

25

(Z)-5-((2-((trans-4-((2-(5-(trifluorometil)tiofen-2-yl)piridin-3-yl)metil)amino)ciclohexil)amino)pirimidin-4-il)metileno)tiazolidina-2,4-diona se preparó mediante el uso del procedimiento general de aminación reductiva 1 y 2-(5-(trifluorometil)tiofen-2-yl)nicotinaldehído (3.4 mg, 40.4 mg teórico, 7 %). LC-MS m/z 561 (M+1).

Ejemplo 36

30



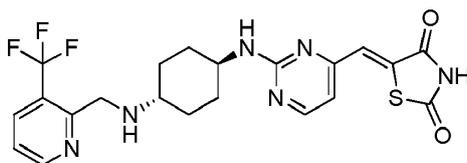
35

(Z)-5-((2-((trans-4-((2-(piridin-2-yl)etil)amino)ciclohexil)amino)pirimidin-4-il)metileno)tiazolidina-2,4-diona se preparó mediante el uso del procedimiento general de aminación reductiva 1 y 2-(piridin-2-yl)acetaldehído (2.5 mg, 44.6 mg teórico, 1 %). LC-MS m/z 425 (M+1).

40

Ejemplo 37

45

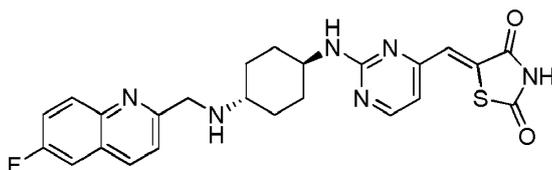


50

(Z)-5-((2-((trans-4-((3-(trifluorometil)piridin-2-yl)metil)amino)ciclohexil)amino)pirimidin-4-il)metileno)tiazolidina-2,4-diona se preparó mediante el uso del procedimiento general de aminación reductiva 1 y 3-(trifluorometil)picolinaldehído (31.8 mg, 62.7 mg teórico, 50.7 %). LC-MS m/z 479.5 (M+1).

Ejemplo 38

55



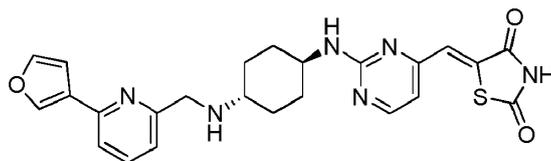
60

(Z)-5-((2-((trans-4-((6-fluoroquinolin-2-yl)metil)amino)ciclohexil)amino)pirimidin-4-il)metileno)tiazolidina-2,4-diona se preparó mediante el uso del procedimiento general de aminación reductiva 1 y 6-fluoroquinolina-2-carbaldehído (4.3 mg, 34.5 mg teórico, 12.5 %). LC-MS m/z 479.5 (M+1).

65

Ejemplo 39

5

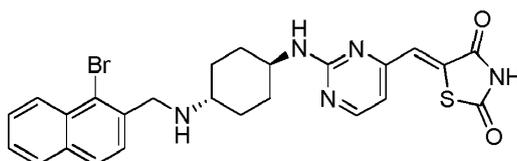


10

(Z)-5-((2-((trans-4-((6-(furan-3-yl)piridin-2-yl)metil)amino)ciclohexil)amino)pirimidin-4-il)metileno)tiazolidina-2,4-diona se preparó mediante el uso del procedimiento general de aminación reductiva 1 y 6-(furan-3-yl)picolinaldehído (6.1 mg, 35.4 mg teórico, 17 %). LC-MS m/z 492 (M+1)

Ejemplo 40

15



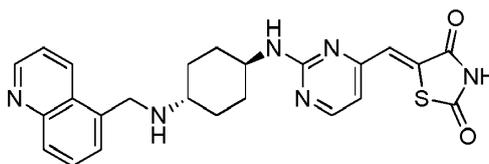
20

(Z)-5-((2-((trans-4-((1-bromonaftalen-2-yl)metil)amino)ciclohexil)amino)pirimidin-4-il)metileno)tiazolidina-2,4-diona se preparó mediante el uso del procedimiento general de aminación reductiva 1 y 1-bromo-2-naftaldehído (1.1 mg, 38.8 mg teórico, 2.8 %). LC-MS m/z 539.5 (M+1)

25

Ejemplo 41

30

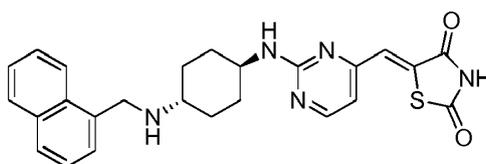


35

(Z)-5-((2-((trans-4-((quinolin-5-yl)metil)amino)ciclohexil)amino)pirimidin-4-il)metileno)tiazolidina-2,4-diona se preparó mediante el uso del procedimiento general de aminación reductiva 1 y quinolina-5-carbaldehído (1.1 mg, 33.2 mg teórico, 3.3 %). LC-MS m/z 461.5 (M+1)

Ejemplo 42

40



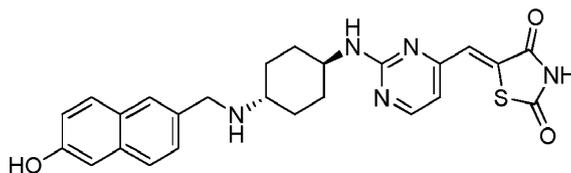
45

(Z)-5-((2-((trans-4-((naftalen-1-yl)metil)amino)ciclohexil)amino)pirimidin-4-il)metileno)tiazolidina-2,4-diona se preparó mediante el uso del procedimiento general de aminación reductiva 1 y 1-naftaldehído (4 mg, 33.1 mg teórico, 12.1 %). LC-MS m/z 460.5 (M+1).

50

Ejemplo 43

55



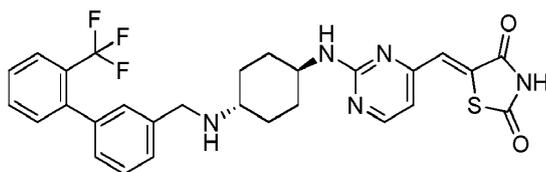
60

(Z)-5-((2-((trans-4-((6-hidroxi-naftalen-2-yl)metil)amino)ciclohexil)amino)pirimidin-4-il)metileno)tiazolidina-2,4-diona se preparó mediante el uso del procedimiento general de aminación reductiva 1 y 6-hidroxi-2-naftaldehído (3.3 mg, 34.2 mg teórico, 9.6 %). LC-MS m/z 476.5 (M+1).

Ejemplo 44

65

5

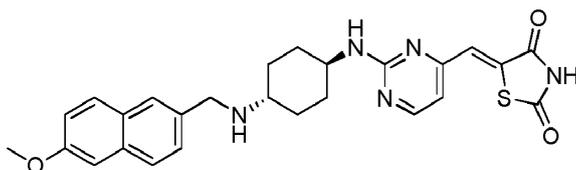


10

(Z)-5-((2-((trans-4-((2-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)amino)ciclohexil)amino)pirimidin-4-il)metileno)tiazolidina-2,4-diona se preparó mediante el uso del procedimiento general de aminación reductiva 1 y 2'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-carbaldehído (8.4 mg, 39.9 mg teórico, 21 %). LC-MS m/z 554.5 (M+1).

Ejemplo 45

15



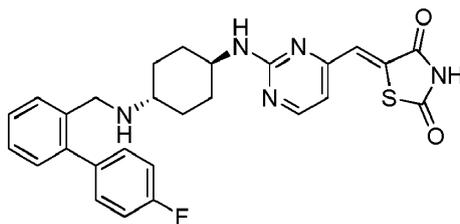
20

(Z)-5-((2-((trans-4-((6-metoxinaftalen-2-il)metil)amino)ciclohexil)amino)pirimidin-4-il)metileno)tiazolidina-2,4-diona se preparó mediante el uso del procedimiento general de aminación reductiva 1 y 6-metoxi-2-naftaldehído (3.3 mg, 35.3 mg teórico, 9.4 %). LC-MS m/z 490.5 (M+1).

25

Ejemplo 46

30



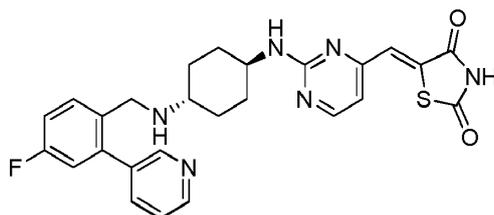
35

(Z)-5-((2-((trans-4-((4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)metil)amino)ciclohexil)amino)pirimidin-4-il)metileno)tiazolidina-2,4-diona se preparó mediante el uso del procedimiento general de aminación reductiva 1 y 4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-carbaldehído (8 mg, 36.3 mg teórico, 22.1 %). LC-MS m/z 504.5 (M+1).

40

Ejemplo 47

45



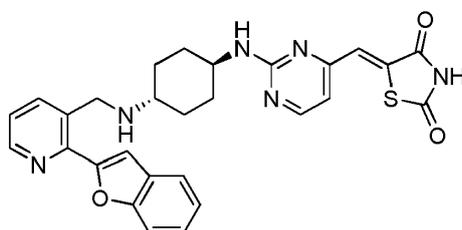
50

(Z)-5-((2-((trans-4-((4-fluoro-2-(piridin-3-il)encil)amino)ciclohexil)amino)pirimidin-4-il)metileno)tiazolidina-2,4-diona se preparó mediante el uso del procedimiento general de aminación reductiva 1 y 4-fluoro-2-(piridin-3-il)benzaldehído (11.3 mg, 36.3 mg teórico, 31.1 %). LC-MS m/z 505.5 (M+1).

55

Ejemplo 48

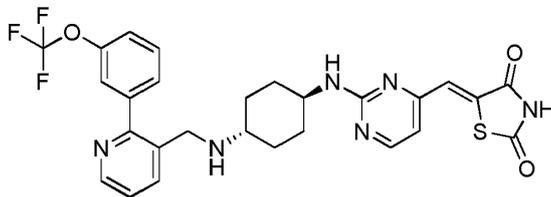
60



65

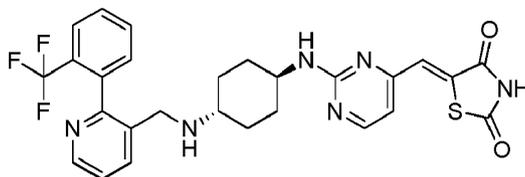
(Z)-5-((2-((trans-4-(((2-(benzofuran-2-il)piridin-3-il)metil)amino)ciclohexil)amino)pirimidin-4-il)metileno)tiazolidina-2,4-diona se preparó mediante el uso del procedimiento general de aminación reductiva 1 y 2-(benzofuran-2-il)nicotinaldehído (7.9 mg, 37.9 mg teórico, 20.8 %). LC-MS m/z 527.6 (M+1).

Ejemplo 49



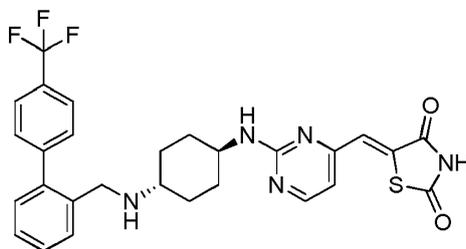
(Z)-5-((2-((trans-4-(((2-(3-(trifluorometoxi)fenil)piridin-3-il)metil)amino)ciclohexil)amino)pirimidin-4-il)metileno)tiazolidina-2,4-diona se preparó mediante el uso del procedimiento general de aminación reductiva 1 y 2-(3-(trifluorometoxi)fenil)nicotinaldehído (2.6 mg, 41.1 mg teórico, 6.3 %). LC-MS m/z 571.5 (M+1).

Ejemplo 50



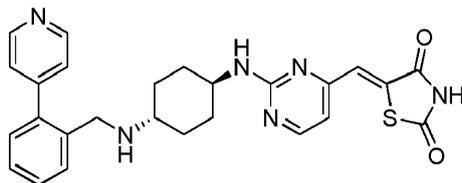
(Z)-5-((2-((trans-4-(((2-(2-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)metil)amino)ciclohexil)amino)pirimidin-4-il)metileno)tiazolidina-2,4-diona se preparó mediante el uso del procedimiento general de aminación reductiva 1 y 2-(2-(trifluorometil)fenil)nicotinaldehído (2 mg, 39.9 mg teórico, 5 %). LC-MS m/z 555.5 (M+1).

Ejemplo 51



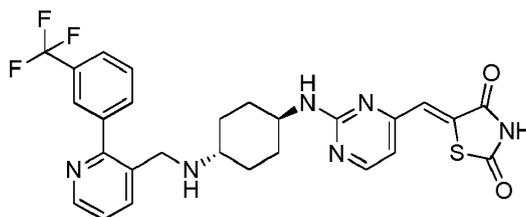
(Z)-5-((2-((trans-4-(((4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)metil)amino)ciclohexil)amino)pirimidin-4-il)metileno)tiazolidina-2,4-diona se preparó mediante el uso del procedimiento general de aminación reductiva 1 y 4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-carbaldehído (22.7 mg, 39.9 mg teórico, 50 %). LC-MS m/z 554.6 (M+1).

Ejemplo 52



(Z)-5-((2-((trans-4-(((2-(piridin-4-il)encil)amino)ciclohexil)amino)pirimidin-4-il)metileno)tiazolidina-2,4-diona se preparó mediante el uso del procedimiento general de aminación reductiva 1 y 2-(piridin-4-il)benzaldehído (10.2 mg, 35 mg teórico, 29.1 %). LC-MS m/z 487.5 (M+1).

Ejemplo 53

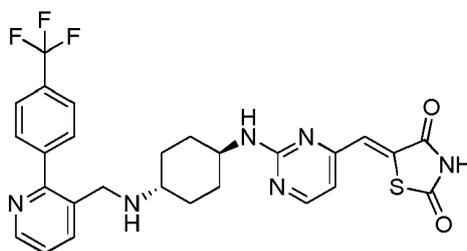


5

10

(Z)-5-((2-((trans-4-((2-(3-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)metil)amino)ciclohexil)amino)pirimidin-4-il)metileno)tiazolidina-2,4-diona se preparó mediante el uso del procedimiento general de aminación reductiva 1 y 2-(3-(trifluorometil)fenil)nicotinaldehído (6.4 mg, 39.9 mg teórico, 16 %). LC-MS m/z 555.5 (M+1).

15 Ejemplo 54



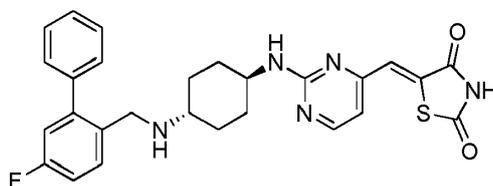
20

25

(Z)-5-((2-((trans-4-((2-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)metil)amino)ciclohexil)amino)pirimidin-4-il)metileno)tiazolidina-2,4-diona se preparó mediante el uso del procedimiento general de aminación reductiva 1 y 2-(4-(trifluorometil)fenil)nicotinaldehído (5.9 mg, 39.9 mg teórico, 14.8 %). LC-MS m/z 555.5 (M+1).

30

Ejemplo 55

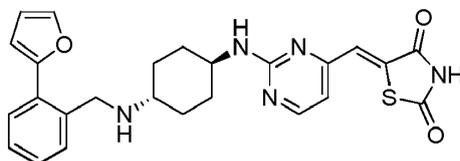


35

40

(Z)-5-((2-((trans-4-((5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)metil)amino)ciclohexil)amino)pirimidin-4-il)metileno)tiazolidina-2,4-diona se preparó mediante el uso del procedimiento general de aminación reductiva 1 y 5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-carbaldehído (6.9 mg, 36.3 mg teórico, 19 %). LC-MS m/z 504.6 (M+1).

45 Ejemplo 56

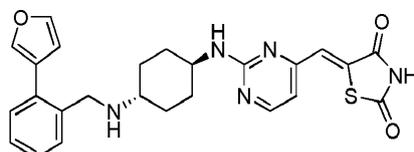


50

55

(Z)-5-((2-((trans-4-((2-(furan-2-il)encil)amino)ciclohexil)amino)pirimidin-4-il)metileno)tiazolidina-2,4-diona se preparó mediante el uso del procedimiento general de aminación reductiva 1 y 2-(furan-2-il)benzaldehído (5.4 mg, 34.2 mg teórico, 15.8 %). LC-MS m/z 476.5 (M+1).

Ejemplo 57

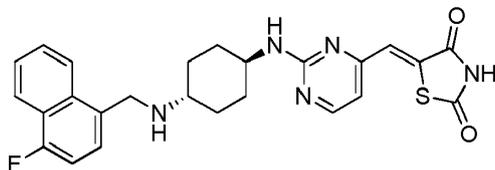


60

65

(Z)-5-((2-((trans-4-((2-(furan-3-il)bencil)amino)ciclohexil)amino)pirimidin-4-il)metileno)tiazolidina-2,4-diona se preparó mediante el uso del procedimiento general de aminación reductiva 1 y 2-(furan-3-il)benzaldehído (7.2 mg, 34.2 mg teórico, 21 %). LC-MS m/z 476.5 (M+1).

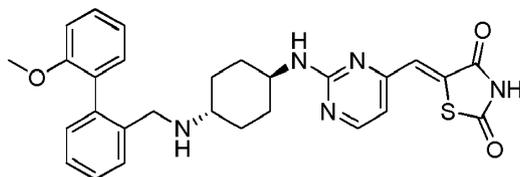
5 Ejemplo 58



(Z)-5-((2-((trans-4-(((4-fluoronaftalen-1-il)metil)amino)ciclohexil)amino)pirimidin-4-il)metileno)tiazolidina-2,4-diona se preparó mediante el uso del procedimiento general de aminación reductiva 1 y 4-fluoro-1-naftaldehído (6.5 mg, 34.4 mg teórico, 18.8 %). LC-MS m/z 478.3 (M+1).

10

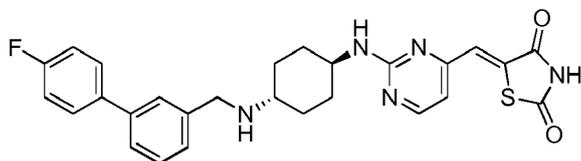
Ejemplo 59



15

(Z)-5-((2-((trans-4-(((2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)metil)amino)ciclohexil)amino)pirimidin-4-il)metileno)tiazolidina-2,4-diona se preparó mediante el uso del procedimiento general de aminación reductiva 1 y 2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-carbaldehído (12.9 mg, 37.1 mg teórico, 34.7 %). LC-MS m/z 516.6 (M+1).

20 Ejemplo 60

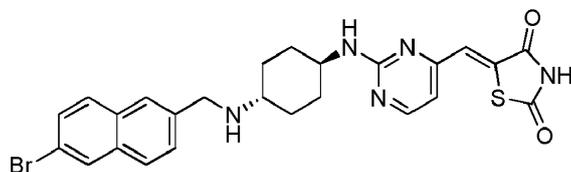


25

(Z)-5-((2-((trans-4-(((4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)amino)ciclohexil)amino)pirimidin-4-il)metileno)tiazolidina-2,4-diona se preparó mediante el uso del procedimiento general de aminación reductiva 1 y 4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-carbaldehído (2.3 mg, 36.3 mg teórico, 6.3 %). LC-MS m/z 504.5 (M+1).

30

Ejemplo 61



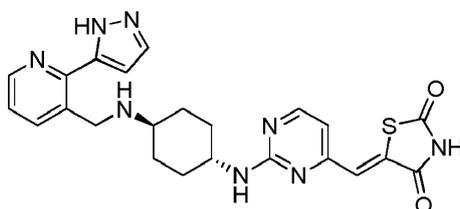
35

40

(Z)-5-((2-((trans-4-(((6-bromonaftalen-2-il)metil)amino)ciclohexil)amino)pirimidin-4-il)metileno)tiazolidina-2,4-diona se preparó mediante el uso del procedimiento general de aminación reductiva 1 y 6-bromo-2-naftaldehído (2.8 mg, 38.8 mg teórico, 7.2 %). LC-MS m/z 539.5 (M+1).

45

Ejemplo 62

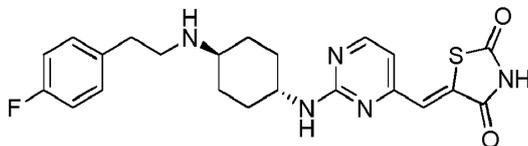


50

55

(Z)-5-((2-((trans-4-(((2-(1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metil)amino)ciclohexil)amino)pirimidin-4-il)metileno)tiazolidina-2,4-diona se preparó mediante el uso del procedimiento general de aminación reductiva 1 y 2-(1H-pirazol-5-il)nicotinaldehído (2.3 mg, 33 mg teórico, 7 %). LC-MS m/z 477.5 (M+1).

Ejemplo 63

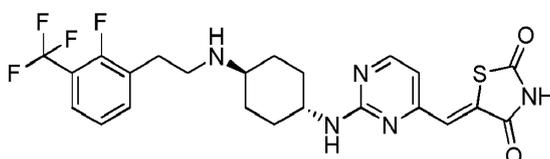


10

(Z)-5-((2-((trans-4-((4-fluorofenil)amino)ciclohexil)amino)pirimidin-4-il)metileno)tiazolidina-2,4-diona se preparó mediante el uso del procedimiento general de aminación reductiva 1 y 2-(4-fluorofenil)acetaldehído (2.5 mg, 30.6 mg teórico, 8.2 %). LC-MS m/z 442.5 (M+1)

15

Ejemplo 64



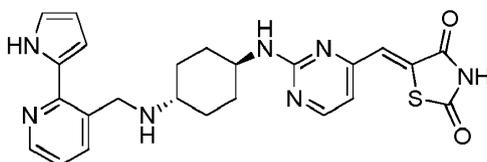
20

25

(Z)-5-((2-((trans-4-((2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)amino)ciclohexil)amino)pirimidin-4-il)metileno)tiazolidina-2,4-diona se preparó mediante el uso del procedimiento general de aminación reductiva 1 y 2-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)acetaldehído (5.4 mg, 36.7 mg teórico, 15 %). LC-MS m/z 510 (M+1).

30

Ejemplo 65



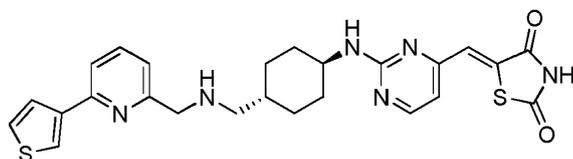
35

40

(Z)-5-((2-((trans-4-(((2-(1H-pirrol-2-il)piridin-3-il)metil)amino)ciclohexil)amino)pirimidin-4-il)metileno)tiazolidina-2,4-diona se preparó mediante el uso del procedimiento general de aminación reductiva 1 y 2-(1H-pirrol-2-il)nicotinaldehído (2.1 mg, 32.9 mg teórico, 6.4 %). LC-MS m/z 476.5 (M+1).

Ejemplo 66

45



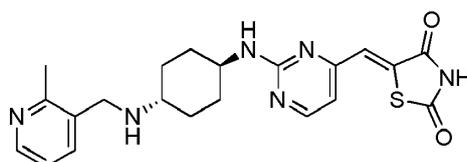
50

(Z)-5-((2-((trans-4-(((6-(tiofen-3-il)piridin-2-il)metil)amino)metil)ciclohexil)amino)pirimidin-4-il)metileno)tiazolidina-2,4-diona se preparó mediante el uso del procedimiento general de aminación reductiva 1 y 6-(tiofen-3-il)picolinaldehído (5.0 mg, 35.0 mg teórico, 14 %). LC-MS m/z 507 (M+1).

55

Ejemplo 67

60



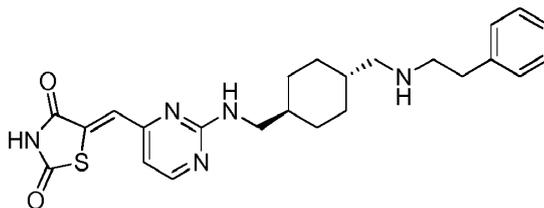
60

(Z)-5-((2-((trans-4-(((2-metilpiridin-3-il)metil)amino)ciclohexil)amino)pirimidin-4-il)metileno)tiazolidina-2,4-diona se preparó mediante el uso del procedimiento general de aminación reductiva 1 y 2-metilnicotinaldehído (7.2 mg, 29.4 mg teórico, 24.5 %). LC-MS m/z 425.5 (M+1)

65

Ejemplo 68

5

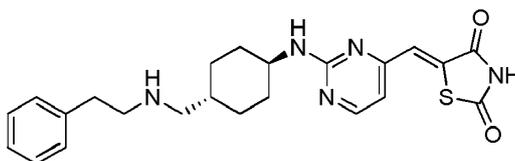


10

(Z)-5-((2-(((trans-4-((fenetilamino)metil)ciclohexil)metil)amino)pirimidin-4-il)metileno)tiazolidina-2,4-diona se preparó mediante el uso del procedimiento general de aminación reductiva 1 y 2-fenilacetaldehído (2.3 mg, 30.3 mg teórico, 8 %). LC-MS m/z 452 (M+1).

Ejemplo 69

20

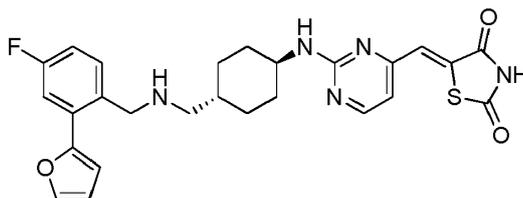


25

(Z)-5-((2-((trans-4-((fenetilamino)metil)ciclohexil)amino)pirimidin-4-il)metileno)tiazolidina-2,4-diona se preparó mediante el uso del procedimiento general de aminación reductiva 1 y 2-fenilacetaldehído (1.6 mg, 30.2 mg teórico, 5 %). LC-MS m/z 438 (M+1).

Ejemplo 70

30



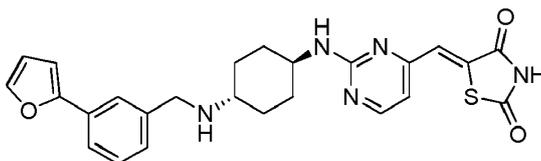
35

(Z)-5-((2-((trans-4-(((4-fluoro-2-(furan-2-il)encil)amino)metil)ciclohexil)amino)pirimidin-4-il)metileno)tiazolidina-2,4-diona se preparó mediante el uso del procedimiento general de aminación reductiva 1 y 4-fluoro-2-(furan-2-il)benzaldehído (1.3 mg, 35 mg teórico, 3 %). LC-MS m/z 508 (M+1).

40

Ejemplo 71

45

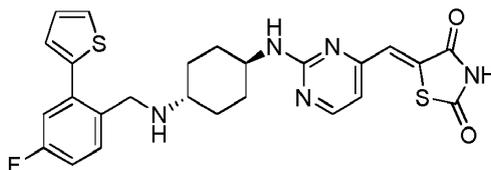


50

(Z)-5-((2-((trans-4-((3-(furan-2-il)encil)amino)ciclohexil)amino)pirimidin-4-il)metileno)tiazolidina-2,4-diona se preparó mediante el uso del procedimiento general de aminación reductiva 1 y 3-(furan-2-il)benzaldehído (11.6 mg, 32.9 mg teórico, 35.2 %). LC-MS m/z 476.5 (M+1).

Ejemplo 72

55



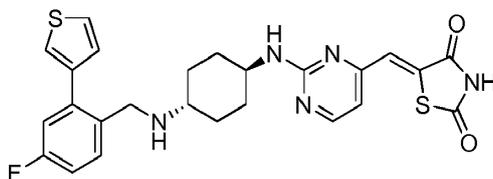
60

65

(Z)-5-((2-((trans-4-((4-fluoro-2-(tiofen-2-il)encil)amino)ciclohexil)amino)pirimidin-4-il)metileno)tiazolidina-2,4-diona se preparó mediante el uso del procedimiento general de aminación reductiva 1 y 4-fluoro-2-(tiofen-2-il)benzaldehído (13 mg, 35.5 mg teórico, 37 %). LC-MS m/z 510.6 (M+1).

Ejemplo 73

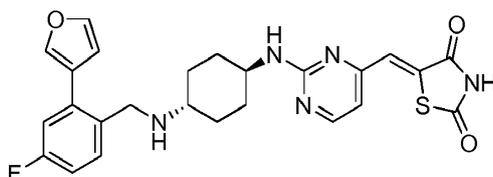
5



10 (Z)-5-((2-((trans-4-((4-fluoro-2-(tiofen-3-il)encil)amino)ciclohexil)amino)pirimidin-4-il)metileno)tiiazolidina-2,4-diona se preparó mediante el uso del procedimiento general de aminación reductiva 1 y 4-fluoro-2-(tiofen-3-il)benzaldehído (17.2 mg, 35.5 mg teórico, 48.8 %). LC-MS m/z 510.6 (M+1).

Ejemplo 74

15

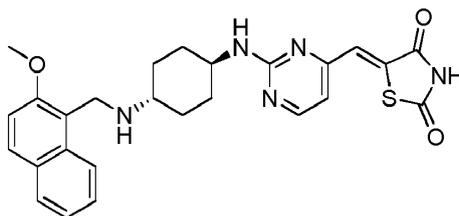


20

25 (Z)-5-((2-((trans-4-((4-fluoro-2-(furan-3-il)encil)amino)ciclohexil)amino)pirimidin-4-il)metileno)tiiazolidina-2,4-diona se preparó mediante el uso del procedimiento general de aminación reductiva 1 y 4-fluoro-2-(furan-3-il)benzaldehído (10.2 mg, 20.7 mg teórico, 49.1 %). LC-MS m/z 494.5 (M+1).

Ejemplo 75

30

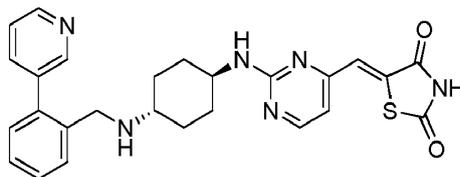


35

40 (Z)-5-((2-((trans-4-((2-metoxinaftalen-1-il)metil)amino)ciclohexil)amino)pirimidin-4-il)metileno)tiiazolidina-2,4-diona se preparó mediante el uso del procedimiento general de aminación reductiva 1 y 2-metoxi,-1-naftaldehído (11 mg, 33.9 mg teórico, 32.5 %). LC-MS m/z 490.5 (M+1).

Ejemplo 76

45

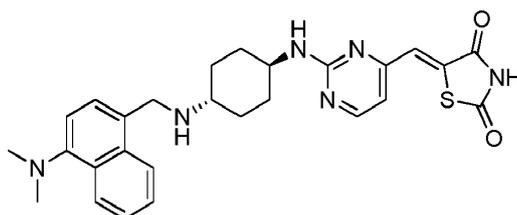


50

55 (Z)-5-((2-((trans-4-((2-(piridin-3-il)encil)amino)ciclohexil)amino)pirimidin-4-il)metileno)tiiazolidina-2,4-diona se preparó mediante el uso del procedimiento general de aminación reductiva 1 y 2-(piridin-3-il)benzaldehído (9 mg, 33.7 mg teórico, 26.7 %). LC-MS m/z 487.5 (M+1).

Ejemplo 77

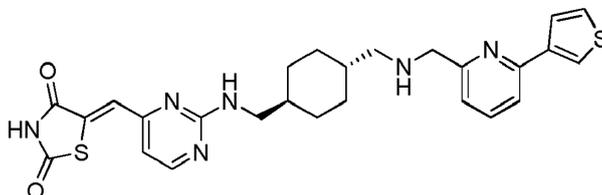
60



65

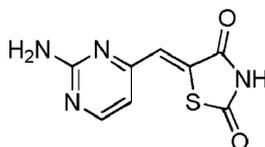
(Z)-5-((2-((trans-4-(((4-(dimetilamino)naftalen-1-il)metil)amino)ciclohexil)amino)pirimidin-4-il)metileno)tiazolidina-2,4-diona se preparó mediante el uso del procedimiento general de aminación reductiva 1 y 4-(dimetilamino)-1-naftaldehído (14.4 mg, 34.8 mg teórico, 41.4 %). LC-MS m/z 503.6 (M+1).

Ejemplo 78



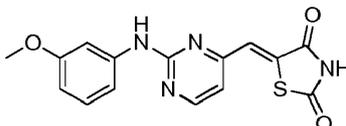
(Z)-5-((2-(((trans-4-(((6-(tiofen-3-il)piridin-2-il)metil)amino)metil)ciclohexil)metil)amino)pirimidin-4-il)metileno)tiazolidina-2,4-diona se preparó mediante el uso del procedimiento general de aminación reductiva 1 y 3-(tiofen-3-il)benzaldehído (3.9 mg, 34.9 mg teórico, 11 %). LC-MS m/z 521 (M+1).

Ejemplo 79



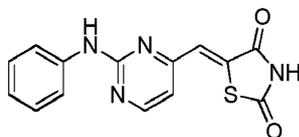
(Z)-5-((2-aminopirimidin-4-il)metileno)tiazolidina-2,4-diona se preparó de la siguiente manera. Un frasco de fondo redondo de 40 ml se cargó con (Z)-5-((2-(metilsulfonyl)pirimidin-4-il)metileno)tiazolidina-2,4-diona (203 mg, 0.712 mmol), DMSO (3 ml), acetato de amonio (543 mg, 7.04 mmol, 10 equiv) y se calentó a 100 °C durante 2 horas. La reacción se concentró a presión reducida mediante el uso de Genevac. El residuo se dividió entre 3 ml de DCE y 3 ml de H₂O y la capa acuosa se extrajo de nuevo con DCE (3 x 3 ml). La capa orgánica combinada se concentró a presión reducida para proporcionar el producto deseado. (114 mg, 0.477 mmol, 67.0 % de rendimiento). LC-MS m/z 223 (M+1).

Ejemplo 80



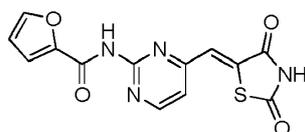
(Z)-5-((2-((3-metoxifenil)amino)pirimidin-4-il)metileno)tiazolidina-2,4-diona se preparó mediante el uso del procedimiento general de desplazamiento y 3-metoxianilina (3.1 mg, 28.8 mg teórico, 10.8 %). LC-MS m/z 329 (M+1).

Ejemplo 81



(Z)-5-((2-(fenilamino)pirimidin-4-il)metileno)tiazolidina-2,4-diona se preparó mediante el uso del procedimiento general de desplazamiento y anilina (3.2 mg, 26.1 mg teórico, 12 %). LC-MS m/z 299 (M+1)

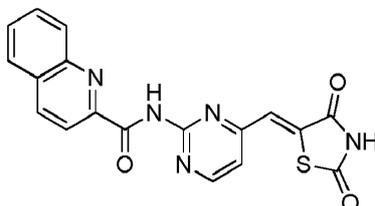
Ejemplo 82



(Z)-N-(4-((2,4-dioxotiazolidin-5-ilideno)metil)pirimidin-2-il)furan-2-carboxamida se preparó de la siguiente manera. Un frasco de 2 adarmes cargado con (Z)-5-((2-aminopirimidin-4-il)metileno)tiazolidina-2,4-diona (30.4 mg, 0.137 mmol), piridina (1.1 ml), cloruro de furan-2-carbonilo (107 mg, 0.821 mmol, 6 equiv), trietilamina (83 mg, 0.821 mmol, 6 equiv), y se agitó a TA. Después de 16 horas, la reacción se trató con bicarbonato de sodio saturado (3 ml) y se extrajo con DCE

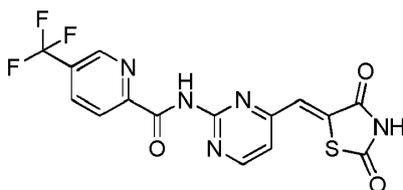
(3 x 3 ml). La capa orgánica combinada se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante el uso de HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado (14 mg, 43.3 mg teórico, 32.4 %). LC-MS m/z 317.3 (M+1).

Ejemplo 83



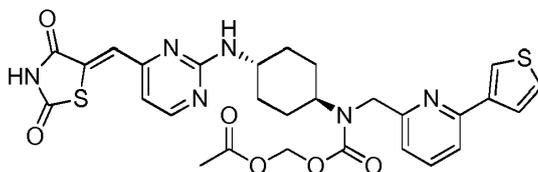
(Z)-N-(4-((2,4-dioxotiazolidin-5-ilideno)metil)pirimidin-2-il)quinolina-2-carboxamida se preparó de la siguiente manera. Un frasco de 2 adarmes se cargó con (Z)-5-((2-aminopirimidin-4-il)metileno)tiazolidina-2,4-diona (22.2 mg, 0.100 mmol), piridina (1 ml), cloruro de quinolina-2-carbonilo (74.6 mg, 0.389 mmol, 3.8 equiv), trietilamina (60.7 mg, 0.599 mmol, 5.9 equiv), y la reacción se agitó a TA. Después de 16 horas, la reacción se trató con bicarbonato de sodio saturado (3 ml) y se extrajo con DCE (3 x 3 ml). La capa orgánica combinada se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante el uso de HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado (3 mg, 37.7 mg teórico, 8 %). LC-MS m/z 378.4 (M+1).

Ejemplo 84

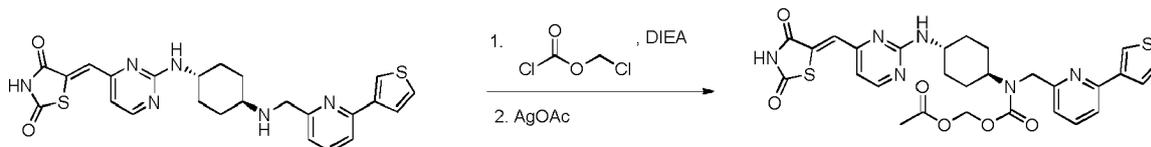


(Z)-N-(4-((2,4-dioxotiazolidin-5-ilideno)metil)pirimidin-2-il)-5-(trifluorometil)picolinamida se preparó de la siguiente manera. Un frasco de 2 adarmes se cargó con (Z)-5-((2-aminopirimidin-4-il)metileno)tiazolidina-2,4-diona (22.2 mg, 0.100 mmol), piridina (1 ml), cloruro de 5-(trifluorometil)picolinoilo (63 mg, 0.301 mmol, 3 equiv), trietilamina (60.7 mg, 0.599 mmol, 5.9 equiv), y la reacción se agitó a TA. Después de 16 horas, la reacción se trató con bicarbonato de sodio saturado (3 ml) y se extrajo con DCE (3 x 3 ml). La capa orgánica combinada se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante el uso de HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado (4 mg, 39.5 mg teórico, 10 %). LC-MS m/z 396.3 (M+1).

Ejemplo 85



Acetato de (((trans-4-((4-((Z)-5-((2,4-dioxotiazolidin-5-ilideno)metil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)((6-(tiofen-3-il)piridin-2-il)metil)carbamoil)oxi)metilo



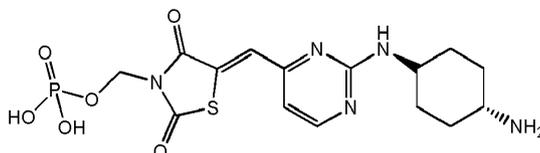
La sal trifluoroacetato de (Z)-5-((2-((trans-4-(((6-(tiofen-3-il)piridin-2-il)metil)amino)ciclohexil) amino)pirimidin-4-il)metileno)tiazolidina-2,4-diona (73.6 mg, 0.12 mmol, 1 equiv) se disolvió en DMF (2 ml) y DIEA (63 µl, 0.36 mmol, 3 equiv) se añadió de una vez. El cloroformiato de clorometilo (10.7 µl, 0.12 mmol, 1.0 equiv) se añadió de una vez y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 hora. El acetato de plata (61 mg, 0.36 mmol, 3 equiv) se añadió de una vez y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 85 °C. El carbamato deseado se purificó mediante HPLC preparativa

(método de TFA). Las fracciones más puras se agruparon y evaporaron. El residuo se volvió a disolver en una mezcla 1:1 de metanol/solución acuosa de NH₄OH al 1 % y los solventes se evaporaron a presión reducida. La base libre se purificó en gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH 95:5) para dar el producto deseado como un sólido amarillo (1.1 mg, 73.7 mg teórico, 1.5 %). LC-MS m/z 609 (M+1).

5

Ejemplo 86

10



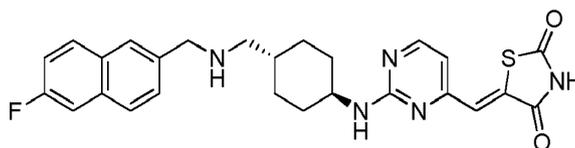
15 Dihidrógeno fosfato de ((Z)-5-((2-(((1s,4s)-4-aminociclohexil)amino)pirimidin-4-il)metileno)-2,4-dioxotiazolidin-3-il)metilo

Un frasco de fondo redondo de 8 ml se cargó con amina protegida con boc [sad123-119] (34.5 mg, 46 μmol., 1 equiv), CH₂Cl₂ (0.5 ml), y TFA (175 μl, 2.28 mmol., 50 equiv). La solución se agitó durante 15 min a TA. LC-MS mostró el completamiento de la reacción. Los solventes se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en DMSO y se purificó mediante HPLC de fase inversa (0-50, 12 min, 2 iny) para proporcionar 18.3 mg (73.8 %, 1 sal de TFA) del producto deseado como un sólido blanco. LC-MS: 0.58 min, M+1=430.

20

Ejemplo 87

25



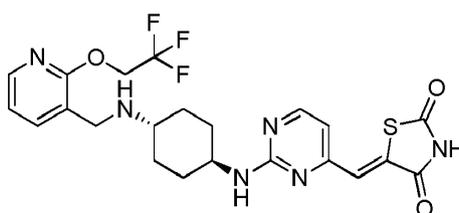
30

(Z)-5-((2-(((1r,4r)-4-(((6-fluoronaftalen-2-il)metil)amino)metil)ciclohexil)amino)pirimidin-4-il)metileno)tiazolidina-2,4-diona se preparó mediante el uso del procedimiento general de aminación reductiva 1 y 6-fluoro-2-naftaldehído (2.4 mg, 23.9 mg teórico, 7 %). LC-MS m/z 492.5 (M+1).

35

Ejemplo 88

40

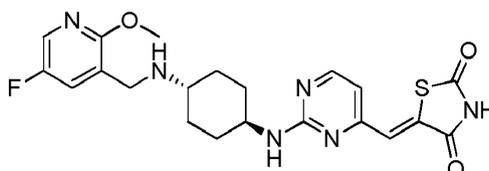


45

(Z)-5-((2-(((1r,4r)-4-(((2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)amino)ciclohexil)amino)pirimidin-4-il)metileno)tiazolidina-2,4-diona se preparó mediante el uso del procedimiento general de aminación reductiva 1 y 2-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinaldehído (6.7 mg, 35.5 mg teórico, 19 %). LC-MS m/z 509.5 (M+1)

Ejemplo 89

55

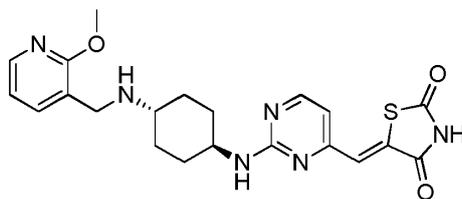


60

(Z)-5-((2-(((1r,4r)-4-(((5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)metil)amino)ciclohexil)amino)pirimidin-4-il)metileno)tiazolidina-2,4-diona se preparó mediante el uso del procedimiento general de aminación reductiva 1 y 5-fluoro-2-metoxinicotinaldehído (4.3 mg, 31.7 mg teórico, 13.5 %). LC-MS m/z 459.5 (M+1)

Ejemplo 90

5

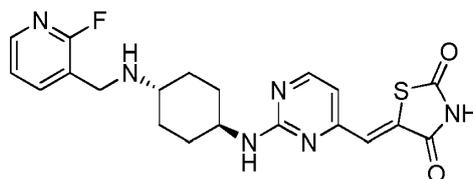


10

(Z)-5-((2-(((1r,4r)-4-((2-metoxipiridin-3-il)metil)amino)ciclohexil)amino)pirimidin-4-il)metileno)tiazolidina-2,4-diona se preparó mediante el uso del procedimiento general de aminación reductiva 1 y 2-metoxinicotinaldehído (9.3 mg, 30.5 mg teórico, 30.5 %). LC-MS m/z 441.5 (M+1).

15 Ejemplo 91

20

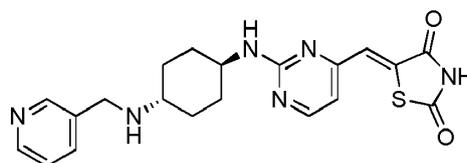


25

(Z)-5-((2-(((1r,4r)-4-((2-fluoropiridin-3-il)metil)amino)ciclohexil)amino)pirimidin-4-il)metileno)tiazolidina-2,4-diona se preparó mediante el uso del procedimiento general de aminación reductiva 1 y 2-fluoronicotinaldehído (13.1 mg, 29.7 mg teórico, 44 %). LC-MS m/z 429.5 (M+1).

30 Ejemplo 92

35

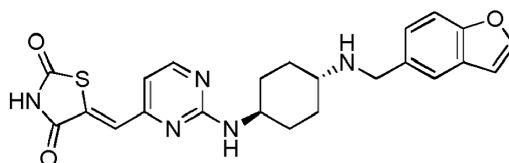


40

(Z)-5-((2-(((1r,4r)-4-((piridin-3-il)metil)amino)ciclohexil)amino)pirimidin-4-il)metileno)tiazolidina-2,4-diona se preparó mediante el uso del procedimiento general de aminación reductiva 1 y nicotinaldehído (3.7 mg, 38.6 mg teórico, 10 %). LC-MS m/z 411 (M+1).

45 Ejemplo 93

50

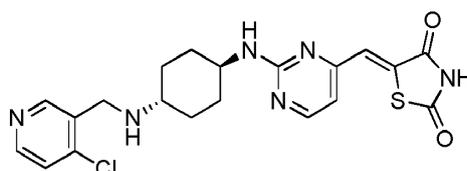


55

(Z)-5-((2-(((1r,4r)-4-((benzofuran-5-il)metil)amino)ciclohexil)amino)pirimidin-4-il)metileno)tiazolidina-2,4-diona se preparó mediante el uso del procedimiento general de aminación reductiva 1 y benzofuran-5-carbaldehído (4.6 mg, 42.2 mg teórico, 10 %). LC-MS m/z 450.5 (M+1).

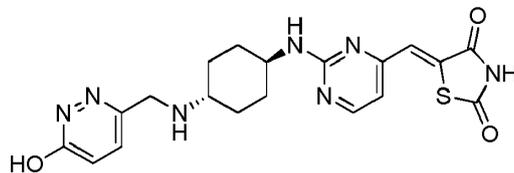
60 Ejemplo 94

60



(Z)-5-((2-(((1r,4r)-4-((4-cloropiridin-3-il)metil)amino)ciclohexil)amino)pirimidin-4-il)metileno)tiazolidina-2,4-diona se preparó mediante el uso del procedimiento general de aminación reductiva 1 y 4-cloronicotinaldehído (3 mg, 42 mg teórico, 7 %). LC-MS m/z 446 (M+1).

5 Ejemplo 95

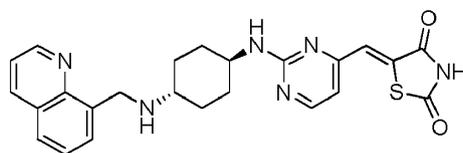


10

(Z)-5-((2-(((1r,4r)-4-((6-hidroxipiridazin-3-il)metil)amino)ciclohexil)amino)pirimidin-4-il)metileno)tiazolidina-2,4-diona se preparó mediante el uso del procedimiento general de aminación reductiva 1 y 6-hidroxipiridazina-3-carbaldehído (6.8 mg, 40.2 mg teórico, 17 %). LC-MS m/z 428 (M+1).

15

Ejemplo 96

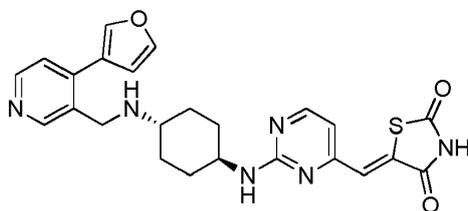


20

(Z)-5-((2-(((1r,4r)-4-((quinolin-8-il)metil)amino)ciclohexil)amino)pirimidin-4-il)metileno)tiazolidina-2,4-diona se preparó mediante el uso del procedimiento general de aminación reductiva 1 y quinolina-8-carbaldehído (2.1 mg, 43.3 mg teórico, 4.8 %). LC-MS m/z 461 (M+1).

25

Ejemplo 97



30

(Z)-5-((2-(((1r,4r)-4-((4-(furan-3-il)piridin-3-il)metil)amino)ciclohexil)amino)pirimidin-4-il)metileno)tiazolidina-2,4-diona se preparó mediante el uso del procedimiento general de aminación reductiva 1 y 4-(furan-3-il)nicotinaldehído (14.6 mg, 44.8 mg teórico, 32 %). LC-MS m/z 477 (M+1).

35

Ejemplo 98



40

(Z)-5-((2-(((1r,4r)-4-((pirimidin-5-il)metil)amino)ciclohexil)amino)pirimidin-4-il)metileno)tiazolidina-2,4-diona se preparó mediante el uso del procedimiento general de aminación reductiva 1 y pirimidina-5-carbaldehído (23.3 mg, 48.7 mg teórico, 60 %). LC-MS m/z 412 (M+1).

45

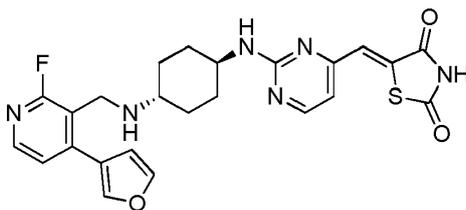
Ejemplo 99

50

55

60

5

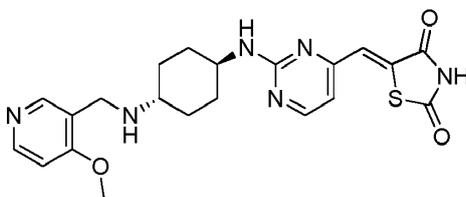


10

(Z)-5-((2-(((1r,4r)-4-(((2-fluoro-4-(furan-3-il)piridin-3-il)metil)amino)ciclohexil)amino)pirimidin-4-il)metileno)tiazolidina-2,4-diona se preparó mediante el uso del procedimiento general de aminación reductiva 1 y 2-fluoro-4-(furan-3-il)nicotinaldehído (17 mg, 46.5 mg teórico, 37 %). LC-MS m/z 495 (M+1).

15 Ejemplo 100

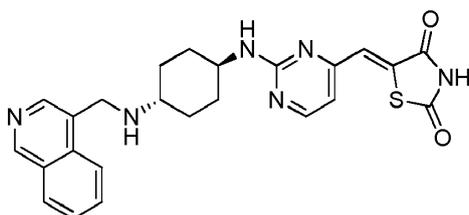
20



(Z)-5-((2-(((1r,4r)-4-(((4-metoxipiridin-3-il)metil)amino)ciclohexil)amino)pirimidin-4-il)metileno)tiazolidina-2,4-diona se preparó mediante el uso del procedimiento general de aminación reductiva 1 y 4-metoxinicotinaldehído (21 mg, 41.4 mg teórico, 51 %). LC-MS m/z 441 (M+1).

25 Ejemplo 101

30

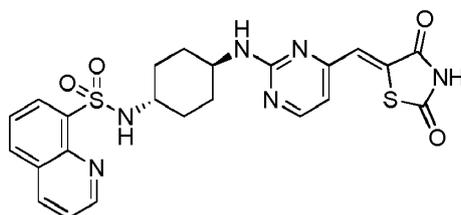


35

(Z)-5-((2-(((1r,4r)-4-(((isoquinolin-4-il)metil)amino)ciclohexil)amino)pirimidin-4-il)metileno)tiazolidina-2,4-diona se preparó mediante el uso del procedimiento general de aminación reductiva 1 e isoquinolina-4-carbaldehído (27.9 mg, 44.3 mg teórico, 64.5 %). LC-MS m/z 461 (M+1)

40 Ejemplo 102

45



50

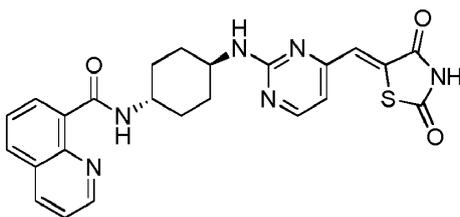
N-((1r,4r)-4-(((4-((Z)-2,4-dioxotiazolidin-5-ilideno)metil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)quinolina-8-sulfonamida se preparó mediante el uso del procedimiento general para la preparación de sulfonamidas/amidas y cloruro de quinolina-8-sulfonilo (6.6 mg, 80 mg teórico, 8.3 %). LC-MS m/z 511.5 (M+1).

55 Ejemplo 103

60

65

5

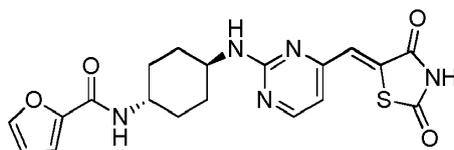


10

N-((1r,4r)-4-((4-((Z)-(2,4-dioxotiazolidin-5-ilideno)metil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)quinolina-8-carboxamida se preparó mediante el uso del procedimiento general para la preparación de sulfonamidas/amidas y cloruro de quinolina-8-carbonilo (6.8 mg, 44.6 mg teórico, 15.3 %). LC-MS m/z 475.5 (M+1).

15 Ejemplo 104

20

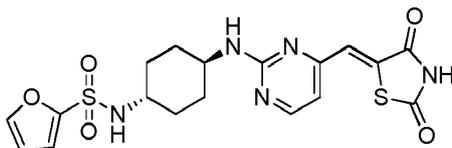


25

N-((1r,4r)-4-((4-((Z)-(2,4-dioxotiazolidin-5-ilideno)metil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)furan-2-carboxamida se preparó mediante el uso del procedimiento general para la preparación de sulfonamidas/amidas y cloruro de furan-2-carbonilo (8.9 mg, 38.8 mg teórico, 23 %). LC-MS m/z 414 (M+1).

Ejemplo 105

30



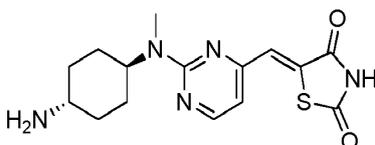
35

N-((1r,4r)-4-((4-((Z)-(2,4-dioxotiazolidin-5-ilideno)metil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)furan-2-sulfonamida se preparó mediante el uso del procedimiento general para la preparación de sulfonamidas/amidas y cloruro de furan-2-sulfonilo (7 mg, 70.7 mg teórico, 10 %). LC-MS m/z 450.5 (M+1).

40

Ejemplo 106

45

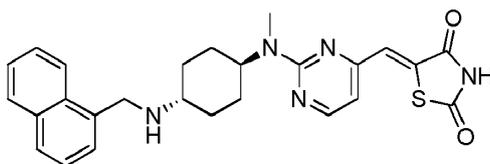


50

(Z)-5-((2-(((1r,4r)-4-aminociclohexil)(metil)amino)pirimidin-4-il)metileno)tiazolidina-2,4-diona se preparó mediante el uso del procedimiento general de desplazamiento y ter-butil ((1r,4r)-4-(metilamino)ciclohexil)carbamato seguido por el procedimiento general de desprotección (2.5 mg, 23.3 mg teórico, 10 %). LC-MS m/z 334 (M+1).

Ejemplo 107

55

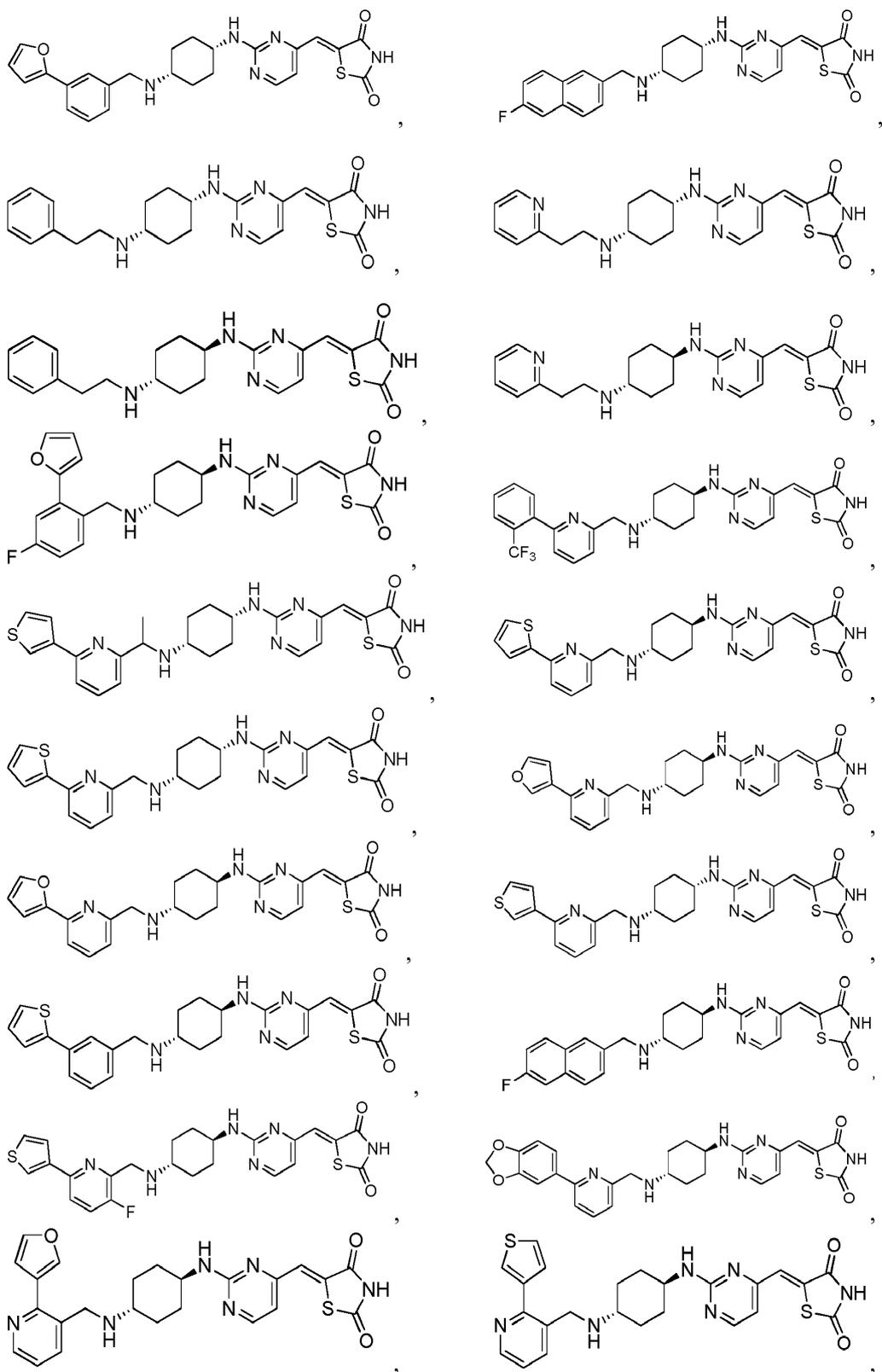


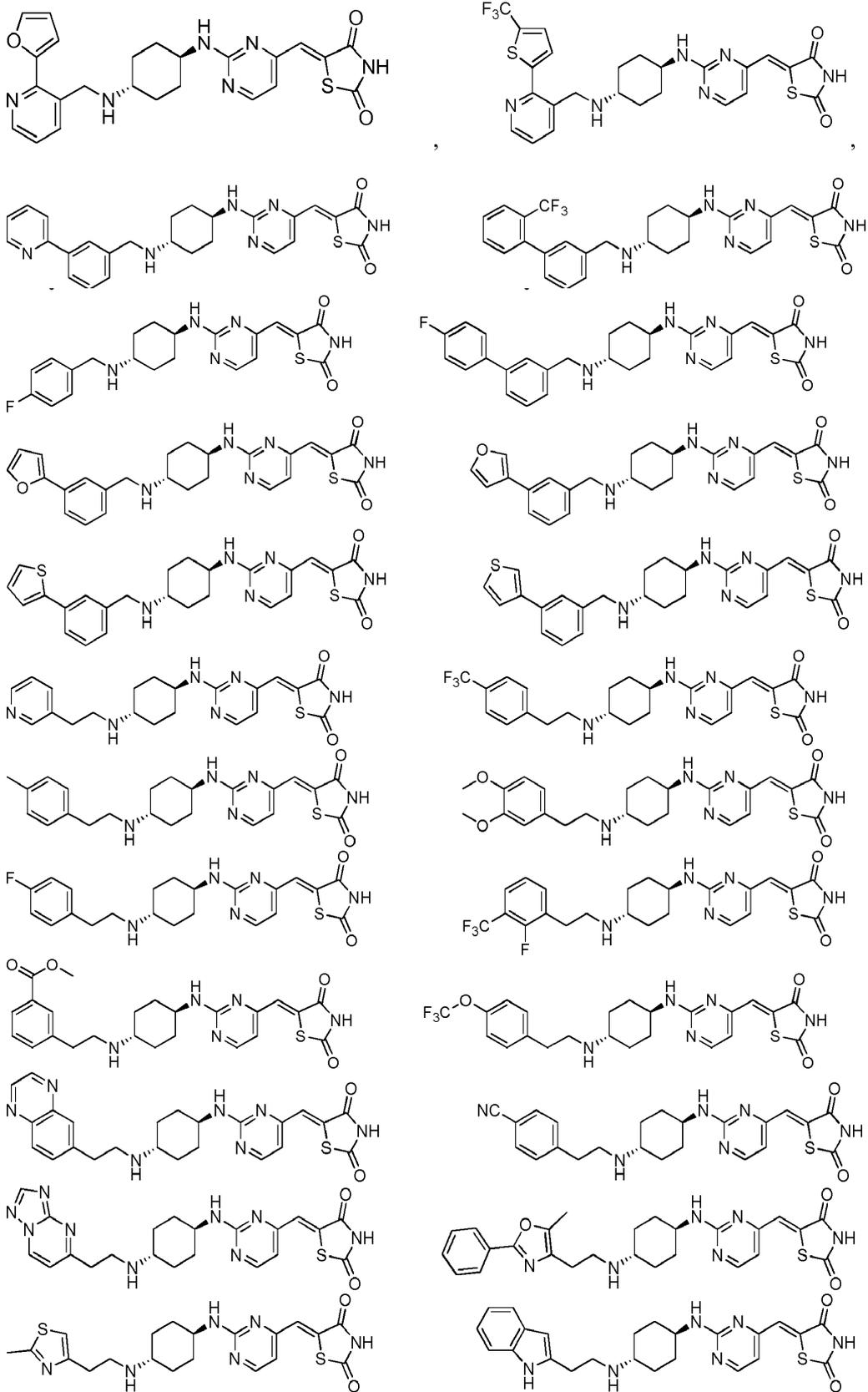
60

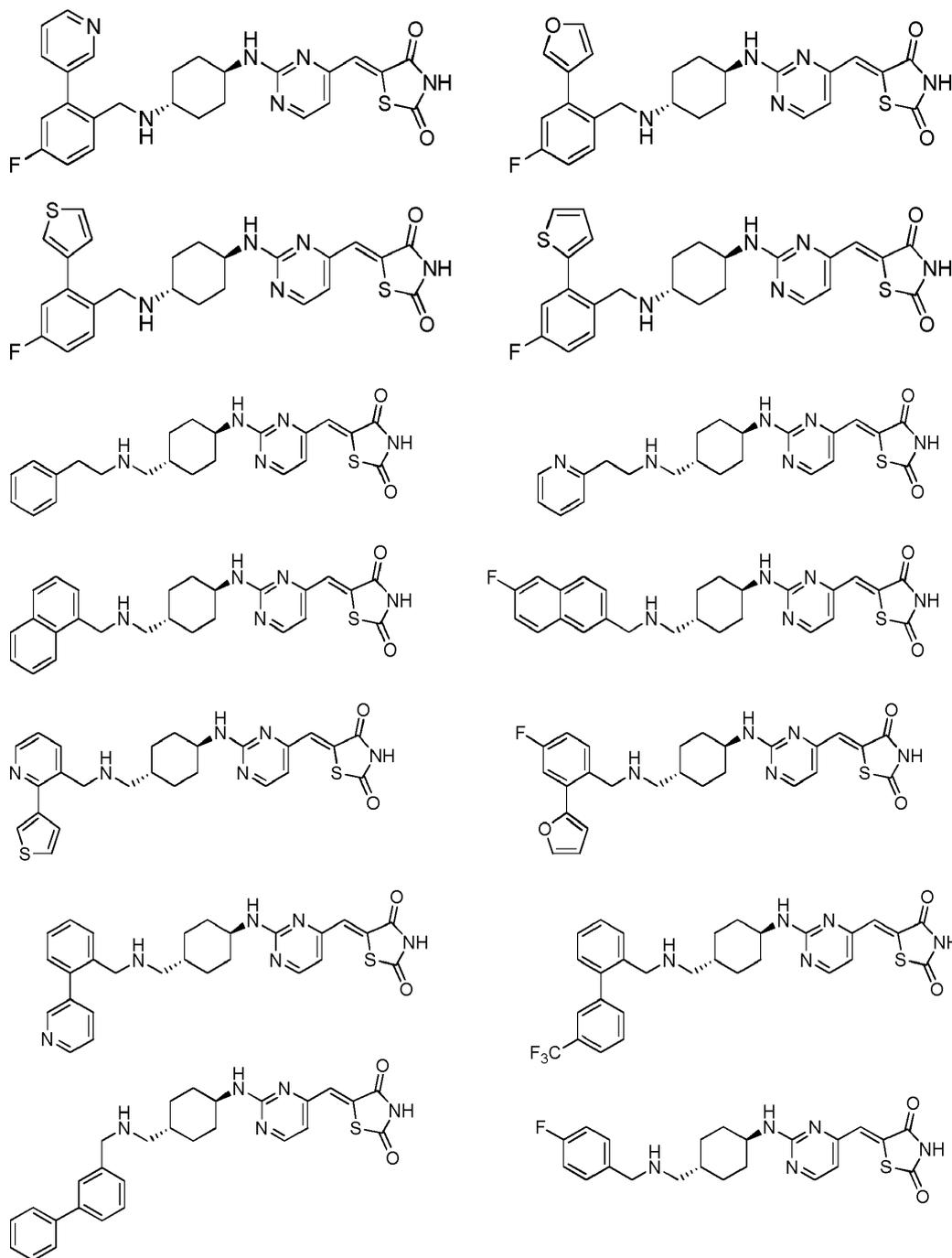
(Z)-5-((2-(metil((1r,4r)-4-((naftalen-1-ilmetil)amino)ciclohexil)amino)pirimidin-4-il)metileno)tiazolidina-2,4-diona se preparó mediante el uso del procedimiento general de aminación reductiva 1 y 1-naftaldehído (5.4 mg, 42.3 mg teórico, 13 %). LC-MS m/z 474.5 (M+1).

65

Análogos proféticos de aminación reductiva (algunas síntesis completadas)

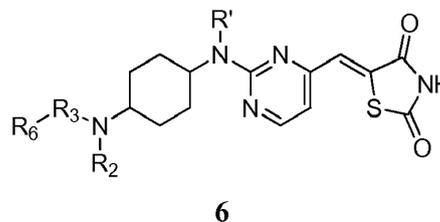
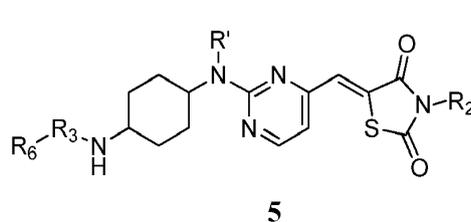
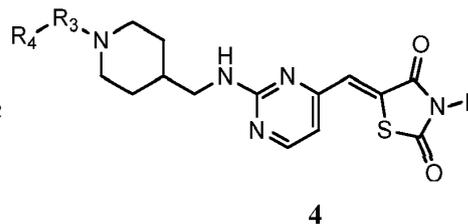
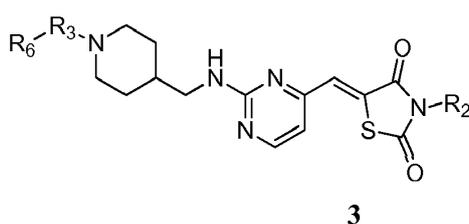
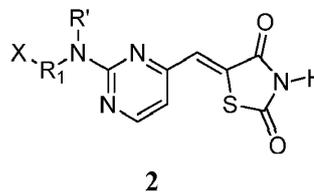
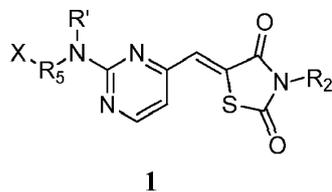






Reivindicaciones

1. Un compuesto de fórmula 1, fórmula 2, fórmula 3, fórmula 4, fórmula 5 o fórmula 6 o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



en donde independientemente para cada ocurrencia:

para la fórmula 1, X es -N(R₇)₂, -N(R₇)(R₂), o -N(H)-R₃-R₆;

para la fórmula 2, X es -N(R₇)₂, -N(R₇)(R₂), o -N(H)-R₃-R₄

R' es H, metilo, (C₂-C₄)alquilo, o bencilo;

R₁ se selecciona a partir del grupo que consiste en 1,4-ciclohexanodiilo y 1,4-fenileno;

R₂ es H, -CH₂OP(=O)(OH)₂, -CH₂O(P=O)(OR₈)₂, -(C=O)OCHR₈O(C=O)CH₃, o -(C=O)OCH₂O(P=O)(OH)₂;

R₃ es -C(=NR)- o -(C(R)₂)_n;

R₄ se selecciona del grupo que consiste en arilo y heteroarilo de 3 a 10 miembros con 1 a 4 heteroátomos, cualquiera de los cuales está mono o disustituido opcionalmente, y los sustituyentes, en caso de estar presentes, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en haluro, (C₁-C₆)alquilo, perfluoro(C₁-C₆)alquilo, arilo, heteroarilo de 3 a 10 miembros con 1 a 4 heteroátomos, y heterociclilo de 3 a 10 miembros con 1 a 4 heteroátomos; en donde el sustituyente opcional del arilo o el heteroarilo de 3 a 10 miembros con 1 a 4 heteroátomos puede a su vez sustituirse opcionalmente con perfluoro(C₁-C₆)alquilo o dioxolano.

R₅ se selecciona del grupo que consiste en 1,4-ciclohexanodiilo, 1,4-fenileno, 1,4-cicloheptanodiilo, 1,4-ciclooctanodiilo, 1,5-ciclooctanodiilo, 1,4-biciclo[2.2.1]heptanodiilo, 1,4-biciclo[2.2.2]octanodiilo, y 1,5-biciclo[3.3.1]nonanodiilo;

R₆ se selecciona del grupo que consiste en (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alquilarilo, arilo, (C₁-C₆)alquilheteroarilo en donde el motivo heteroarilo es un anillo de 3 a 10 miembros con 1 a 4 heteroátomos, y heteroarilo de 3 a 10 miembros con 1 a 4 heteroátomos, cualquiera de los cuales está mono o disustituido opcionalmente, y los sustituyentes, en caso de estar presentes, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alquilarilo, aril(C₁-C₆)alquilo, arilo, heteroarilo de 3 a 10 miembros con 1 a 4 heteroátomos, (C₁-C₆)alcoxi, hidroxilo, perfluoro(C₁-C₆)alquilo, trifluorometoxi, y haluro, en donde el sustituyente opcional del arilo o el heteroarilo de 3 a 10 miembros con 1 a 4 heteroátomos puede sustituirse opcionalmente con (C₁-C₆)alquilo, haluro, (C₁-C₆)alcoxi, perfluoro(C₁-C₆)alquilo, o dioxolanilo;

R₇ se selecciona del grupo que consiste en H, -C(=NR)R, -(C(R)₂)_nR, (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alquilarilo, arilo, (C₁-C₆)alquilheteroarilo en donde el motivo heteroarilo es un anillo de 3 a 10 miembros con 1 a 4 heteroátomos, y el heteroarilo de 3 a 10 miembros con 1 a 4 heteroátomos, cualquiera de los cuales está mono o disustituido opcionalmente, y los sustituyentes, en caso de estar presentes, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alquilarilo, aril(C₁-C₆)alquilo, arilo, heteroarilo de 3 a 10 miembros con 1 a 4 heteroátomos, (C₁-C₆)alcoxi, hidroxilo, perfluoro(C₁-C₆)alquilo, trifluorometoxi, y haluro, en donde el sustituyente opcional del arilo o el heteroarilo de 3 a 10 miembros con 1 a 4 heteroátomos puede sustituirse opcionalmente con (C₁-C₆)alquilo, haluro, (C₁-C₆)alcoxi, perfluoro(C₁-C₆)alquilo, o dioxolanilo, o

dos grupos de R₇ y el nitrógeno al que se unen en conjunto representan un heterociclilo que contiene nitrógeno, de 3 a 10 miembros, opcionalmente que contiene un heteroátomo adicional en el anillo, en donde dicho heteroátomo adicional se selecciona del grupo que consiste en -O-, -N(R)-, y -S-;

R₈ es H, (C₁-C₆)alquilo, bencilo, *t*-butilo, arilo, o heteroarilo de 3 a 10 miembros con 1 a 4 heteroátomos;

R es H o (C₁-C₄)alquilo;

n es 1, 2 o 3; y

en donde el motivo arilo es fenilo o naftilo.

- 5
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65
2. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde R' es un grupo seleccionado de A) a D)
 - A) H;
 - B) metilo;
 - C) (C₂-C₄)alquilo; o
 - D) bencilo.

 3. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula 1, fórmula 3 o fórmula 5 y R₂ es un grupo seleccionado de A) y B):
 - A) H; o
 - B) -CH₂OP(=O)(OH)₂.

 4. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R₅ o R₁ es un grupo seleccionado de A) y B):
 - A) 1,4-ciclohexanodiilo; o
 - B) 1,4-fenileno.

 5. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula 1 o fórmula 3, y R₆ se selecciona del grupo que consiste en (C₁-C₆)alquilo, arilo y heteroarilo de 3 a 10 miembros con 1 a 4 heteroátomos;

en donde opcionalmente R₆ se selecciona del grupo que consiste en fenilo, bifenilo, piridilo, pirimidilo, naftilo, quinolinilo, furanilo, y tienilo;

además en donde opcionalmente R₆ es un grupo seleccionado de A) a L):

 - A) fenilo; los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en (C₁-C₆)alquilo, arilo, heteroarilo de 3 a 10 miembros con 1 a 4 heteroátomos, (C₁-C₆)alcoxi, perfluoro(C₁-C₆)alquilo, haluro; y el sustituyente arilo o heteroarilo de 3 a 10 miembros con 1 a 4 heteroátomos se sustituye con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en (C₁-C₆)alquilo, haluro, (C₁-C₆)alcoxi, perfluoro(C₁-C₆)alquilo y dioxolanilo;
 - B) fenilo; los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en fenilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, fluoruro, cloruro, piridilo, imidazolilo, tiazolilo, furilo, y tienilo; y el sustituyente fenilo, piridilo, imidazolilo, tiazolilo, furilo o tienilo se sustituye con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en (C₁-C₆)alquilo, haluro, (C₁-C₆)alcoxi, perfluoro(C₁-C₆)alquilo y dioxolanilo;
 - C) piridilo; los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en (C₁-C₆)alquilo, arilo, heteroarilo de 3 a 10 miembros con 1 a 4 heteroátomos, (C₁-C₆)alcoxi, perfluoro(C₁-C₆)alquilo, haluro; y el sustituyente arilo o heteroarilo de 3 a 10 miembros con 1 a 4 heteroátomos se sustituye con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en (C₁-C₆)alquilo, haluro, (C₁-C₆)alcoxi, perfluoro(C₁-C₆)alquilo y dioxolanilo;
 - D) piridilo; los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en fenilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, fluoruro, cloruro, piridilo, imidazolilo, tiazolilo, furilo, y tienilo; y el sustituyente fenilo, piridilo, imidazolilo, tiazolilo, furilo o tienilo se sustituye con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en (C₁-C₆)alquilo, haluro, (C₁-C₆)alcoxi, perfluoro(C₁-C₆)alquilo y dioxolanilo;
 - E) pirimidilo; los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en (C₁-C₆)alquilo, arilo, heteroarilo de 3 a 10 miembros con 1 a 4 heteroátomos, (C₁-C₆)alcoxi, perfluoro(C₁-C₆)alquilo, haluro; y el sustituyente arilo o heteroarilo de 3 a 10 miembros con 1 a 4 heteroátomos se sustituye con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en (C₁-C₆)alquilo, haluro, (C₁-C₆)alcoxi, perfluoro(C₁-C₆)alquilo y dioxolanilo;
 - F) pirimidilo; los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en fenilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, fluoruro, cloruro, piridilo, imidazolilo, tiazolilo, furilo, y tienilo; y el sustituyente fenilo, piridilo, imidazolilo, tiazolilo, furilo o tienilo se sustituye con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en (C₁-C₆)alquilo, haluro, (C₁-C₆)alcoxi, perfluoro(C₁-C₆)alquilo y dioxolanilo;
 - G) naftilo; los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en (C₁-C₆)alquilo, arilo, heteroarilo de 3 a 10 miembros con 1 a 4 heteroátomos, (C₁-C₆)alcoxi, perfluoro(C₁-C₆)alquilo, haluro; y el sustituyente arilo o heteroarilo de 3 a 10 miembros con 1 a 4 heteroátomos se sustituye con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en (C₁-C₆)alquilo, haluro, (C₁-C₆)alcoxi, perfluoro(C₁-C₆)alquilo y dioxolanilo;

H) naftilo; los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en fenilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, fluoruro, cloruro, piridilo, imidazolilo, tiazolilo, furilo, y tienilo; y el sustituyente fenilo, piridilo, imidazolilo, tiazolilo, furilo o tienilo se sustituye con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en (C₁-C₆)alquilo, haluro, (C₁-C₆)alcoxi, perfluoro(C₁-C₆)alquilo y dioxolanilo;

I) naftilo; y el sustituyente es fluoruro;

J) quinolinilo; los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en (C₁-C₆)alquilo, arilo, heteroarilo de 3 a 10 miembros con 1 a 4 heteroátomos, (C₁-C₆)alcoxi, perfluoro(C₁-C₆)alquilo, haluro; y el sustituyente arilo o heteroarilo de 3 a 10 miembros con 1 a 4 heteroátomos se sustituye con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en (C₁-C₆)alquilo, haluro, (C₁-C₆)alcoxi, perfluoro(C₁-C₆)alquilo y dioxolanilo;

K) quinolinilo; los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en fenilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, fluoruro, cloruro, piridilo, imidazolilo, tiazolilo, furilo, y tienilo; y el sustituyente fenilo, piridilo, imidazolilo, tiazolilo, furilo o tienilo se sustituye con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en (C₁-C₆)alquilo, haluro, (C₁-C₆)alcoxi, perfluoro(C₁-C₆)alquilo y dioxolanilo; o

L) quinolinilo; y el sustituyente es metilo.

6. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 4, en donde R₄ se selecciona del grupo que consiste en fenilo, piridilo, naftilo, quinolinilo, furanilo, y tienilo;

en donde opcionalmente R₄ es un grupo seleccionado de A) a E):

A) fenilo, y los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en fluoruro, furilo, y tienilo;

B) piridilo, y los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en haluro, arilo, heteroarilo de 3 a 10 miembros con 1 a 4 heteroátomos, y heterociclilo de 3 a 10 miembros con 1 a 4 heteroátomos; en donde el arilo y el heteroarilo de 3 a 10 miembros con 1 a 4 heteroátomos se sustituyen opcionalmente con perfluoro(C₁-C₆)alquilo o dioxolano;

C) piridilo, y los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en fluoruro, furilo, tienilo, trifluorometilfenilo, trifluorometiltienilo, y 1,3 benzodioxozol;

D) naftilo, y el sustituyente es fluoruro; o

E) quinolinilo, y el sustituyente es metilo.

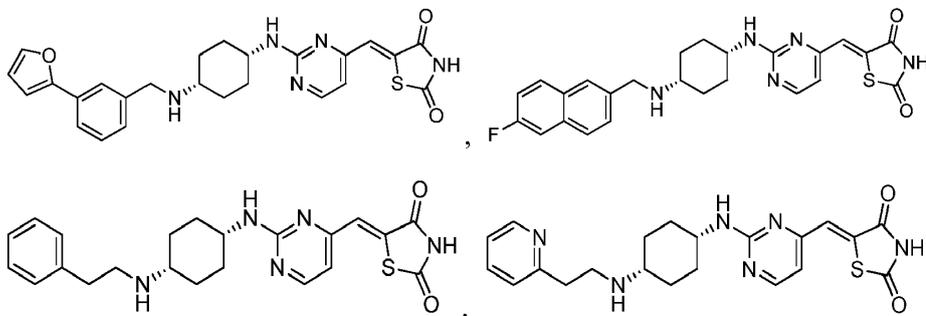
7. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula 1 o fórmula 3 y R₈ es H.

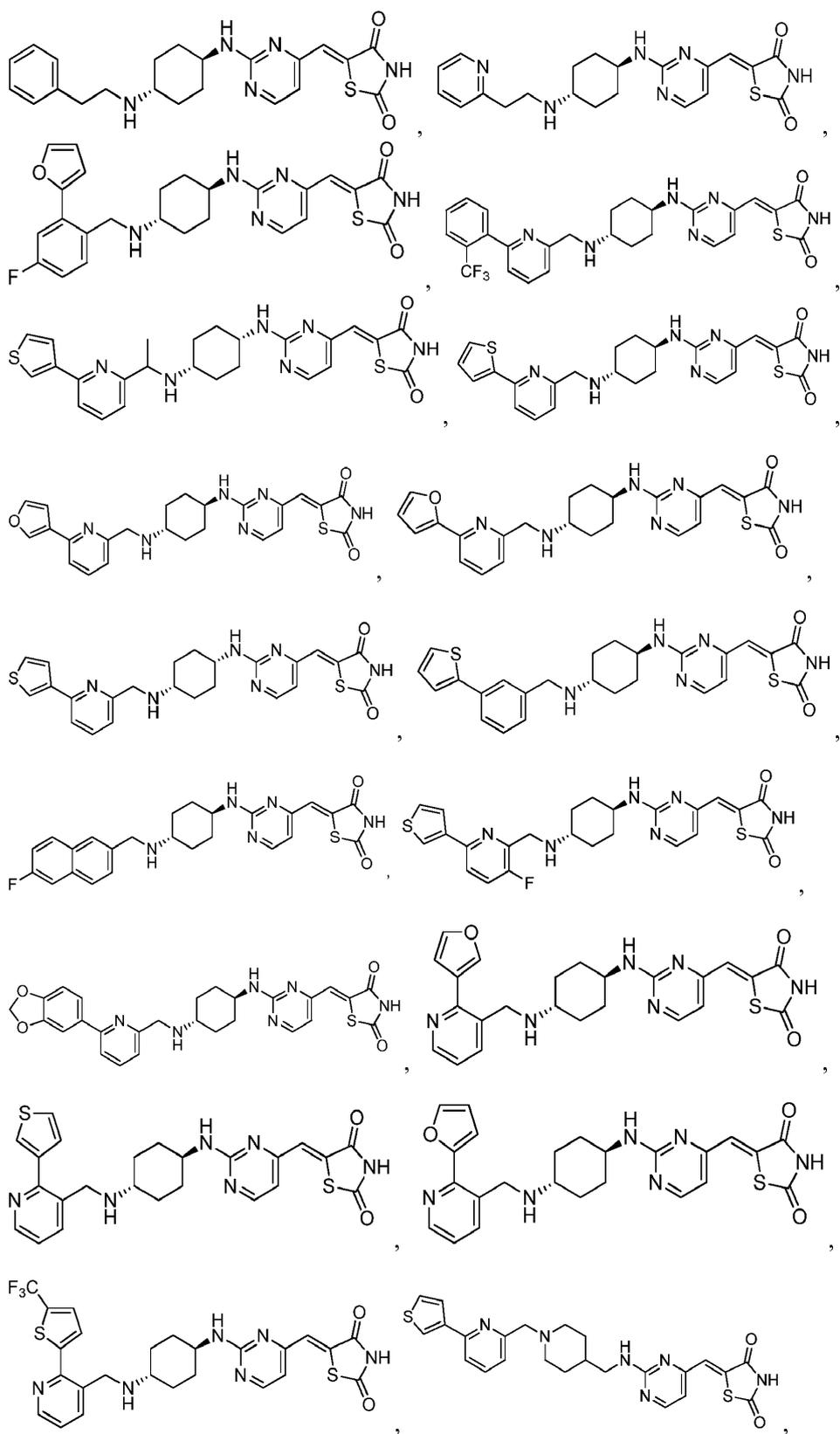
8. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 4 o 6, en donde el compuesto es un

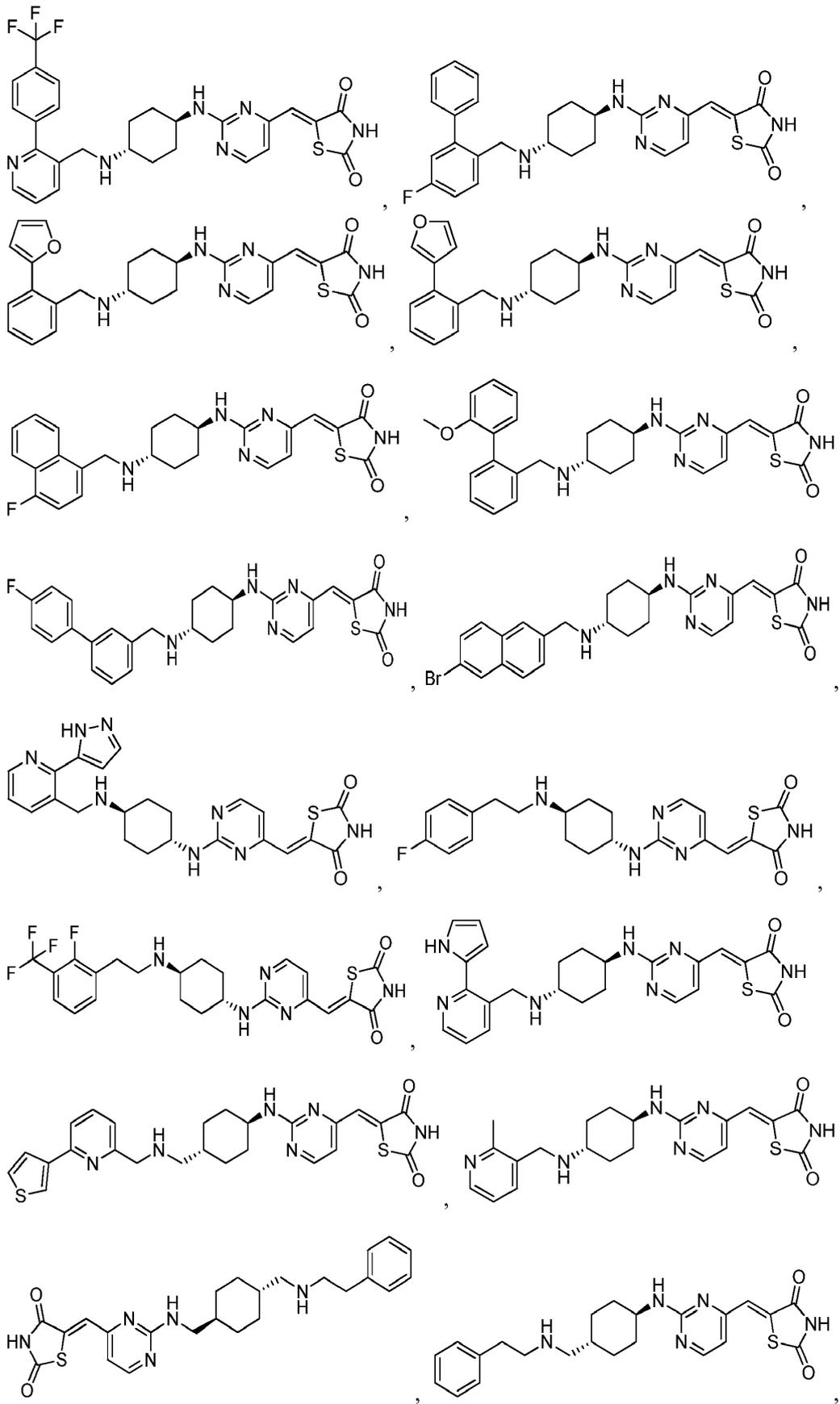
compuesto de fórmula 2 y X es -N(R₇)₂, y -N(R₇)₂ representa .

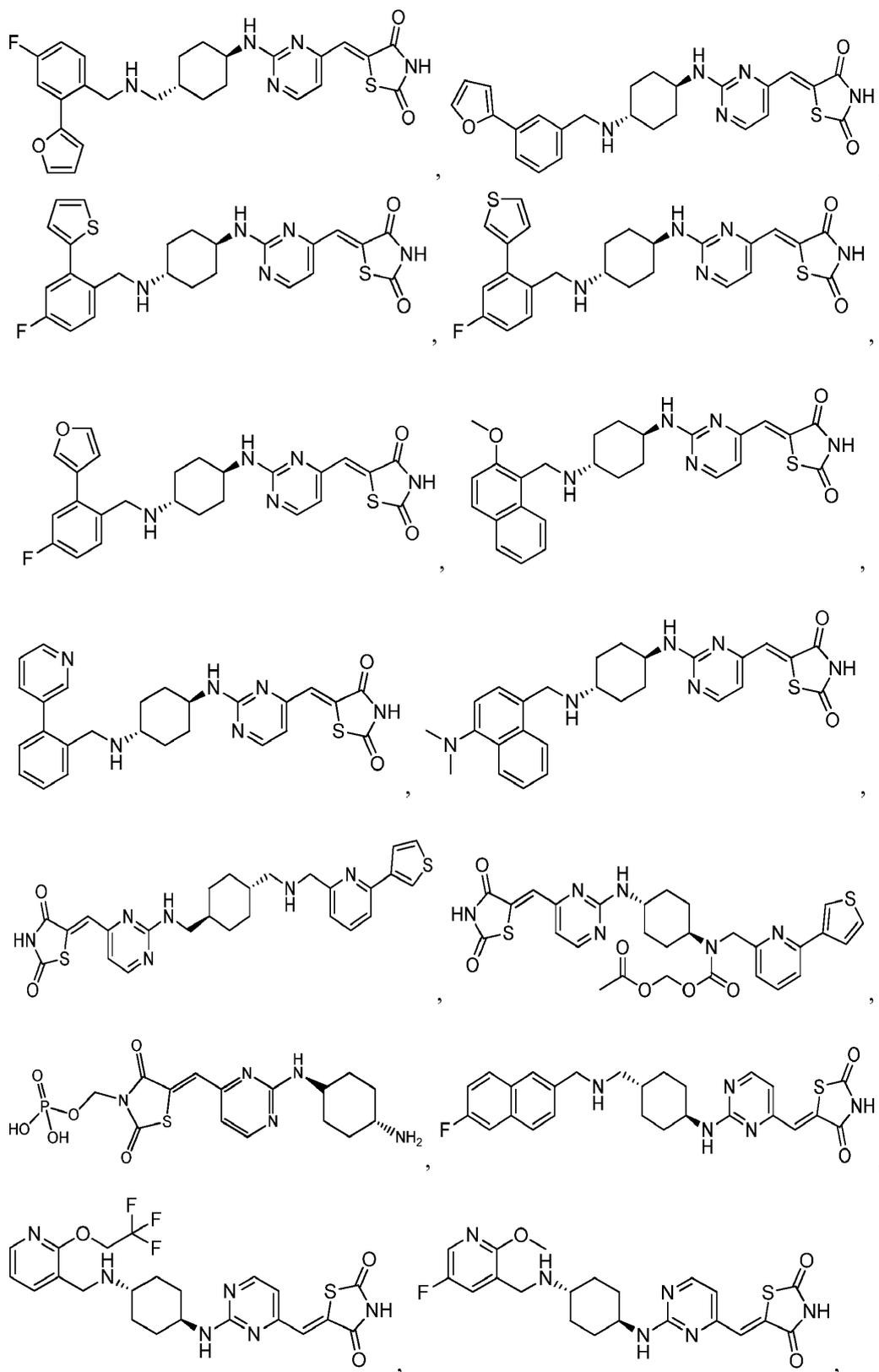
9. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 4, 6 u 8, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula 2 o fórmula 4 y R₃ se selecciona del grupo que consiste en -CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, y -C(=NH)-.

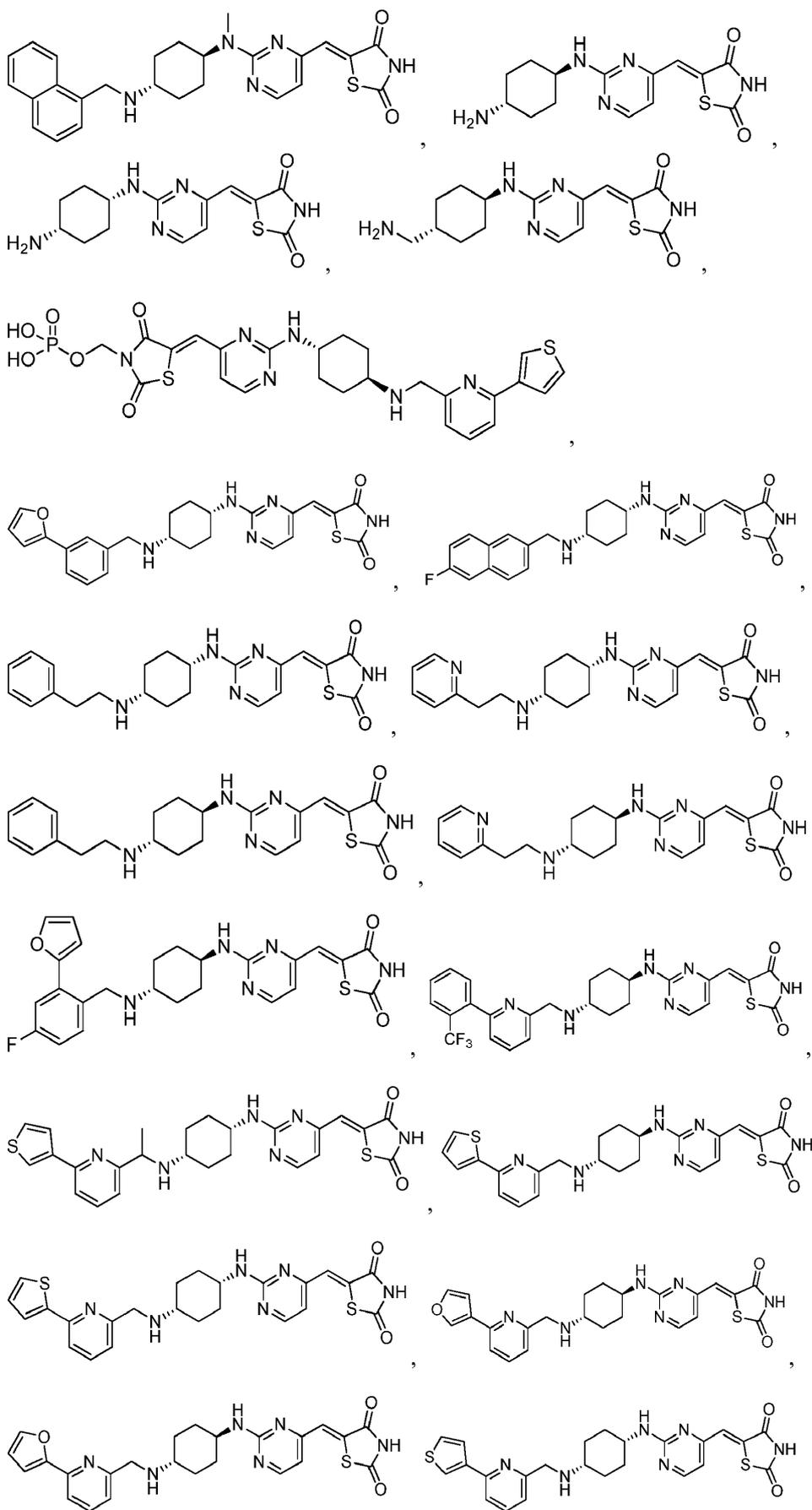
10. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o un isómero cis/trans de este, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

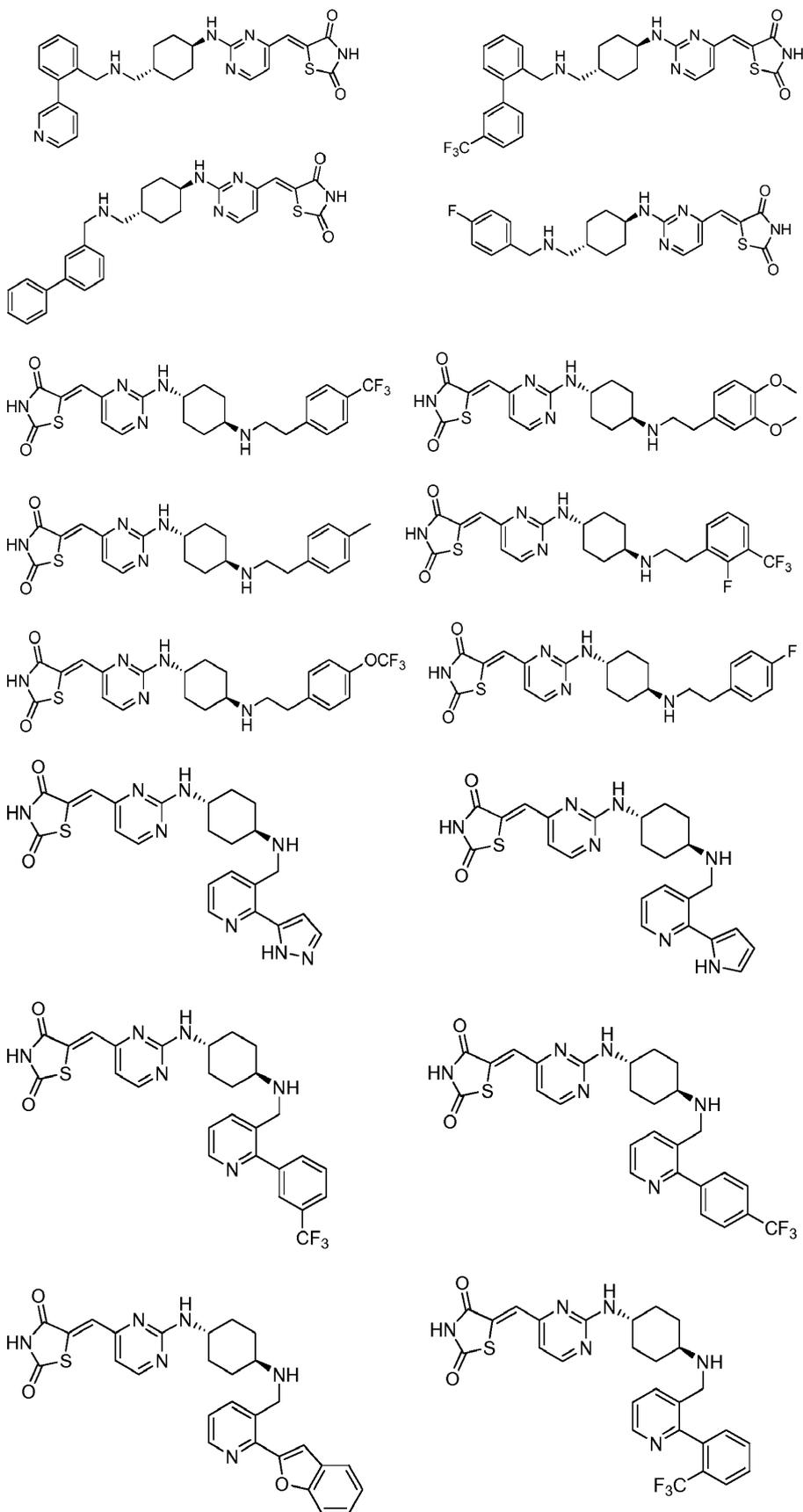


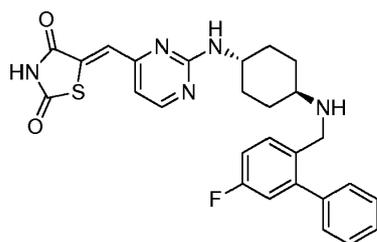
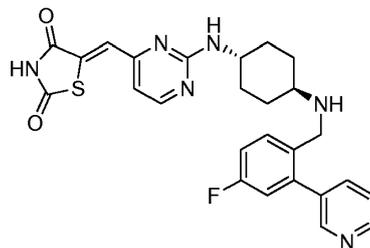
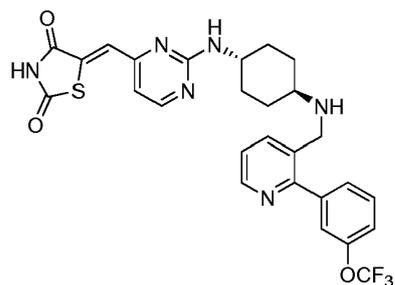




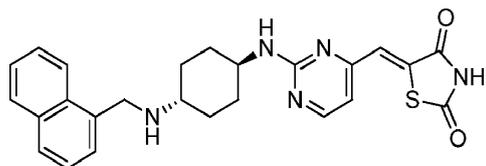








- 25 11. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, representado por:



- 35 12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a la 11 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 40 13. Un método para inhibir la actividad caseína quinasa 1 (CK1) o la actividad caseína quinasa 2 (CK2), el método comprende poner en contacto a CK1, CK1γ1, CK1γ2, CK1γ3 o CK2 con un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 12, con la condición de que el método no es un método de tratamiento del cuerpo humano o animal.
- 45 14. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 12 para uso médico.
- 50 15. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 12, para su uso en aumentar la tasa de apoptosis en células cancerosas en un mamífero o para su uso en el tratamiento de cáncer, en donde opcionalmente el cáncer es un cáncer seleccionado de A), B) o C):
 A) un cáncer del sistema hematopoyético, sistema inmunitario, sistema endocrino, sistema pulmonar, sistema gastrointestinal, sistema musculoesquelético, sistema reproductor, sistema nervioso central o sistema urinario;
 B) un cáncer que se ubica en los tejidos mieloides, tejidos linfoides, tejidos pancreáticos, tejidos tiroideos, tejidos pulmonares, tejidos del colon, tejidos rectales, tejidos del ano, tejidos hepáticos, piel, hueso, tejidos ováricos, tejidos uterinos, tejidos del cuello uterino, mama, próstata, tejidos testiculares, cerebro, tronco encefálico, tejidos meníngeos, riñón o vejiga de mamíferos.
 C) un cáncer que es cáncer de mama, cáncer de colon, mieloma múltiple, cáncer de próstata, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, leucemia, mieloma múltiple, carcinoma de células renales, melanoma maligno, cáncer pancreático, cáncer de pulmón, carcinoma colorrectal, cáncer de cerebro, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de vejiga, cáncer de tiroides, cáncer de ovarios, cáncer del cuello uterino o síndrome mielodisplásico.
- 60 16. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 12, para usar en el tratamiento de una enfermedad o afección seleccionadas de A) o B) o para usar en el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección seleccionadas de C), D) o E):
 A) enfermedad de Alzheimer;
- 65

- 5
- B) una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en inflamación, enfermedad inflamatoria, afecciones neurológicas y neurodegeneración; en donde opcionalmente la enfermedad o afección es una enfermedad inflamatoria seleccionada del grupo que consiste en osteoartritis y artritis reumatoide;
 - C) una enfermedad relacionada con los huesos o para facilitar la restauración ósea; en donde opcionalmente la enfermedad relacionada con los huesos es osteoporosis;
 - D) una afección seleccionada del grupo que consiste en hipoglicemia, síndrome metabólico y diabetes; o
 - E) desarrollo embrionario aberrante.