

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 523 266**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/52 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
C07D 473/34 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA MODIFICADA
TRAS OPOSICIÓN

T5

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.10.2005 E 10184485 (0)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea modificada tras oposición: **20.09.2017 EP 2272517**

(54) Título: **Derivados de piridina y pirimidina ortocondensados (por ejemplo, purinas) como inhibidores de proteínas quinásas**

(30) Prioridad:

25.10.2004 GB 0423655
25.10.2004 US 621821 P
24.05.2005 US 684119 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente modificada:
29.12.2017

(73) Titular/es:

ASTEX THERAPEUTICS LIMITED (33.3%)
436 Cambridge Science Park Milton Road
Cambridge CB4 0QA, GB;
THE INSTITUTE OF CANCER RESEARCH: ROYAL
CANCER HOSPITAL (33.3%) y
CANCER RESEARCH TECHNOLOGY LIMITED
(33.3%)

(72) Inventor/es:

BERDINI, VALERIO;
BOYLE, ROBERT GEORGE;
SAXTY, GORDON;
WALKER, DAVID WINTER;
WOODHEAD, STEVEN JOHN;
WYATT, PAUL GRAHAM;
CALDWELL, JOHN;
COLLINS, IAN;
DA FONSECA , TATIANA FARIA y
DONALD, ALASTAIR

(74) Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

DESCRIPCIÓN

Derivados de piridina y pirimidina ortocondensados (por ejemplo, purinas) como inhibidores de proteínas quinasas

5 Solicitudes relacionadas

La presente solicitud está relacionada con las solicitudes de patente provisionales de Estados Unidos US 60/621.821 (presentada el 25 de octubre de 2004) y US 60/684.119 (presentada el 24 de mayo de 2005).

10 Campo de la técnica

La presente invención se refiere a compuestos de, desazapurina que inhiben o modulan la actividad de la proteína quinasa B (PKB) y de la proteína quinasa A (PKA), y a los compuestos para su uso en el tratamiento o la profilaxis de estados patológicos o afecciones mediados por PKB y PKA. También se proporcionan combinaciones farmacéuticas que contienen los compuestos.

Antecedentes de la invención

Las proteínas quinasas constituyen una gran familia de enzimas relacionadas estructuralmente que son responsables del control de una amplia variedad de procesos de transducción de señales en el interior de la célula (Hardie, G. y Hanks, S. (1995), "The Protein Kinase Facts Book. I y II", Academic Press, San Diego, CA). Las quinasas se pueden clasificar por familias según los sustratos que fosforilan (por ejemplo, proteína tirosina, proteína serina/treonina, lípidos, etc.). Se han identificado motivos de secuencia que, en general, corresponden a cada una de estas familias de quinasas (por ejemplo, Hanks, S. K., Hunter, T., FASEB J., 9:576-596 (1995); Knighton, *et al.*, Science, 253:407-414 (1991); Hiles, *et al.*, Cell, 70:419-429 (1992); Kunz, *et al.*, Cell, 73:585-596 (1993); Garcia-Bustos, *et al.*, EMBO J., 13:2352-2361 (1994)).

Las proteínas quinasas se pueden caracterizar según sus mecanismos de regulación. Estos mecanismos incluyen, por ejemplo, la autofosforilación, la transfosforilación por otras quinasas, las interacciones entre proteínas, las interacciones entre proteína y lípido y las interacciones entre proteína y polinucleótido. Una determinada proteína quinasa puede estar regulada por más de un mecanismo.

Las quinasas regulan muchos procesos celulares diferentes incluyendo, sin limitación, proliferación, diferenciación, apoptosis, motilidad, transcripción, traducción y otros procesos de señales, mediante la adición de grupos fosfato a proteínas diana. Estas fosforilaciones actúan como comutadores de activación/inactivación que pueden modular o regular la función biológica de la proteína diana. La fosforilación de proteínas diana se produce como respuesta a una variedad de señales extracelulares (hormonas, neurotransmisores, factores de crecimiento y diferenciación, etc.), eventos del ciclo celular, tensiones ambientales o nutricionales, etc. La proteína quinasa apropiada actúa en las vías de señales para activar o inactivar (bien directa o indirectamente), por ejemplo, una enzima metabólica, una proteína reguladora, un receptor, una proteína citoesquelética, un canal o una bomba de iones o un factor de transcripción. La señalización incontrolada debida a un control defectuoso de la fosforilación de las proteínas se ha implicado en una serie de enfermedades, incluyendo, por ejemplo, inflamación, cáncer, alergia/asma, enfermedades y afecciones del sistema inmunitario, enfermedades y afecciones del sistema nervioso central y angiogénesis.

La apoptosis o muerte celular programada es un importante proceso fisiológico que elimina las células que ya no son necesarias para un organismo. El proceso es importante en el crecimiento y desarrollo embrionario temprano, pues permite la descomposición controlada no necrótica, y la eliminación y la recuperación de componentes celulares. La eliminación de células por apoptosis también es importante para el mantenimiento de la integridad cromosómica y genómica de poblaciones de células en desarrollo. Existen varios puntos de control en el ciclo de crecimiento celular en los que se controlan detenidamente los daños del ADN y la integridad genómica. La respuesta a la detección de anomalías en dichos puntos de control consiste en detener el crecimiento de dichas células e iniciar procesos de reparación. Si no se pueden reparar el daño o las anomalías, la célula dañada inicia la apoptosis para evitar la propagación de los defectos y errores. Las células cancerosas contienen sistemáticamente numerosas mutaciones, errores o reorganizaciones en su ADN cromosómico. Se cree de manera generalizada que esto se produce, en parte, porque la mayoría de los tumores tiene un defecto en uno o más de los procesos responsables del inicio del proceso apoptótico. Los mecanismos de control normales no pueden destruir las células cancerosas y los errores cromosómicos o de codificación de ADN siguen propagándose. Como consecuencia de ello, el restablecimiento de estas señales proapoptóticas o la supresión de señales de supervivencia no reguladas constituyen un medio interesante de tratamiento del cáncer.

Hace tiempo que se sabe que la vía de transducción de señales que contiene las enzimas fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K), PDK1 y PKB, entre otras, media el aumento de la resistencia a la apoptosis o las respuestas de supervivencia en muchas células. Hay una cantidad considerable de datos que indica que esta vía es una importante vía de supervivencia usada por muchos factores de crecimiento para suprimir la apoptosis. Las enzimas de la familia de PI3K se activan por una selección de factores de crecimiento y supervivencia, por ejemplo, EGF, PDGF y a través de la generación de fosfatidilinositoles, inicia la activación de las señalizaciones corriente abajo, incluyendo la

actividad de las quinasas PDK1 y la proteína quinasa B (PKB), también conocida como akt. Esto también se cumple en los tejidos huésped, por ejemplo, células endoteliales vasculares, así como neoplasias. La PKB es una proteína ser/thr quinasa que consiste en un dominio quinasa junto con un dominio PH *n*-terminal y un dominio regulador C-terminal. La propia enzima PKB_α (akt1) es fosforilada en Thr 308 por PDK1 y en Ser 473 por una quinasa denominada PDK2, mientras que la PKB_β (akt2) es fosforilada en Thr 309 y en Ser 474 y la PKB_γ (akt3) es fosforilada en Thr 305 y en Ser 472.

Se han sugerido al menos 10 quinasas que pueden funcionar como una Ser 473 quinasa, incluyendo la proteína activada por mitógeno (MAP), la proteína quinasa 2 activada por quinasa (MK2), la quinasa ligada a integrina (ILK), la p38 MAP quinasa, la proteína quinasa C_α (PKC_α), la PKC_β, la quinasa 6 relacionada con NIMA (NEK6), la diana de rapamicina en mamíferos (mTOR), la proteína quinasa dependiente de ADN bicitenario (DNK-PK) y el producto genético mutado por ataxia telangiectasia (ATM). Los datos disponibles sugieren que se pueden usar múltiples sistemas en células para regular la activación de la PKB. La activación completa de la PKB requiere una fosforilación en los dos sitios, mientras que para anclar la enzima a la cara citoplásmica de la membrana lipídica, proporcionando un acceso óptimo a los sustratos, se requiere la asociación entre PIP3 y el dominio PH.

A su vez, la PKB activada fosforila una selección de sustratos, contribuyendo a la respuesta de supervivencia general. Aunque no podemos estar seguros de comprender todos los factores responsables de la mediación de la respuesta de supervivencia dependiente de la PKB, se cree que algunas acciones importantes son la fosforilación y la inactivación del factor proapoptótico BAD y la caspasa 9, la fosforilación de factores de transcripción Forkhead, por ejemplo, FKHR, que conducen a su exclusión del núcleo, y la activación de la vía NfkB mediante fosforilación de quinasas corriente arriba en la cascada.

Además de las acciones antiapoptóticas y en pro de la supervivencia de la vía PKB, la enzima también desempeña una función importante en la potenciación de la proliferación celular. De nuevo, es probable que esta acción esté mediada por otras diversas acciones, creyéndose que algunas de las cuales son la fosforilación y la inactivación del inhibidor de quinasa dependiente de ciclina p21C_{ip}/WAF1 y la fosforilación y la inactivación de mTOR, una quinasa que controla varios aspectos del tamaño celular, del crecimiento y de la traducción de proteínas.

La fosfatasa PTEN, que desfosforila e inactiva los polifosfatidilinositoles, es una proteína de supresión tumoral clave que normalmente actúa regulando la vía de supervivencia PI3K/PKB. La importancia de la vía PI3K/PKB en la tumorigénesis se puede evaluar a partir de la observación de que la PTEN es una de las dianas de mutación más comunes en los tumores humanos, habiéndose encontrado mutaciones en esta fosfatasa en ~50 % o más de los melanomas (Guldberg *et al* 1997, *Cancer Research* 57, 3660-3663) y los cánceres de próstata avanzados (Cairns *et al* 1997 *Cancer Research* 57, 4997). Estas y otras observaciones sugieren que una amplia selección de tipos tumorales depende del aumento de la actividad de PKB para el crecimiento y la supervivencia, y que podría responder terapéuticamente a inhibidores apropiados de la PKB.

Existen 3 isoformas de PKB estrechamente relacionadas, que se denominan α, β y γ, de las que los estudios genéticos sugieren que tienen funciones diferentes pero parcialmente coincidentes. Las pruebas sugieren que cada una de ellas puede desempeñar por separado un papel en el cáncer. Por ejemplo, se ha encontrado que la PKB β se sobreexpresa o activa en el 10–40 % de los cánceres de ovario y de páncreas (Bellacosa *et al* 1995, *Int. J. Cancer* 64, 280 - 285; Cheng *et al* 1996, *PNAS* 93, 3636-3641; Yuan *et al*, 2000, "Oncogene" 19, 2324 - 2330), la PKB α se amplifica en el cáncer gástrico, de próstata y de mama humano (Staal 1987, *PNAS* 84, 5034-5037; Sun *et al.*, 2001, *Am. J. Pathol.* 159, 431-437), y se ha observado un aumento de la actividad de PKB γ en líneas celulares de mama y próstata independientes de esteroides (Nakatani *et al.*, 1999, *J. Biol. Chem.* 274, 21528-21532).

La vía de PKB también tiene una función en el crecimiento y la supervivencia de los tejidos normales, y se puede regular durante la fisiología normal para controlar la función celular y tisular. Así pues, los trastornos asociados a una proliferación y supervivencia no deseada de las células y los tejidos normales también se pueden beneficiar terapéuticamente de un tratamiento con un inhibidor de la PKB. Los ejemplos de dichos trastornos son trastornos de inmunocitos asociados con una expansión y una supervivencia prolongadas de una población de células que conducen a una respuesta inmune prolongada y regulada positivamente. Por ejemplo, una respuesta de los linfocitos T y B a antígenos o factores de crecimiento afines, tales como el interferón γ, activa la vía PI3K/PKB y es responsable de mantener la supervivencia de los clones de linfocitos específicos del antígeno durante la respuesta inmune. En condiciones en las que los linfocitos y otros inmunocitos responden a autoantígenos o a antígenos foráneos inapropiados, o en las que otras anomalías conducen a una activación prolongada, la vía de PKB contribuye en una importante señal de supervivencia que previene los mecanismos normales mediante los que se pone fin a la respuesta inmune a través de la apoptosis de la población de células activadas. Existe una cantidad considerable de pruebas que demuestran la expansión de poblaciones de linfocitos que responden a los autoantígenos en las afecciones autoinmunes tales como la esclerosis múltiple y la artritis. La expansión de poblaciones de linfocitos que responden de forma inadecuada a antígenos foráneos es una característica de otro grupo de afecciones tales como las respuestas alérgicas y el asma. En resumen, la inhibición de la PKB podría proporcionar un tratamiento beneficioso de los trastornos inmunitarios.

Otros ejemplos de expansión, crecimiento, proliferación, hiperplasia y supervivencia inapropiados de células normales en los que la PKB puede desempeñar un papel incluyen, pero sin limitación, la aterosclerosis, la miopatía cardiaca y la glomerulonefritis.

5 Además del papel desempeñado en el crecimiento y la supervivencia celular, la vía de PKB actúa en el control del metabolismo de la glucosa por insulina. Las pruebas disponibles procedentes de ratones con deficiencia de las isoformas α y β de la PKB sugieren que esta acción está mediada principalmente por la isoforma β . Por consiguiente, los moduladores de la actividad de PKB también pueden resultar útiles en enfermedades en las haya una disfunción del metabolismo de la glucosa y del almacenamiento de la energía, tales como la diabetes, las enfermedades metabólicas y la obesidad.
10

La proteína quinasa dependiente de AMP cíclico (PKA) es una proteína serina/treonina quinasa que fosforila una amplia selección de sustratos y que participa en la regulación de muchos procesos celulares, incluyendo el crecimiento celular, la diferenciación celular, la conductividad del canal de iones, la transcripción de genes y la liberación sináptica de los neurotransmisores. En su forma inactiva, la holoenzima PKA es un tetramero que comprende dos subunidades reguladoras y dos subunidades catalíticas.
15

La PKA actúa como un enlace entre transducciones de señales mediadas por la proteína G y los procesos celulares regulados por las mismas. La unión de un ligando hormonal, tal como el glucagón, a un receptor transmembrana activa una proteína G acoplada al receptor (proteína hidrolizante y de unión a GTP). Tras la activación, la subunidad α de la proteína G se disocia, y se une a, y activa, la adenilato-ciclasa, que, a su vez, convierte el ATP en AMP cíclico (AMPc). El AMPc así producido se une después a las subunidades reguladoras de la PKA, conduciendo a la disociación de las subunidades catalíticas asociadas. Las subunidades catalíticas de la PKA, que se inactivan al asociarse a las subunidades reguladoras, se activan tras disociarse y participan en la fosforilación de otras proteínas reguladoras.
20
25

Por ejemplo, la subunidad catalítica de la PKA fosforila la quinasa fosforilasa-quinasa que participa en la fosforilación de la fosforilasa, la enzima responsable de la descomposición del glucógeno para liberar glucosa. La PKA también participa en la regulación de los niveles de glucosa mediante la fosforilación y desactivación de la glucógeno-sintasa.
30
35 Así pues, los moduladores de la actividad de la PKA (moduladores que pueden aumentar o reducir la actividad de PKA) pueden ser útiles en el tratamiento o la gestión de enfermedades en las haya una disfunción del metabolismo de la glucosa y del almacenamiento de la energía, tales como la diabetes, las enfermedades metabólicas y la obesidad.

35 También se ha establecido que la PKA es un fuerte inhibidor de la activación de los linfocitos T. Anndahl *et al.* han investigado el posible papel de la PKA de tipo I en la disfunción de los linfocitos T inducida por el VIH basándose en que los linfocitos T de pacientes infectados por VIH presentan niveles elevados de AMPc y son más sensibles a la inhibición por análogos de AMPc que los linfocitos T normales. A partir de sus estudios, llegaron a la conclusión de que el aumento de la activación de PKA de tipo I puede contribuir a una disfunción progresiva de los linfocitos T en caso de infección por VIH y que, por lo tanto, la PKA de tipo I puede ser una posible diana para la terapia de inmunomodulación (Aandahl, E. M., Aukrust, P., Skálhegg, B. S., Müller, F., Frøland, S. S., Hansson, V., Taskén, K. "Protein kinase A type I antagonist restores immune responses of T cells from HIV-infected patients". *FASEB J.* 12, 855-862 (1998).
40
45

También se ha reconocido que las mutaciones en la subunidad reguladora de la PKA pueden conducir a la hiperactivación en el tejido endocrino.

Debido a la diversidad y a la importancia de la PKA como mensajera en la regulación celular, las respuestas anormales de la AMPc pueden conducir a una variedad de enfermedades humanas derivadas de ello, tal como el crecimiento y la proliferación celular irregulares (Stratakis, C. A.; Cho-Chung, Y. S.; "Protein Kinase A and human diseases". *Trends Endocrinol. Metab.* 2002, 13, 50-52). Se ha observado una sobreexpresión de PKA en una variedad de células cancerosas humanas, incluyendo las de pacientes con cáncer de ovario, mama y colon. Por lo tanto, la inhibición de PKA sería una metodología para el tratamiento del cáncer (Li, Q.; Zhu, G-D.; *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2002, 2, 939-971).
50
55

Para un análisis del papel de la PKA en enfermedades humanas, véase, por ejemplo, "Protein Kinase A and Human Disease", editado por Constantine A. Stratakis, *Annals of the New York Academy of Sciences*, Volumen 968, 2002, ISBN 1-57331-412-9.

60 Técnica anterior

Se han desvelado varias clases de compuestos que muestran una actividad inhibidora de la PKA y la PKB.

65 Por ejemplo, el documento WO 01/91754 (Yissum) desvela una clase de isoquinolinil-sulfonamido-diaminas que tienen actividad inhibidora de la PKB.

El documento WO 93/13072 (Italfarmaco) desvela una clase de bis-sulfonamido-diaminas como inhibidores de las proteínas quinasa.

5 El documento WO 99/65909 (Pfizer) desvela una clase de compuestos de pirrol[2,3-*d*]pirimidina que tienen actividad de proteína tirosina quinasa y que son potencialmente útiles como agentes inmunosupresores.

10 El documento WO 2004/074287 (Astra Zeneca) desvela piperazinil-piridilamidas para su uso en el tratamiento de enfermedades autoinmunes tales como la artritis. El grupo piperazina de los compuestos puede estar unido a un grupo purina.

15 10 El documento WO 02/18348 (F. Hoffmann, La Roche) desvela una clase de derivados de amino-quinazolina como antagonistas adrenérgicos α -1. Un método para preparar los compuestos de amino-quinazolina implica el uso de una amina cíclica gem-disustituida, tal como una piperidina, donde uno de los sustituyentes gem es un grupo aminometilo.

15 15 El documento WO 03/088908 (Bristol Myers Squibb) desvela piperidinas *N*-heteroaril-4,4-disustituidas como inhibidores de los canales de potasio.

20 20 El documento WO 01/074050 (Schering) desvela piperidinas sustituidas como agonistas del receptor de nociceptina ORL-1 para el tratamiento de la tos.

El documento US 2003/0139427 (OSI) desvela purinas y análogos de purina sustituidos con pirrolidina y piperidina que tienen actividad de unión al receptor de adenosina.

25 25 El documento WO 2004/043380 (Harvard College *et al.*) desvela agentes formadores de imágenes marcados con tecnecio y renio que contienen ligandos quelantes de iones metálicos de piperidina disustituida.

30 30 El documento WO 97/08665 (Merk) desvela derivados de piperidina gem-disustituidos que tienen actividad inhibidora de la farnesil-transferasa.

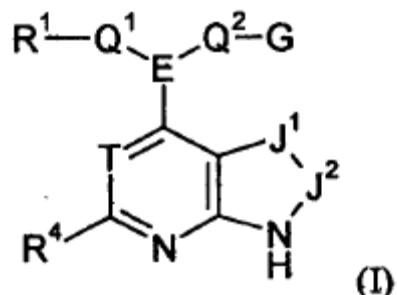
35 35 El documento EP 1568699 (Eisai) desvela compuestos de anillos condensados de 1,3-dihidroimidazol que tienen actividad inhibidora de la DPPIV. Según lo descrito, los compuestos tienen una selección de posibles usos, incluyendo el tratamiento del cáncer.

40 40 Los documentos US 2003/0073708 y US 2003/045536 (ambos a nombre de Castelhano *et al.*), WO 02/057267 (OSI Pharmaceuticals) y WO 99/62518 (Cadus Pharmaceutical Corporation) desvelan en cada caso una clase de 4-aminodesazapurinas en las que el grupo 4-amino puede formar parte de una amina cíclica tal como azetidina, pirrolidina y piperidina. Según lo descrito, los compuestos tienen actividad antagonista del receptor de adenosina. El documento US 6162804 (Merck) desvela una clase de compuestos de bencimidazol y aza-bencimidazol que tienen actividad inhibidora de la tirosina quinasa.

Sumario de la invención

45 45 La invención proporciona compuestos que tienen actividad inhibidora o moduladora de la proteína quinasa B (PKB) y/o la proteína quinasa A (PKA) que se prevé que serán útiles para la prevención o el tratamiento de enfermedades o afecciones mediadas por la PKB y/o la PKA.

50 50 Por consiguiente, en un aspecto, la invención proporciona un compuesto para su uso como inhibidor de la proteína quinasa B y para sus uso en el tratamiento de un trastorno proliferativo, siendo el compuesto un compuesto de fórmula (I):



o sales, solvatos, tautómeros o *N*-óxidos del mismo, donde

T es N;

J^1-J^2 representa un grupo seleccionado de HC=CH;

E es grupo piperidina donde el átomo de nitrógeno del anillo de piperidina está unido al grupo bicíclico, y donde el grupo no está sustituido o está sustituido por hasta 4 grupos sustituyentes R^{10} ;

- 5 tanto Q1 como Q2 representan un enlace; o uno de Q1 y Q2 representa una enlace, y el otro representa un grupo de enlazador de hidrocarburo saturado que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, en donde uno de los átomos de carbono en el grupo enlazador está opcionalmente reemplazado por un átomo de oxígeno o nitrógeno;
 G es NR^2R^3 ;
- 10 R^1 es hidrógeno, o un grupo arilo o heteroarilo, con la condición de que cuando R^1 sea hidrógeno y G sea NR^2R^3 , entonces Q^2 es un enlace, donde R^1 es un grupo arilo o heteroarilo, y R^1 no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes R^{10} ;
 R^2 y R^3 se seleccionan, de manera independiente, entre hidrógeno, hidrocarbilo (C_{1-4}) y acilo (C_{1-4}), y
 R⁴ es hidrógeno;
- 15 R^{10} está seleccionado entre halógeno, hidroxi, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, amino, mono- o dihidrocarbilamino (C_{1-4}), grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros por anillo; un grupo R^a-R^b , donde R^a es un enlace, O, CO, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$, $X^1C(X^2)X^1$, S, SO, SO₂, NR^c, SO₂NR^c o NR^cSO₂; y
 R^b está seleccionado entre hidrógeno, grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros de anillo, y un grupo hidrocarbilo (C_{1-8}) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxi, oxo, halógeno, ciano, nitro, carboxi, amino, mono- o di- hidrocarbilamino (C_{1-4}), grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros por anillo, y donde uno o más átomos de carbono del grupo hidrocarbilo (C_{1-8}) se reemplazan opcionalmente por O, S, SO, SO₂, NR^c, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$ o $X^1C(X^2)X^1$; siempre que cuando el grupo sustituyente R^{10} comprenda o incluya un grupo carbocíclico o heterocíclico, dicho grupo carbocíclico o heterocíclico puede no estar sustituido o estar sustituido a su vez con uno o más grupos sustituyentes R^{10} adicionales, donde (i) dichos grupos sustituyentes R^{10} adicionales incluyen grupos carbocíclicos o heterocíclicos que no están sustituidos a su vez; o (ii) dichos grupos sustituyentes R^{10} adicionales no incluyen grupos carbocíclicos o heterocíclicos, sino que están seleccionados de otro modo entre los grupos enumerados anteriormente en la definición de R^{10} ; y
- 20 R^c está seleccionado entre hidrógeno e hidrocarbilo (C_{1-4}); y
 X¹ es O, S o NR^c, y X² es =O, =S o =NR^c.
- 25
- 30

La invención también proporciona los compuestos para el uso de la invención, donde los compuestos son para usarlos en el tratamiento o la prevención:

- 35 (i) trastornos proliferativos tales como cánceres; o
 (iii) tumores con delecciones o mutaciones de inactivación en la PTEN, o pérdida de expresión de la PTEN o reorganizaciones en el gen TCL-1 (linfocito T); o
 (iii) tumores que tienen otras anomalías que conducen a una señal de vía de PKB regulada positivamente, donde las anomalías están seleccionadas entre la sobreexpresión de una o más subunidades PI3K, la sobreexpresión de una o más isoformas de PKB, o mutaciones en PI3K, PDK1 o PKB que conducen a un aumento de la actividad basal de la enzima en cuestión, o la regulación positiva o sobreexpresión o activación por mutación de un receptor de un factor de crecimiento; o
 (iv) un carcinoma, por ejemplo, carcinoma de vejiga, mama, colon (por ejemplo, carcinomas colorrectales tales como adenocarcinoma de colon y adenoma de colon), renales, epidérmicos, hepáticos, pulmonares, por ejemplo, adenocarcinoma, cáncer de pulmón de células pequeñas y carcinomas de pulmón de células no pequeñas, de esófago, de vesícula biliar, ovario, páncreas, por ejemplo, carcinoma pancreático exocrino, de estómago, cuello uterino, endometrio, tiroides, próstata, o piel, por ejemplo, carcinoma de células escamosas; tumores hematopoyéticos de génesis linfoide, por ejemplo, leucemia, leucemia linfocítica aguda, linfoma de linfocitos B, linfomas de linfocitos T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de células pilosas o linfoma de Burkett; un tumor hematopoyético de génesis mieloide, por ejemplo, leucemia mielógena aguda y crónica, síndrome mielodisplásico o leucemia promielocítica; cáncer folicular de tiroides; un tumor de origen mesenquimático, por ejemplo, fibrosarcoma o rhabdомiosarcoma; un tumor del sistema nervioso central o periférico, por ejemplo, astrocitoma, neuroblastoma, glioma o schwannoma; melanoma; seminoma; teratocarcinoma; osteosarcoma; xenmoderoma pigmentosum; queratoacantoma; cáncer folicular de tiroides; o sarcoma de Kaposi; o
 (v) cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de colon, cáncer de próstata, cáncer esofágico, cáncer escamoso y carcinomas de pulmón de células no pequeñas; o
 (vi) cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de endometrio y glioma; o
 (vii) enfermedades producidas como consecuencia de la resistencia y insensibilidad a la insulina, y la interrupción del almacenamiento de glucosa, energía y grasas, tales como las enfermedades metabólicas y la obesidad; o
 (viii) trastornos inmunitarios para los que pueden resultar beneficiosos los inhibidores de la PKA y la PKB, incluyendo las afecciones autoinmunes y las enfermedades inflamatorias crónicas, por ejemplo, lupus eritematoso sistémico, glomerulonefritis de mediación autoinmune, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad intestinal inflamatoria y diabetes mellitus autoinmune, reacciones de hipersensibilidad eccematosa, asma, EPOC, rinitis y enfermedad del tracto respiratorio superior; o
 (ix) infecciones víricas, por ejemplo, virus del herpes, virus de la viruela, virus de Epstein-Barr, virus de Sindbis, adenovirus, VIH, VPH, VCH y VHCM; prevención del desarrollo del SIDA en individuos infectados por VIH;
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65

enfermedades cardiovasculares, por ejemplo, hipertrofia cardiaca, restenosis, ateroesclerosis; trastornos neurodegenerativos, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, demencia relacionada con el SIDA, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, retinitis pigmentosa, atrofia muscular espinal y degeneración cerebelosa; glomerulonefritis; síndromes mielodisplásicos, infartos de miocardio asociados con lesiones isquémicas, apoplejía y lesión por reperfusión, enfermedades degenerativas del sistema musculoesquelético, por ejemplo, osteoporosis y artritis, rinosinusitis sensible a la aspirina, fibrosis quística, esclerosis múltiple, enfermedades renales.

Otro aspecto de la invención proporciona una combinación que comprende:

- (i) un compuesto de fórmula (I); y bien
- (ii) uno o más compuestos distintos para el tratamiento de un determinado estado patológico; o
- (iii) uno o más tratamientos no quimioterapéuticos tales como radioterapia, terapia fotodinámica, terapia génica; cirugía y dietas controladas.

En una realización de la combinación, el uno o más compuestos distintos para el tratamiento de un determinado estado patológico son para el tratamiento de una enfermedad neoplásica tal como un cáncer.

En una realización de la combinación, el uno o más compuestos distintos o tratamientos no quimioterapéuticos están seleccionados entre:

- Inhibidores de topoisomerasa I
- Antimetabolitos
- Agentes de reconocimiento de la tubulina
- Inhibidores del aglutinante de ADN y topo II
- Agentes de alquilación
- Anticuerpos monoclonales
- Antihormonas
- Inhibidores de la transducción de señales
- Inhibidores de proteasomas
- Metiltransferasas de ADN
- Citocinas y retinoides
- Radioterapia.

En una realización de la combinación, el compuesto de fórmula (I) y uno o más componentes distintos:

- (i) se administran simultáneamente;
- (ii) se administran secuencialmente;
- (iii) se formulan conjuntamente en una forma de dosificación; o
- (iv) se formulan por separado y se presentan conjuntamente en forma de un kit, opcionalmente, con instrucciones para su uso.

La siguiente-condición opcional se pueden aplicar en cualquier combinación a una cualquiera de las fórmulas (I), (II), (IIa), (III), (V), (VII) y a cualquier subgrupo y realización según lo definido en el presente documento.

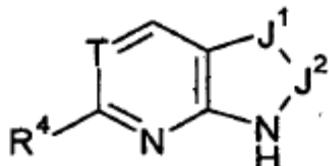
Cuando R¹ es un grupo arilo o heteroarilo, el grupo arilo o heteroarilo porta uno o más sustituyentes (es decir, un resto distinto de hidrógeno) como se define en el presente documento.

Preferencias y definiciones generales

Las siguientes preferencias y definiciones generales se aplicarán a cada uno de los restos T, E, G, Q¹, Q², J¹, J², T y R¹ a R⁴ y cualquier subdefinición, subgrupo o realización de los mismos, a menos que el contexto indique lo contrario.

Cualquier referencia a la Fórmula (I) en el presente documento se debe considerar también como una referencia a las fórmulas (II), (IIa), (III), (V), (VII) y a cualquier otro subgrupo o compuesto de fórmula (I), o realización de los mismos, a menos que el contexto requiera lo contrario.

En la presente memoria descriptiva, las referencias al “grupo bicíclico”, cuando se usan en relación con el punto de unión del grupo E, se considerarán, a menos que el contexto indique lo contrario, como referencias al grupo:



Como se usan en el presente documento, a menos que el contexto indique lo contrario, las referencias a los grupos "carbocíclicos" y "heterocíclicos" incluyen sistemas de anillo tanto aromáticos como no aromáticos. En general,

5 dichos grupos pueden ser monocíclicos o bicíclicos, y pueden contener, por ejemplo, de 3 a 12 miembros por anillo, más habitualmente de 5 a 10 miembros por anillo. Los ejemplos de grupos monocíclicos son grupos que contienen 3, 4, 5, 6, 7 y 8 miembros por anillo, más habitualmente de 3 a 7, y preferentemente 5 o 6 miembros por anillo. Los ejemplos de grupos bicíclicos son aquellos que contienen 8, 9, 10, 11 y 12 miembros por anillo, y más habitualmente 9 o 10 miembros por anillo.

10 Los grupos carbocíclicos y heterocíclicos pueden ser grupos arilo o heteroarilo que tienen de 5 a 12 miembros por anillos, más habitualmente de 5 a 10 miembros. Como se usa en el presente documento, el término "arilo" se refiere a un grupo carbocíclico que tiene carácter aromático y el término "heteroarilo" se usa en el presente documento para indicar un grupo heterocíclico que tiene carácter aromático. Los términos "arilo" y "heteroarilo" engloban sistemas de

15 anillo policíclicos (por ejemplo, bicíclicos), donde uno o más anillos no son aromáticos, siempre que al menos un anillo sea aromático. En dichos sistemas policíclicos, el grupo puede estar unido mediante un anillo aromático o mediante un anillo no aromático. Los grupos arilo o heteroarilo pueden ser grupos monocíclicos o bicíclicos y pueden estar no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes, por ejemplo, uno o más grupos R¹⁰ según lo definido en el presente documento.

20 La expresión "grupo no aromático" incluye sistemas de anillo insaturados sin carácter aromático, sistemas de anillo carbocíclicos o heterocíclicos parcial o completamente saturados. El término "insaturado" y la expresión "parcialmente saturado" se refieren a anillos donde la/s estructura/s de anillo contiene/n átomos que comparten más de un enlace de valencia, es decir, el anillo contiene al menos un enlace múltiple, por ejemplo, un enlace C=C, C≡C o N=C. La expresión "completamente saturado" se refiere a anillos en los que no hay ningún enlace múltiple entre los átomos del anillo. Los grupos carbocíclicos saturados incluyen grupos cicloalquilo como se describen más adelante. Los grupos carbocíclicos parcialmente saturados incluyen grupos cicloalquenilo como se definen más adelante, por ejemplo, ciclopentenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo.

25 30 Los ejemplos de grupos heteroarilo son grupos monocíclicos y bicíclicos que contienen de cinco a doce miembros por anillo, más habitualmente de cinco a diez miembros por anillo. El grupo heteroarilo puede ser, por ejemplo, un anillo monocíclico de cinco miembros o seis miembros, o una estructura bicíclica formada a partir de anillos de cinco y seis miembros condensados o dos anillos de seis miembros condensados. Cada anillo puede contener hasta aproximadamente cuatro heteroátomos, seleccionados normalmente entre nitrógeno, azufre y oxígeno. Por lo general, el anillo heteroarilo contiene hasta 3 heteroátomos, más habitualmente hasta 2 heteroátomos, por ejemplo, un solo heteroátomo. En una realización, el anillo heteroarilo contiene al menos un átomo de nitrógeno en el anillo. El átomo de nitrógeno de los anillos heteroarilo puede ser básico, como en el caso de un imidazol o una piridina, o esencialmente no básico, como en el caso de un nitrógeno de indol o pirrol. En general, el número de átomos de nitrógeno básicos presente en el grupo heteroarilo, incluyendo cualquier sustituyente de grupo amino del anillo, será inferior a cinco.

35 40 Los ejemplos de grupos heteroarilo de cinco miembros incluyen, pero sin limitación, grupos pirrol, furano, tiofeno, imidazol, furazano, oxazol, oxadiazol, oxatriazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, pirazol, triazol y tetrazol. Los ejemplos de grupos heteroarilo de seis miembros incluyen, pero sin limitación, piridina, pirazina, piridazina, pirimidina y triazina.

45 Un grupo heteroarilo bicíclico puede ser, por ejemplo, un grupo seleccionado entre:

- 50 a) un anillo de benceno condensado con un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo;
 b) un anillo de piridina condensado con un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo;
 c) un anillo de pirimidina condensado con un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo;
 d) un anillo de pirrol condensado con un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo;
 e) un anillo de pirazol condensado con un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo;
 f) un anillo de pirazina condensado con un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo;
 g) un anillo de imidazol condensado con un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo;

- h) un anillo de oxazol condensado con un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo;
 i) un anillo de isoxazol condensado con un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo;
 j) un anillo de tiazol condensado con un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo;
 k) un anillo de isotiazol condensado con un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo;
- 5 l) un anillo de tiofeno condensado con un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo;
 m) un anillo de furano condensado con un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo;
- 10 n) un anillo ciclohexilo condensado con un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo; y
 o) un anillo ciclopentilo condensado con un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo.
- 15 Los ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen un anillo de seis miembros condensado con un anillo de cinco miembros incluyen, pero sin limitación, grupos benzofurano, benzotiofeno, benzoimidazol, benzoazol, benzoisoxazol, benzotiazol, benzoisotiazol, isobenzofurano, indol, isoindol, indolizina, indolina, isoindolina, purina (por ejemplo, adenina, guanina), indazol, benzodioxol y pirazolopiridina.
- 20 Los ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen dos anillos de seis miembros condensados incluyen, pero sin limitación, grupos quinolina, isoquinolina, cromano, tiocromano, cromeno, isocromeno, cromano, isocromano, benzodioxano, quinolizina, benzoxazina, benzodiazina, piridopiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, ftalazina, naftiridina y pteridina.
- 25 Los ejemplos de grupos arilo y heteroarilo policíclicos que contienen un anillo aromático y un anillo no aromático incluyen, pero sin limitación, grupos tetrahidronaftaleno, tetrahidroisoquinolina, tetrahidroquinolina, dihidrobenzotieno, dihidrobenzofurano, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxina, benzo[1,3]dioxol, 4,5,6,7-tetrahidrobenzofurano, indolina e indano.
- 30 Los ejemplos de grupos arilo carbocíclicos incluyen grupos fenilo, naftilo, indenilo y tetrahidronaftilo.
- Los ejemplos de grupos heterocíclicos no aromáticos incluyen grupos heterocíclicos no sustituidos o sustituidos (con uno o más grupos R¹⁰) de 3 a 12 miembros por anillo, normalmente de 4 a 12 miembros por anillo, y más habitualmente de 5 a 10 miembros por anillo. Dichos grupos pueden ser monocíclicos o bicíclicos, por ejemplo, y normalmente tienen de 1 a 5 miembros por anillo heteroatómicos (más habitualmente, 1, 2, 3 o 4 miembros por anillo heteroatómicos) seleccionados normalmente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.
- Cuando hay azufre presente, cuando la naturaleza de los átomos y los grupos adyacentes lo permita, el azufre puede estar presente como -S-, -S(O)- o -S(O)₂-.
- 40 Los grupos heterocíclicos pueden contener, por ejemplo, restos éter cíclicos (por ejemplo, como en tetrahidrofurano y dioxano), restos tioéter cíclicos (por ejemplo, como en tetrahidrotiofeno y ditiano), restos amina cíclicos (por ejemplo, como en pirrolidina), restos amida cíclicos (por ejemplo, como en pirrolidona), restos urea cíclicos (por ejemplo, como en imidazolidin-2-ona), restos tiourea cíclicos, tioamidas cíclicas, tioésteres cíclicos, restos de ésteres cíclicos (por ejemplo, como en butirolactona), sulfonas cíclicas (por ejemplo, como en sulfolano y sulfoleno), sulfóxidos cíclicos, sulfonamidas cíclicas y combinaciones de las mismas (por ejemplo, morfolina y tiomorfolina, y su S-óxido y S,S-dióxido).
- 45 Los ejemplos de grupos heterocíclicos no aromáticos monocíclicos incluyen grupos heterocíclicos monocíclicos de 5, 6 y 7 miembros. Los ejemplos particulares incluyen morfolina, tiomorfolina y su S-óxido o S,S-dióxido (en particular, tiomorfolina), piperidina (por ejemplo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo y 4-piperidinilo), N-alquilpiperidinas tales como N-metilpiperidina, piperidona, pirrolidina (por ejemplo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo y 3-pirrolidinilo), pirrolidona, azetidina, pirano (2H-pirano o 4H-pirano), dihidrotiofeno, dihidropirano, dihidrofurano, dihidrotiazol, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, dioxano, tetrahidropirano (por ejemplo, 4-tetrahidropiranilo), imidazolina, imidazolinona, oxazolina, tiazolina, 2-pirazolina, pirazolidina, piperazona, piperazina y N-alquilpiperazinas tales como N-metilpiperazina, N-etilpiperazina y N-isopropilpiperazina. En general, los grupos heterocíclicos no aromáticos preferidos incluyen piperidina, pirrolidina, acetidina, morfolina, piperazina y N-alquilpiperazinas.
- 50 Los ejemplos de grupos carbocíclicos no aromáticos incluyen grupos cicloalcano tales como ciclohexilo y ciclopentilo, grupos cicloalquenilo tales como ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo, así como ciclohexadienilo, ciclooctatetraeno, tetrahidronaftenilo y decalinilo.
- 55 Los grupos carbocíclicos no aromáticos preferidos son anillos monocíclicos, y lo más preferentemente anillos monocíclicos saturados.
- 60 Los ejemplos típicos son anillos carbocíclicos saturados de tres, cuatro, cinco y seis miembros, por ejemplo, anillos

ciclopentilo y ciclohexilo opcionalmente sustituidos.

Un subgrupo de grupos carbocíclicos no aromáticos incluye grupos monocíclicos no sustituidos o sustituidos (con uno o más grupos R¹⁰) y, en particular, grupos monocíclicos saturados, por ejemplo, grupos cicloalquilo. Los ejemplos de dichos grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo; más normalmente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, en particular, ciclohexilo.

Otros ejemplos de grupos cíclicos no aromáticos incluyen sistemas de anillo con puentes tales como bicicloalcanos y azabicicloalcanos, aunque dichos sistemas de anillo con puente son generalmente menos preferidos. La expresión "sistemas de anillo con puente" pretende significar sistemas de anillo en los que dos anillos comparten más de dos átomos, véase, por ejemplo, "Advanced Organic Chemistry", de Jerry March, IV Edición, Wiley Interscience, páginas 131-133, 1992. Los ejemplos de sistemas de anillo con puente incluyen biciclo[2.2.1]heptano, aza-biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano, aza-biciclo[2.2.2]octano, biciclo[3.2.1]octano y aza-biciclo[3.2.1]octano.

Cuando, en el presente documento, se hace referencia a grupos carbocíclicos y heterocíclicos, a no ser que el contexto indique lo contrario, el anillo carbocíclico o heterocíclico puede estar no sustituido o sustituido con uno o más grupos sustituyentes R¹⁰ seleccionados entre halógeno, hidroxi, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, amino, mono- o di-hidrocíclamino (C₁₋₄), grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros por anillo; un grupo R^a-R^b, donde R^a es un enlace, O, CO, X¹C(X²), C(X²)X¹, X¹C(X²)X¹, S, SO, SO₂, NR^c, SO₂NR^c o NR^cSO₂; y R^b está seleccionado entre hidrógeno, grupos carbocíclicos y heterocíclicos de 3 a 12 miembros por anillo y un grupo hidrocárbilo (C₁₋₈) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxi, oxo, halógeno, ciano, nitro, carboxi, amino, mono- o di-hidrocíclamino (C₁₋₄), grupos carbocíclicos y heterocíclicos de 3 a 12 miembros por anillo y donde uno o más átomos de carbono del grupo hidrocárbilo (C₁₋₈) puede estar opcionalmente reemplazado por O, S, SO, SO₂, NR^c, X¹C(X²), C(X²)X¹ o X¹C(X²)X¹; R^c está seleccionado entre hidrógeno e hidrocárbilo (C₁₋₄); y X¹ es O, S o NR^c y X² es =O, =S o =NR^c.

Cuando el grupo sustituyente R¹⁰ comprende o incluye un grupo carbocíclico o heterocíclico, dicho grupo carbocíclico o heterocíclico puede no estar sustituido o estar sustituido a su vez con uno o más grupos sustituyentes R¹⁰ adicionales. En un subgrupo de compuestos de fórmula (I), dichos grupos sustituyentes R¹⁰ adicionales pueden incluir grupos carbocíclicos o heterocíclicos que normalmente no están sustituidos a su vez. En otro subgrupo de compuestos de fórmula (I), dichos sustituyentes adicionales no incluyen grupos carbocíclicos o heterocíclicos, sino que están seleccionados de otro modo entre los grupos enumerados anteriormente en la definición de R¹⁰.

Los sustituyentes R¹⁰ se pueden seleccionar de modo que no contengan más de 20 átomos distintos de hidrógeno, por ejemplo, no más de 15 átomos distintos de hidrógeno, por ejemplo, no más de 12 o 10 o 9 o 8 o 7 o 6 o 5 átomos distintos de hidrógeno.

Un subgrupo de sustituyentes R¹⁰ se representa por R^{10a}, que consiste en sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, amino, mono- o di-hidrocíclamino (C₁₋₄), grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 7 miembros por anillo; un grupo R^a-R^b, donde R^a es un enlace, O, CO, OC(O), NR^cC(O), OC(NR^c), C(O)O, C(O)NR^c, OC(O)O, NR^cC(O)O, OC(O)NR^c, NR^cC(O)NR^c, S, SO, SO₂, NR^c, SO₂NR^c o NR^cSO₂; y R^b está seleccionado entre hidrógeno, grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 7 miembros por anillo, y un grupo hidrocárbilo (C₁₋₈) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxi, oxo, halógeno, ciano, nitro, carboxi, amino, mono- o di-hidrocíclamino (C₁₋₄), grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 7 miembros por anillo y donde uno o más átomos de carbono del grupo hidrocárbilo (C₁₋₈) pueden estar opcionalmente reemplazados por O, S, SO, SO₂, NR^c, OC(O), NR^cC(O), OC(NR^c), C(O)O, C(O)NR^c, OC(O)O, NR^cC(O)O, OC(O)NR^c o NR^cC(O)NR^c; R^c está seleccionado entre hidrógeno e hidrocárbilo (C₁₋₄).

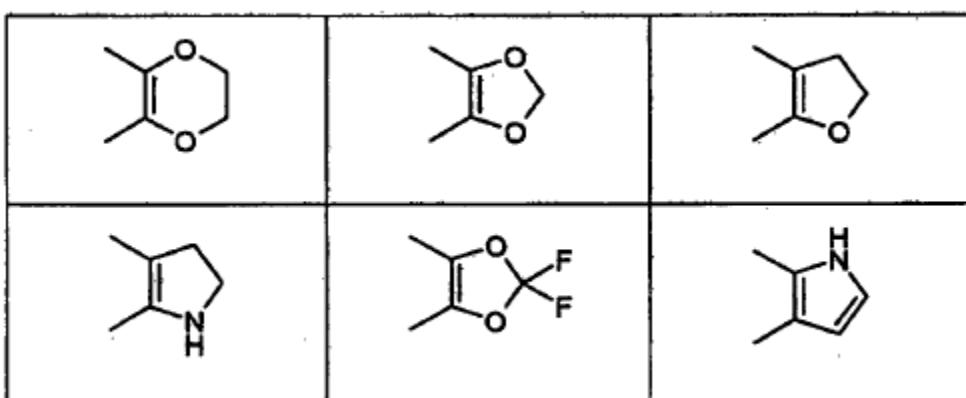
Otro subgrupo de sustituyentes R¹⁰ se representa por R^{10b}, que consiste en sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, trifluorometilo, ciano, amino, mono- o di-alquil (C₁₋₄)-amino, ciclopropilamino, grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 7 miembros por anillo; un grupo R^a-R^b, donde R^a es un enlace, O, CO, OC(O), NR^cC(O), OC(NR^c), C(O)O, C(O)NR^c, S, SO, SO₂, NR^c, SO₂NR^c o NR^cSO₂; y R^b está seleccionado entre hidrógeno, grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 7 miembros por anillo y un grupo hidrocárbilo (C₁₋₈) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxi, oxo, halógeno, ciano, amino, mono- o di-alquil (C₁₋₄)-amino, grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 7 miembros por anillo y donde uno o más átomos de carbono del grupo hidrocárbilo (C₁₋₈) pueden estar opcionalmente reemplazados por O, S, SO, SO₂ o NR^c; siempre que R^a no sea un enlace cuando R^b sea hidrógeno; y R^c está seleccionado entre hidrógeno y alquilo (C₁₋₄).

Otro subgrupo de sustituyentes R¹⁰ se representa por R^{10c}, que consiste en sustituyentes seleccionados entre:

halógeno,
hidroxi,
trifluorometilo,

ciano,
 amino, mono- o di-alquil (C_{1-4})-amino,
 ciclopropilamino,
 5 grupos carbocílicos y heterocílicos monocíclicos de 3 a 7 miembros por anillo, de los cuales 0, 1 o 2 están seleccionados entre O, N y S, y los restantes son átomos de carbono, donde los grupos carbocílicos y heterocílicos monocíclicos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, trifluorometilo, ciano y metoxi;
 un grupo $R^a - R^b$;
 10 R^a es un enlace, O, CO, OC(O), NR^cC(O), OC(NR^c), C(O)O, C(O)NR^c, S, SO, SO₂, NR^c, SO₂NR^c o NR^cSO₂;
 R^b está seleccionado entre hidrógeno, grupos carbocílicos y heterocílicos monocíclicos que tienen de 3 a 7 miembros por anillo, de los cuales 0, 1 o 2 están seleccionados entre O, N y S, y los restantes son átomos de carbono, donde los grupos carbocílicos y heterocílicos monocíclicos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, trifluorometilo, ciano y metoxi;
 15 R^b está seleccionado además de entre un grupo hidrocarbilo (C_{1-8}) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxi, oxo, halógeno, ciano, amino, mono- o di-alquil (C_{1-4})-amino, grupos carbocílicos y heterocílicos monocíclicos que tienen de 3 a 7 miembros por anillo, de los cuales 0, 1 o 2 están seleccionados entre O, N y S, y los restantes son átomos de carbono, donde los grupos carbocílicos y heterocílicos monocíclicos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, trifluorometilo, ciano y metoxi, y donde uno o dos átomos de carbono del grupo hidrocarbilo
 20 (C_{1-8}) pueden estar opcionalmente reemplazados por O, S o NR^c; siempre que R^a no sea un enlace cuando R^b sea hidrógeno; y R^c está seleccionado entre hidrógeno y alquilo (C_{1-4}).

25 Cuando los grupos carbocílicos y heterocílicos tienen un par de sustituyentes en átomos de anillo adyacentes, los dos sustituyentes se pueden enlazar para formar un grupo cíclico. Por ejemplo, un par adyacente de sustituyentes en átomos de carbono adyacentes de un anillo se pueden enlazar a través de uno o más heteroátomos y grupos alqueno opcionalmente sustituidos para formar un grupo oxa-, dioxa-, aza-, diaza- u oxa-aza-cicloalquilo. Los ejemplos de dichos grupos sustituyentes enlazados incluyen:



30 Los ejemplos de sustituyentes halógenos incluyen flúor, cloro, bromo y yodo. El flúor y el cloro son particularmente preferidos.

35 En la definición de los compuestos de fórmula (I) anterior y como se usa de aquí en adelante, el término "hidrocarbilo" es un término genérico que engloba grupos alifáticos, alicíclicos y aromáticos que tienen una cadena principal toda de carbonos y que consiste en átomos de carbono e hidrógeno, a menos que se indique lo contrario.

40 En ciertos casos, como se definen en el presente documento, uno o más de los átomos de carbono que constituyen la cadena principal de carbonos se pueden reemplazar por un átomo o un grupo de átomos especificado. Los ejemplos de grupos hidrocarbilo incluyen alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo carbocílico, alquenilo, alquinilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo y aralquilo carbocílico, aralquenilo y aralquinilo. Dichos grupos pueden no estar sustituidos o, cuando se establezca, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes como se definen en el presente documento. Los ejemplos y las preferencias expresadas a continuación son aplicables a cada uno de los grupos sustituyentes de hidrocarbilo o grupos sustituyentes que contienen hidrocarbilo a los que se hace referencia en las diversas definiciones de los sustituyentes para los compuestos de fórmula (I) y a los subgrupos de los mismos como se definen en el presente documento, a menos que el contexto indique lo contrario.

45 En general, a modo de ejemplo, los grupos hidrocarbilo pueden tener hasta ocho átomos de carbono, a menos que el contexto requiera lo contrario. En el subgrupo de grupos hidrocarbilo que tienen de 1 a 8 átomos de carbono, algunos ejemplos particulares son grupos hidrocarbilo (C_{1-6}), tales como grupos hidrocarbilo (C_{1-4}) (por ejemplo, grupos hidrocarbilo (C_{1-3}) o hidrocarbilo (C_{1-2})), siendo los ejemplos específicos cualquier valor individual o combinación de valores seleccionados entre grupos hidrocarbilo C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 y C_8 .

La expresión "hidrocarbilo saturado", usada sola o junto con un sufijo tal como "oxi" (por ejemplo, como en "hidrocarbiloxi"), se refiere a un grupo hidrocarburo no aromático que no contiene ningún enlace múltiple tal como C=C y C=C.

- 5 Los grupos hidrocarbilo particulares son grupos hidrocarbilo saturados tales como los grupos alquilo y cicloalquilo según lo definido en el presente documento.

El término "alquilo" engloba grupos alquilo tanto de cadena lineal como ramificada. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo y *n*-hexilo y sus isómeros. En el subgrupo de grupos alquilo que tienen de 1 a 8 átomos de carbono, los ejemplos particulares son grupos alquilo (C₁₋₆) tales como grupos alquilo (C₁₋₄) (por ejemplo, grupos alquilo (C₁₋₃) o grupos alquilo (C₁₋₂)).

10 15 Los ejemplos de grupos cicloalquilo son aquellos derivados de ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, cichohexano y cicloheptano. En el subgrupo de grupos cicloalquilo, el grupo cicloalquilo tendrá de 3 a 8 átomos de carbono, siendo algunos ejemplos particulares los grupos cicloalquilo (C₃₋₆).

20 25 Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen, pero sin limitación, etenilo (vinilo), 1-propenilo, 2-propenilo (alilo), isopropenilo, butenilo, buta-1,4-dienilo, pentenilo y hexenilo. En el subgrupo de grupos alquenilo, el grupo alquenilo tendrá de 2 a 8 átomos de carbono, siendo algunos ejemplos particulares los grupos alquenilo (C₂₋₆) tales como grupos alquenilo (C₂₋₄).

25 30 Los ejemplos de grupos cicloalquenilo incluyen, pero sin limitación, ciclopopenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclopentadienilo y ciclohexenilo. En el subgrupo de grupos cicloalquenilo, los grupos cicloalquenilo tendrán de 3 a 8 átomos de carbono, siendo algunos ejemplos particulares los grupos cicloalquenilo (C₃₋₆).

30 35 Los ejemplos de grupos alquinilo incluyen, pero sin limitación, grupos etinilo y 2-propinilo (propargilo). En el subgrupo de grupos alquinilo que tienen de 2 a 8 átomos de carbono, los ejemplos particulares son los grupos alquinilo (C₂₋₆), tales como grupos alquinilo (C₂₋₄).

35 40 Los ejemplos de grupos arilo carbocíclicos incluyen grupos fenilo, naftilo, indano e indeno, sustituidos y no sustituidos.

40 45 Los ejemplos de grupos cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, aralquilo carbocíclico, aralquenilo y aralquinilo incluyen grupos fenetilo, bencilo, estirilo, feniletinilo, ciclohexilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopropilmetilo y ciclopentenilmelito.

45 50 Cuando hay un grupo hidrocarbilo presente, y cuando se establece, dicho grupo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxi, oxo, alcoxi, carboxi, halógeno, ciano, nitrógeno, amino, mono o di-hidrocarbilamino (C₁₋₄) y grupos carbocíclicos y heterocíclicos monocíclicos o bicíclicos que tienen de 3 a 12 (normalmente, de 3 a 10 y más habitualmente de 5 a 10) miembros por anillo. Los sustituyentes preferidos incluyen halógeno tal como flúor. Por lo tanto, el grupo hidrocarbilo sustituido puede ser, por ejemplo, un grupo parcialmente fluorado o perfluorado tal como difluorometilo o trifluorometilo. En una realización, los sustituyentes preferidos incluyen grupos carbocíclicos y heterocíclicos monocíclicos que tienen de 3 a 7 miembros por anillo.

50 55 60 Cuando se establezca, uno o más átomos de carbono de un grupo hidrocarbilo pueden estar opcionalmente reemplazados por O, S, SO, SO₂, NR^c, X¹C(X²), C(X²)X¹ o X¹C(X²)X¹ (o un subgrupo de los mismos), donde X¹ y X² son como se han definido anteriormente, siempre que se mantenga al menos un átomo de carbono del grupo hidrocarbilo. Por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono del grupo hidrocarbilo pueden estar reemplazados por uno de los átomos o grupos enumerados, y los átomos o grupos reemplazantes pueden ser iguales o diferentes. En general, el número de átomos de carbono lineales o de la cadena principal reemplazados corresponderá al número de átomos lineales o de la cadena principal presentes en el grupo que los reemplaza. Los ejemplos de grupos en los que uno o más átomos de carbono del grupo hidrocarbilo han sido reemplazados por un átomo o grupo sustituyente como se ha definido anteriormente incluyen éteres y tioéteres (C reemplazado por O o S), amidas, ésteres, tioamidas y tioésteres (C-C reemplazado por X¹C(X²) o C(X²)X¹), sulfonas y sulfóxidos (C reemplazado por SO o SO₂), aminas (C reemplazado por NR^c). Otros ejemplos incluyen ureas, carbonatos y carbamatos (C-C-C reemplazado por X¹C(X²)X¹).

60 65 Cuando un grupo amino tiene dos sustituyentes hidrocarbilo, estos se pueden enlazar, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos y opcionalmente con otro heteroátomo tal como nitrógeno, azufre u oxígeno, para formar una estructura de anillo de 4 a 7 miembros.

Como se usa en el presente documento, el término "azacicloalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo en el que uno de los miembros del anillo de carbono se ha reemplazado por un átomo de nitrógeno. Así pues, los ejemplos de grupos azacicloalquilo incluyen piperidina y pirrolidina. Como se usa en el presente documento, el término "oxacicloalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo en el que uno de los miembros del anillo de carbono se ha

reemplazado por un átomo de oxígeno. Así pues, los ejemplos de grupos oxacicloalquilo incluyen tetrahidrofurano y tetrahidropirano. De manera análoga, los términos “diazacicloalquilo”, “dioxacicloalquilo” y “azaoxacicloalquilo” se refieren respectivamente a grupos cicloalquilo en los que dos miembros por anillo de carbono se han reemplazado por dos átomos de nitrógeno, por dos átomos de oxígeno o por un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno.

- 5 La definición “R^a-R^{b”}, como se usa en el presente documento en relación con los sustituyentes presentes en un resto carbocíclico o heterocíclico, o en relación con otros sustituyentes presentes en otras ubicaciones de los compuestos de fórmula (I), incluye, entre otros, compuestos donde R^a está seleccionado entre un enlace, O, CO, OC(O), SC(O), NR^cC(O), OC(S), SC(S), NR^cC(S), OC(NR^c), SC(NR^c), NR^cC(NR^c), C(O)O, C(O)S, C(O)NR^c, C(S)O, C(S)S, C(S)NR^c, C(NR^c)O, C(NR^c)S, C(NR^c)NR^c, OC(O)O, SC(O)O, NR^cC(O)O, OC(S)O, SC(S)O, NR^cC(S)O, OC(NR^c)O, SC(NR^c)O, NR^cC(NR^c)O, OC(O)S, SC(O)S, NR^cC(O)S, OC(S)S, SC(S)S, NR^cC(S)S, OC(NR^c)S, SC(NR^c)S, NR^cC(NR^c)S, OC(O)NR^c, SC(O)NR^c, NR^cC(O)NR^c, OC(S)NR^c, SC(S)NR^c, NR^cC(S)NR^c, OC(NR^c)NR^c, SC(NR^c)NR^c, NR^cC(NR^c)NR^c, S, SO, SO₂, NR^c, SO₂NR^c y NR^cSO₂, donde R^c es como se ha definido anteriormente en el presente documento.
- 10 15 El resto R^b puede ser hidrógeno o puede ser un grupo seleccionado entre grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros por anillo (normalmente, de 3 a 10 y más habitualmente de 5 a 10), y un grupo hidrocarbilo (C₁₋₈) opcionalmente sustituido como se ha definido anteriormente en el presente documento. Los ejemplos de grupos hidrocarbilo, carbocíclicos y heterocíclicos son los indicados anteriormente.
- 20 25 Cuando R³ es O y R^b es un grupo hidrocarbilo (C₁₋₈), R³ y R^b forman juntos un grupo hidrocarbiloxy. Los grupos hidrocarbiloxy preferidos incluyen grupos hidrocarbiloxy saturados tales como alcoxi (por ejemplo, alcoxi (C₁₋₆), más habitualmente alcoxi (C₁₋₄) tal como etoxi y metoxi, en particular, metoxi), cicloalcoxi (por ejemplo, cicloalcoxi (C₃₋₆)-tal como ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi y ciclohexiloxi) y cicloalquilalcoxi (por ejemplo, cicloalquil (C₃₋₆)-alcoxi (C₁₋₂) tal como ciclopropilmethoxi).
- 30 35 Los grupos hidrocarbiloxy pueden estar sustituidos con diversos sustituyentes definidos en el presente documento. Por ejemplo, los grupos alcoxi pueden estar sustituidos con halógeno (por ejemplo, como en difluorometoxi y trifluorometoxi), hidroxi (por ejemplo, como en hidroxietoxi), alcoxi (C₁₋₂) (por ejemplo, como en metoxietoxi), hidroxialquilo (C₁₋₂) (como en hidroxietoxietoxi) o un grupo cíclico (por ejemplo, un grupo cicloalquilo o un grupo heterocíclico no aromático como se ha definido anteriormente en el presente documento). Los ejemplos de grupos alcoxi que portan un grupo heterocíclico no aromático como sustituyente son aquellos en los que el grupo heterocíclico es una amina cíclica saturada tal como morfolina, piperidina, pirrolidina, piperazina, alquil (C₁₋₄)-piperazinas, cicloalquil (C₃₋₇)-piperazinas, tetrahidropirano o tetrahidrofurano, y el grupo alcoxi es un grupo alcoxi (C₁₋₄), más normalmente un grupo alcoxi (C₁₋₃) tal como metoxi, etoxi o n-propoxi.
- 40 Los grupos alcoxi pueden estar sustituidos, por ejemplo, con un grupo monocíclico tal como pirrolidina, piperidina, morfolina y piperazina, y derivados sustituidos en N de las mismas, tales como n-bencilo, n-acilo (C₁₋₄) y n-alcoxcarbonilo (C₁₋₄). Los ejemplos particulares incluyen pirrolidinetoxi, piperidinetoxi y piperazinetoxi.
- 45 50 55 60 65 Cuando R^a es un enlace y R^b es un grupo hidrocarbilo (C₁₋₈), los ejemplos de grupos hidrocarbilo R^a-R^b son como se han definido anteriormente en el presente documento. Los grupos hidrocarbilo pueden ser grupos saturados, tales como cicloalquilo y alquilo, y los ejemplos particulares de dichos grupos incluyen metilo, etilo y ciclopropilo. Los grupos hidrocarbilo (por ejemplo, alquilo) pueden estar sustituidos con diversos grupos y átomos según lo definido en el presente documento. Los ejemplos de grupos alquilo sustituidos incluyen grupos alquilo sustituidos con uno o más átomos halógenos, tales como flúor y cloro (incluyendo ejemplos particulares a los grupos bromoetilo, cloroetilo, difluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo y perfluoroalquilo, tal como trifluorometilo) o hidroxi (por ejemplo, hidroximetilo e hidroxietilo), acilioxi (C₁₋₈) (por ejemplo, acetoximetilo y benciloximetilo), amino y mono- y di-alquilamino (por ejemplo, aminoetilo, metilaminoetilo, dimetilaminometilo, dimetilaminoetilo y terc-butilaminometilo), alcoxi (por ejemplo, alcoxi (C₁₋₂) tal como metoxi-, como en el caso del metoxietilo) y grupos cíclicos tales como grupos cicloalquilo, grupos arilo, grupos heteroarilo y grupos heterocíclicos no aromáticos según lo definido anteriormente).
- Los ejemplos particulares de grupos alquilo sustituidos con un grupo cíclico son aquellos donde el grupo cíclico es una amina cíclica saturada tal como morfolina, piperidina, pirrolidina, piperazina, alquil (C₁₋₄)-piperazina, cicloalquil (C₃₋₇)-piperazina, tetrahidropirano o tetrahidrofurano, y el grupo alquilo es alquilo (C₁₋₄), más normalmente un grupo alquilo (C₁₋₃) tal como metilo, etilo o n-propilo. Los ejemplos específicos de grupos alquilo sustituidos con un grupo cíclico incluyen pirrolidinometilo, pirrolidinopropilo, morfolinometilo, morfolinoetilo, morfolinopropilo, piperidinilmetilo, piperazinometilo y formas sustituidas en N de los mismos según lo definido en el presente documento.
- Los ejemplos particulares de grupos alquilo sustituidos con grupos arilo y grupos heteroarilo incluyen grupos bencilo, fenetilo y piridilmetilo.
- Cuando R^a es SO₂NR^c, R^b puede ser, por ejemplo, hidrógeno o un grupo hidrocarbilo (C₁₋₈) opcionalmente sustituido o un grupo carbocíclico o heterocíclico. Los ejemplos de R³-R^b donde R³ es SO₂NR^c incluyen grupos aminosulfonilo, alquil (C₁₋₄)-aminosulfonilo y dialquil (C₁₋₄)-aminosulfonilo y las sulfonamidas formadas a partir de un grupo amino cíclico tal como piperidina, morfolina, pirrolidina o una piperazina opcionalmente sustituida en N tal como N-

metilpiperazina.

Los ejemplos de grupos R^a-R^b donde R^a es SO_2 incluyen grupos alquilsulfonilo, heteroarilsulfonilo y arilsulfonilo, en particular grupos aril- y heteroaril-sulfonilo monocíclicos. Los ejemplos particulares incluyen metilsulfonilo, 5 fenilsulfonilo y toluensulfonilo.

Cuando R^a es NR^c , R^b puede ser, por ejemplo, hidrógeno o un grupo hidrocarbilo (C_{1-8}) opcionalmente sustituido o 10 un grupo carbocíclico o heterocíclico. Los ejemplos de R^a-R^b donde R^3 es NR^c incluyen grupos amino, alquil (C_{1-4})-amino (por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, *terc*-butilamino), dialquil (C_{1-4})-amino (por ejemplo, dimetilamino y dietilamino) y cicloalquilamino (por ejemplo, ciclopropilamino, ciclopentilamino y ciclohexilamino).

Realizaciones específicas y preferencias de E, T, G, Q¹, Q², J¹, J² y R¹ a R¹⁰ T

15 En la fórmula (I), T es nitrógeno

R⁴

20 R⁴ es hidrógeno.

tanto Q1 como Q2 representan un enlace; o uno de Q1 y Q2 representa una enlace, y el otro representa un grupo de 25 enlazador de hidrocarburo saturado que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, en donde uno de los átomos de carbono en el grupo enlazador está opcionalmente reemplazado por un átomo de oxígeno o nitrógeno;

30 Q¹ es un enlace o un grupo enlazador de hidrocarburo saturado que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, donde uno de los átomos de carbono del grupo enlazador puede estar opcionalmente reemplazado por un átomo de oxígeno o nitrógeno,

35 Q² es un enlace o un grupo enlazador de hidrocarburo saturado que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, donde uno de los átomos de carbono del grupo enlazador puede estar opcionalmente reemplazado por un átomo de oxígeno o nitrógeno.

40 Al menos uno de Q¹ y Q² representa un enlace. Dentro de este grupo de compuestos, un subgrupo consiste en compuestos en los que tanto Q¹ como Q² representan un enlace. En otro subgrupo, uno de Q¹ y Q² representa un enlace y el otro representa un grupo enlazador de hidrocarburo saturado que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, pudiendo estar uno de los átomos de carbono del grupo enlazador opcionalmente reemplazado por un átomo de oxígeno o nitrógeno.

45 Cuando Q¹ o Q² es un grupo hidrocarburo saturado el grupo hidrocarburo es normalmente un grupos alquieno tales como $(CH_2)_n$, donde n es 1, 2 o 3, siendo un ejemplo particular CH_2 . Uno de los átomos de carbono del grupo alquieno Q¹ puede estar reemplazado opcionalmente, por ejemplo, por un átomo de oxígeno, siendo un ejemplo de dicho grupo CH_2-O-CH_2 .

50 Los ejemplos de grupos enlazadores Q¹ que contienen $CONR^d$ o NR^dCO son los grupos CH_2NHCO y $CH_2N(Me)CO$ donde el grupo carbonilo está unido a E.

55 En otro grupo de compuestos para el uso de la invención, el grupo enlazador Q² puede tener una configuración ramificada en el átomo de carbono unido al grupo NR^2R^3 , cuando está presente. Por ejemplo, el átomo de carbono unido al grupo NR^2R^3 puede estar unido a un par de grupos *gem*-dimetilo.

Q¹ y Q² pueden estar unidos al mismo átomo del grupo E o a átomos diferentes. En una realización, Q¹ y Q² están unidos al mismo átomo (es decir, un átomo de carbono) del grupo E.

G

El resto G es, NR^2R^3 .

60 R² y R³ se seleccionan, de manera independiente, entre hidrógeno, hidrocarbilo (C_{1-4}) y acilo (C_{1-4}).

En cada uno de los grupos y subgrupos de compuestos anteriores, el grupo hidrocarbilo que forma parte de NR^2R^3 , normalmente, es un grupo alquilo, más habitualmente un grupo alquilo C₁, C₂ o C₃, por ejemplo, un grupo metilo.

65 En un subgrupo de compuestos particular, R² y R³ se seleccionan, de manera independiente, entre hidrógeno y metilo y, por lo tanto, NR^2R^3 puede ser un grupo amino, metilamino o dimetilamino.

En una realización, NR^2R^3 es un grupo amino. En otra realización particular, NR^2R^3 es un grupo metilamino.

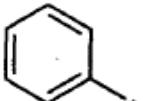
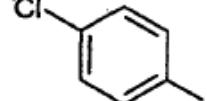
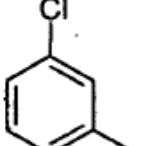
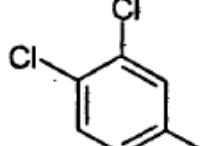
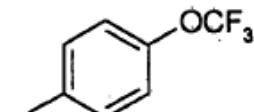
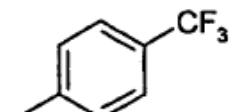
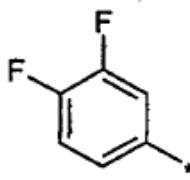
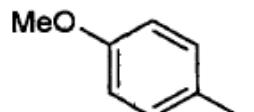
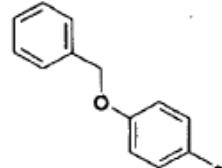
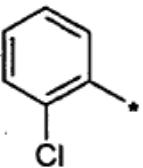
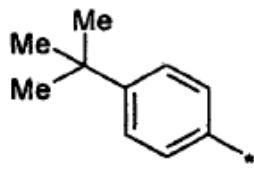
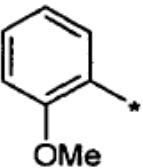
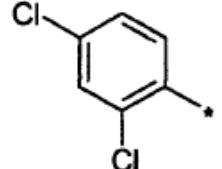
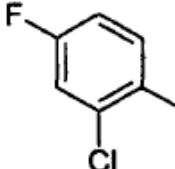
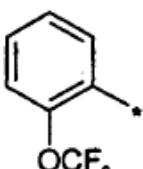
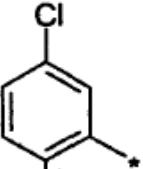
R¹

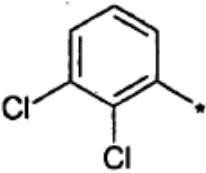
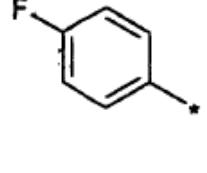
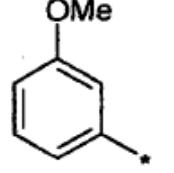
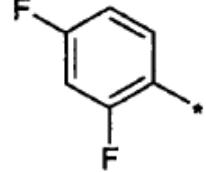
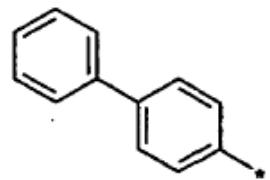
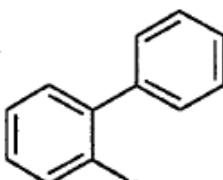
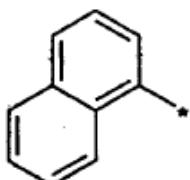
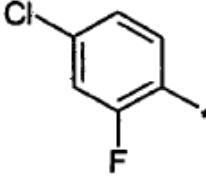
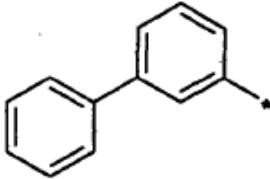
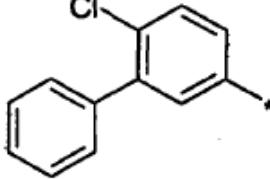
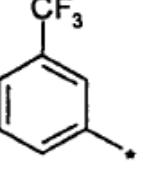
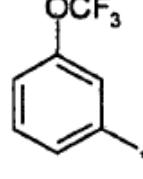
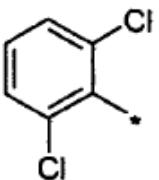
- 5 El grupo R¹ es hidrógeno, o un grupo arilo o heteroarilo, donde el grupo arilo o heteroarilo se puede seleccionar de la lista de dichos grupos expuesta en el apartado titulado "Preferencias y definiciones generales", con la condición de que cuando R¹ sea hidrógeno y G sea NR²R³, entonces Q² es un enlace.
- 10 En un subgrupo de compuestos, R¹ es hidrógeno.
En otro subgrupo de compuestos, R¹ es un grupo arilo o heteroarilo.
- 15 Cuando R¹ es arilo o heteroarilo, puede ser monocíclico o bicíclico y, en una realización particular, es monocíclico. Los ejemplos particulares de grupos arilo y heteroarilo monocíclicos son grupos arilo y heteroarilo de seis miembros que contienen hasta 2 miembros por anillo de nitrógeno, y grupos heteroarilo de cinco miembros que contienen hasta 3 miembros por anillo heteroatómicos seleccionados entre O, S y N.
- 20 Los ejemplos de dichos grupos incluyen fenilo, naftilo, tienilo, furano, pirimidina y piridina, prefiriéndose actualmente fenilo.
- 25 El grupo arilo o heteroarilo R¹ puede estar no sustituido o sustituido con hasta 5 sustituyentes, siendo ejemplos de sustituyentes los enumerados en uno cualquiera de los grupos R¹⁰, R^{10a}, R^{10b} y R^{10c} anteriores.
- 30 En una realización, el grupo arilo o heteroarilo R¹ no está sustituido.
En otra realización, el grupo arilo o heteroarilo R¹ está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre los enumerados en uno cualquiera de los grupos R¹⁰, R^{10a}, R^{10b} y R^{10c} anteriores
- 35 Un grupo particular de sustituyentes para el grupo arilo o heteroarilo R¹ consiste en hidroxi, aciloxi (C₁₋₄), flúor, cloro, bromo, trifluorometilo, ciano; hidrocarbilo (C₁₋₄) e hidrocarbilo (C₁₋₄), opcionalmente sustituidos en cada caso con uno o más grupos alcoxi (C₁₋₂), halógeno, hidroxi, o grupos fenilo o piridilo opcionalmente sustituidos; acilamino (C₁₋₄); benzoilamino; pirrolidincarbonilo; piperidincarbonilo; morfolincarbonilo; piperazincarbonilo, grupos heteroarilo de cinco o seis miembros que contienen uno o dos heteroátomos seleccionados entre N, O y S, estando los grupos heteroarilo opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes alquilo (C₁₋₄); fenilo opcionalmente sustituido; piridilo opcionalmente sustituido; y fenoxy opcionalmente sustituido; siendo el sustituyente opcional de los grupos fenilo, piridilo y fenoxy 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre aciloxi (C₁₋₂), flúor, cloro, bromo, trifluorometilo, ciano, hidrocarbilo (C₁₋₂) e hidrocarbilo (C₁₋₂), opcionalmente sustituidos en cada caso con metoxi o hidroxi.
- 40 Otro grupo particular de sustituyentes para el grupo arilo (por ejemplo, fenilo) o heteroarilo R¹ consiste en hidroxi, aciloxi (C₁₋₄), flúor, cloro, bromo, trifluorometilo, ciano, hidrocarbilo (C₁₋₄) e hidrocarbilo (C₁₋₄), opcionalmente sustituidos, en cada caso, con alcoxi (C₁₋₂) o hidroxi; acilamino (C₁₋₄), benzoilamino, pirrolidincarbonilo, piperidincarbonilo, morfolincarbonilo, piperazincarbonilo; grupos heteroarilo de cinco y seis miembros que contienen uno o dos heteroátomos seleccionados entre N, O y S, estando los grupos heteroarilo opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes alquilo (C₁₋₄); fenilo, piridilo y fenoxy, estando los grupos fenilo, piridilo y fenoxy opcionalmente sustituidos, en cada caso, con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre aciloxi (C₁₋₂), flúor, cloro, bromo, trifluorometilo, ciano, hidrocarbilo (C₁₋₂) e hidrocarbilo (C₁₋₂), opcionalmente sustituidos, en cada caso, con metoxi o hidroxi.
- 45 Aunque puede haber hasta 5 sustituyentes, normalmente hay 0, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes, preferentemente 0, 1, 2 o 3, y más preferentemente 0, 1 o 2 sustituyentes.
- 50 En una realización, R¹ no está sustituido (por ejemplo, es un grupo fenilo no sustituido) o está sustituido (por ejemplo, es un grupo fenilo sustituido) con hasta 5 sustituyentes seleccionados entre hidroxi, aciloxi (C₁₋₄), flúor, cloro, bromo, trifluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, benciloxi, ciano, hidrocarbilo (C₁₋₄) e hidrocarbilo (C₁₋₄), opcionalmente sustituidos, en cada caso, con alcoxi (C₁₋₂) o hidroxi.
- 55 En otra realización, el grupo R¹ no está sustituido (por ejemplo, es un grupo fenilo no sustituido) o está sustituido (por ejemplo, es un grupo fenilo sustituido) con hasta 5 sustituyentes seleccionados entre hidroxi, aciloxi (C₁₋₄), flúor, cloro, bromo, trifluorometilo, ciano, hidrocarbilo (C₁₋₄) e hidrocarbilo (C₁₋₄), opcionalmente sustituidos, en cada caso, con alcoxi (C₁₋₂) o hidroxi.
- 60 En otra realización, el grupo R¹ puede tener uno o dos sustituyentes seleccionados entre flúor, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, benciloxi, metilo y metoxi.
- 65 En una realización adicional, el grupo R¹ puede tener uno o dos sustituyentes seleccionados entre flúor, cloro,

trifluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, benciloxi, *terc*-butilo, metilo y metoxi.

Por ejemplo, R¹ puede tener uno o dos sustituyentes seleccionados entre flúor, cloro, trifluorometilo, metilo y metoxi.

- 5 Cuando R¹ es un grupo fenilo, los ejemplos particulares de combinaciones de sustituyentes incluyen monoclorofenilo y diclorofenilo. Otros ejemplos incluyen benciloxifenilo, trifluorometoxifenilo, *terc*-butilfenilo, metoxifenilo, fluoroclorofenilo, difluorofenilo y trifluorometilfenilo.
- 10 En un subgrupo de compuestos, el grupo R¹ es un grupo fenilo que tiene un sustituyente en posición *para* seleccionado entre flúor, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, benciloxi, metilo y metoxi.
- En otro subgrupo de compuestos, el grupo R¹ es un grupo fenilo que tiene un sustituyente *terc*-butilo en la posición *para*.
- 15 En otro subgrupo de compuestos, el grupo R¹ es un grupo fenilo que tiene un sustituyente en posición *ortho* seleccionado entre flúor, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, metilo y metoxi, y opcionalmente un segundo sustituyente en posición *meta* o *para* seleccionado del grupo R¹ es un grupo fenilo que tiene un sustituyente en posición *para* seleccionado entre flúor, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, metilo y metoxi.
- 20 Cuando R¹ es un grupo arilo o heteroarilo de seis miembros, ventajosamente puede haber un sustituyente en la posición *para* del anillo de seis miembros. Cuando hay un sustituyente en la posición *para*, preferentemente tiene un tamaño mayor que un átomo de flúor.
- 25 En la siguiente Tabla 1, se muestran ejemplos particulares de grupos R¹, indicándose el punto de unión con Q¹ (o E cuando Q¹ es un enlace) mediante un asterisco.

 A1	 A2	 A3	 A4
 A5	 A6	 A7	 A8
 A9	 A10	 A11	 A12
 A13	 A14	 A15	 A16

Un conjunto de grupos R¹ preferidos incluye los grupos A2, A4 y A5 de la Tabla 1.

Otro conjunto de grupos preferidos incluye los grupos A2, A4, A5, A10, A11, A13, A14, A15, A16, A17, A18, A19 y A19.

E

E es un grupo piperidina donde el átomo de nitrógeno del anillo piperidina está unido al grupo bicíclico.

Las restos Q¹ y Q² pueden estar unidos al mismo átomo de carbono del grupo E o pueden estar unidos a átomos separados.

En una realización, Q¹ y Q² están unidos al mismo átomo de carbono en el grupo E.

En otra realización, Q¹ y Q² están unidos a átomos diferentes en el grupo E.

Preferentemente, el grupo Q² y el grupo bicíclico están unidos al grupo E en una orientación relativa *meta* o *para*; es decir, Q² y el grupo bicíclico no están unidos a miembros de anillo adyacentes del grupo E. Los ejemplos de dicho

grupo E incluyen 1,4-piperidinilo, 1,4-piperindonilo, 1,4-piperazinilo y 1,4-piperazonilo.

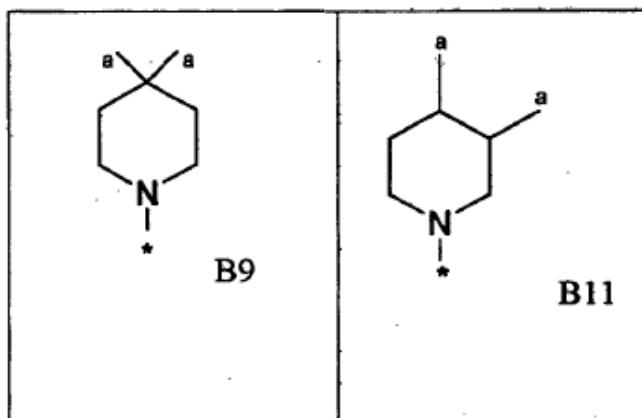
Los grupos E pueden no estar sustituidos o pueden tener hasta 4 sustituyentes R¹¹, los cuales se pueden seleccionar del grupo R¹⁰ según lo definido anteriormente en el presente documento. Sin embargo, por lo general,

- 5 los sustituyentes R¹¹ están seleccionados entre hidroxi, oxo, halógeno (por ejemplo, cloro y bromo), trifluorometilo, ciano, hidrocarbilo (C₁₋₄) opcionalmente sustituido con alcoxi (C₁₋₂) o hidroxi e hidrocarbilo (C₁₋₄) opcionalmente sustituido con alcoxi (C₁₋₂) o hidroxi.

- 10 Por lo general, hay de 0 a 3 sustituyentes, más habitualmente de 0 a 2 sustituyentes, por ejemplo, 0 o 1 sustituyente.
En una realización, el grupo E no está sustituido.

En la siguiente Tabla 2, se muestran muestra ejemplos particulares del grupo E junto con sus puntos de unión a los grupos Q¹ y Q² (^a) y el grupo bicíclico (*).

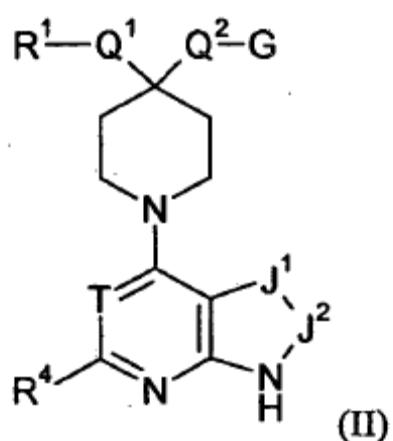
15 **Tabla 2:**



20 Un grupo E preferente es el grupo B9.

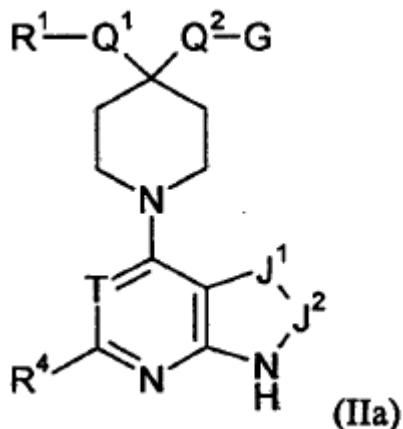
Subgrupos particulares y preferidos de fórmula (I)

Un subgrupo de compuestos de fórmula (I) tiene la fórmula general (II):



- 25 donde R¹, R⁴, Q¹, Q², T, J¹, J² y G son como se han definido en el presente documento con respecto a la fórmula (I) y los subgrupos, los ejemplos y las preferencias de los mismos. En la fórmula (II), los compuestos particulares son aquellos en los que Q¹ es un enlace o un grupo alqueno (C₁₋₂) y Q² es un enlace o un grupo metileno donde al menos uno de Q¹ y Q² representan un enlace. Preferentemente, R¹ es un grupo arilo o heteroarilo.

- 30 Dentro de la fórmula (II), un subgrupo de compuestos tiene la fórmula general (IIa)



o una sal, un solvato, un tautómero o un *N*-óxido de la misma;
siendo R¹ un grupo arilo o heteroarilo;

G-es NR²R³,

5 y siendo R⁴, Q¹, Q², T, J¹ y J² como se han definido en el presente documento.

En las fórmulas (II) y (IIa), preferentemente G es NH₂ o NHMe.

10 En las fórmulas (II) y (IIa) y en las realizaciones de las mismas, el grupo R¹ es preferentemente un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, y normalmente es un grupo arilo o heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros por anillo. Los grupos arilo y heteroarilo particulares son grupos fenilo, piridilo, furanilo y tienilo, opcionalmente sustituidos en cada caso. Se prefieren particularmente los grupos fenilo opcionalmente sustituidos.

15 Como alternativa, el grupo R¹ puede ser, por ejemplo, un grupo naftilo opcionalmente sustituido, por ejemplo, un grupo 1-naftilo opcionalmente sustituido. Un ejemplo particular de dicho grupo es 1-naftilo no sustituido.

20 El grupo arilo o heteroarilo R¹ (por ejemplo, un grupo fenilo, piridilo, furanilo o tienilo) puede estar no sustituido o sustituido con hasta 5 sustituyentes, siendo los ejemplos de sustituyentes aquellos enumerados anteriormente en los grupos R¹⁰, R^{10a}, R^{10b} y R^{10c}.

25 Los subgrupos particulares de compuestos de fórmulas (II) o (IIa) consisten en compuestos en los que R¹ es fenilo no sustituido o, más preferentemente fenilo que porta de 1 a 3 (y más preferentemente 1 o 2) sustituyentes seleccionados entre grupos hidroxi, aciloxi (C₁₋₄), flúor, cloro, bromo, trifluorometilo, ciano, hidrocarbiloxy (C₁₋₄) e hidrocarbilo (C₁₋₄), estando los grupos hidrocarbiloxy (C₁₋₄) e hidrocarbilo (C₁₋₄) opcionalmente sustituidos, en cada caso, con uno o más grupos alcoxi (C₁₋₂), halógeno, hidroxi, o grupos fenilo o piridilo opcionalmente sustituidos; acilamino (C₁₋₄), benzoilamino, pirrolidincarbonilo, piperidincarbonilo, morfolincarbonilo, piperazincarbonilo, grupos heteroarilo de cinco y seis miembros que contienen uno o dos heteroátomos seleccionados entre N, O y S, estando los grupos heteroarilo opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes alquilo (C₁₋₄); fenilo opcionalmente sustituido; piridilo opcionalmente sustituido; y fenoxi opcionalmente sustituido; siendo los sustituyentes opcionales para los grupos fenilo, piridilo y fenoxi 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre aciloxi (C₁₋₂), flúor, cloro, bromo, trifluorometilo, ciano, hidrocarbiloxy (C₁₋₂) e hidrocarbilo (C₁₋₂), estando los grupos hidrocarbiloxy (C₁₋₂) e hidrocarbilo (C₁₋₂) opcionalmente sustituidos, en cada caso, con metoxi o hidroxi.

35 Otros subgrupos más particulares de los compuestos de fórmulas (II) y (IIa) consisten en compuestos donde R¹ es fenilo no sustituido o, más preferentemente, fenilo que porta de 1 a 3 (y más preferentemente 1 o 2) sustituyentes seleccionados, de manera independiente, entre grupos hidroxi, aciloxi (C₁₋₄), flúor; cloro, bromo, trifluorometilo, ciano, alcoxi (C₁₋₄) o alquilo (C₁₋₄), estando los grupos alcoxi (C₁₋₄) o alquilo (C₁₋₄) opcionalmente sustituidos, en cada caso, con uno o más átomos de flúor o con alcoxi (C₁₋₂), hidroxi o fenilo opcionalmente sustituido; acilamino (C₁₋₄), benzoilamino, pirrolidincarbonilo, piperidincarbonilo, morfolincarbonilo, piperazincarbonilo, fenilo opcionalmente sustituido, piridilo opcionalmente sustituido y fenoxi opcionalmente sustituido, estando los grupos fenilo, piridilo y fenoxi opcionalmente sustituidos, en cada caso, con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre aciloxi (C₁₋₂), flúor, cloro, bromo, trifluorometilo, ciano, hidrocarbiloxy (C₁₋₂) e hidrocarbilo (C₁₋₂) opcionalmente sustituidos, en cada caso, por metoxi o hidroxi.

45 Aunque puede haber hasta 5 sustituyentes, más normalmente hay 0, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes, preferentemente 0, 1, 2 o 3, y más preferentemente 0, 1 o 2 sustituyentes.

En una realización de cada una de las fórmulas (II) y (IIa), R¹ es fenilo no sustituido o un grupo fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de manera independiente, entre hidroxi, aciloxi (C₁₋₄), flúor, cloro, bromo, trifluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, benciloxi, ciano, hidrocarbiloxy (C₁₋₄) e hidrocarbilo (C₁₋₄),

opcionalmente sustituidos, en cada caso, con alcoxi (C_{1-2}) o hidroxi.

Más preferentemente, el grupo R^1 es un grupo fenilo sustituido que porta 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de manera independiente, entre flúor, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, ciano, metoxi, etoxi, *i*-propoxi, metilo, etilo, propilo, isopropilo, *terc*-butilo y benciloxi.

5 En un subgrupo de los compuestos de cada una de las fórmulas (II) y (IIa), el grupo R^1 es un grupo fenilo que tiene un sustituyente en posición *para* seleccionado entre flúor, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, benciloxi, metilo, *terc*-butilo y metoxi, y opcionalmente un segundo sustituyente en posición *ortho* o *meta* seleccionado entre flúor, cloro o metilo. En dicho subgrupo, el grupo fenilo puede estar monosustituido. Como alternativa, el grupo fenilo puede estar disustituido.

10 15 En un subgrupo particular de compuestos de cada una de las fórmulas (II) y (IIa), el grupo R^1 es un grupo fenilo monosustituido que tiene un sustituyente *terc*-butilo en posición *para*.

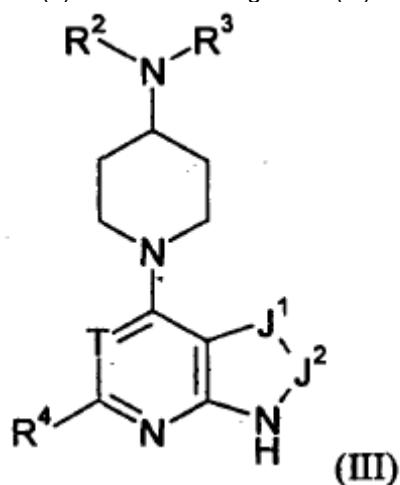
10 15 En otro subgrupo particular de compuestos de cada una de las fórmulas (II) y (IIa), el grupo R^1 es un grupo fenilo monosustituido que tiene un sustituyente cloro en posición *para*.

20 25 En un subgrupo de compuestos adicional de cada una de las fórmulas (II) y (IIa), R^1 es un grupo diclorofenilo, siendo algunos ejemplos particulares de los mismos 2,4-diclorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo y 2,3-diclorofenilo.

En cada una de las fórmulas (II) y (IIa), y en las realizaciones, los subgrupos y los ejemplos anteriores:

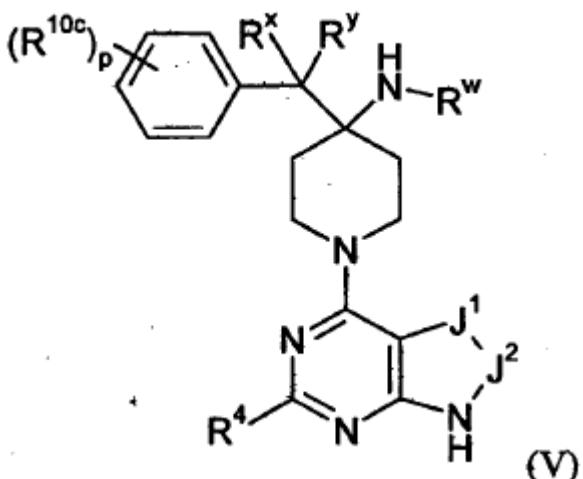
25 - Q^1 es un enlace o un grupo alquíleno (C_{1-2}) y Q^2 es un enlace o un grupo metileno donde al menos uno de Q^1 y Q^2 representan un enlace; y/o
- G es NH_2 o $NHMe$.

Otro subgrupo de compuestos de fórmula (II) tiene la fórmula general (III):



30 30 donde R^2 , R^3 , R^4 , T, J^1 y J^2 son como se han definido en el presente documento en relación con la fórmula (I), y sus subgrupos, ejemplos y preferencias.

Un subgrupo particular de compuestos se puede representar mediante la fórmula (V):



5 donde J¹, J², R⁴, p y R^{10c} son como se han definido en el presente documento, y R^w es hidrógeno o metilo y R^x y R^y son hidrógeno. En una realización, R^w es hidrógeno. En otra realización, R^w es metilo. Preferentemente, p es 0, 1 o 2, y cada sustituyente R^{10c} (cuando p es 1 o 2) está seleccionado entre los sustituyentes enumerados anteriormente en relación con R¹³ y sus realizaciones, subgrupos y ejemplos.

Los compuestos de fórmulas (V) muestran selectividad como inhibidores de la PKB con respecto a la PKA.

10 En cada una de las fórmulas (V), un grupo de sustituyentes R^{10c} preferidos consiste en cloro, flúor, metilo, etilo, isopropilo, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluorometilo, *terc*-butilo, ciano y benciloxi.

En cada una de las fórmulas (V), un grupo adicional de sustituyentes R^{10c} preferidos consiste en cloro, flúor, metilo, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluorometilo, ciano y benciloxi.

15 En las fórmulas (V), p es preferentemente 1 o 2.

En una realización, p es 1.

20 En otra realización, p es 2.

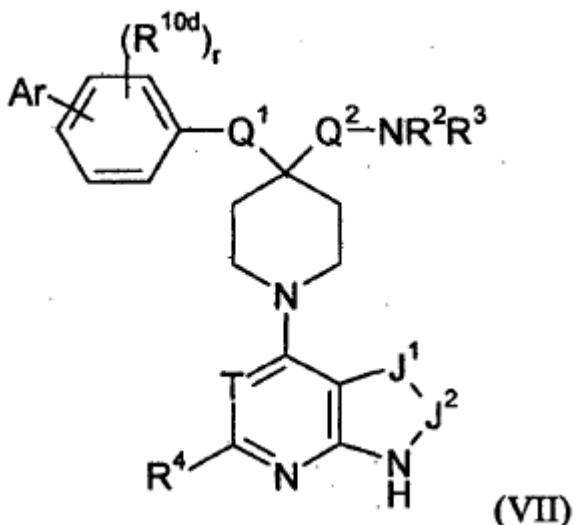
Cuando p es 1, el anillo de fenilo puede estar 2-sustituido, 3-sustituido o 4-sustituido.

Son ejemplos particulares de grupos donde p es 1 los grupos A2, A3, A5, A6, A8, A9, A10, A11, A12, A15, A18 y A19 de la Tabla 1 anterior. Son grupos más preferidos los grupos A2, A5, A10, A11, A15, A18 y A19 de la Tabla 1.

25 Cuando p es 2, el anillo fenilo puede estar por ejemplo, 2,3-disustituido, 2,4-disustituido o 2,5-disustituido.

Son ejemplos particulares de grupos donde p es 2 los grupos A4, A7, A13, A14, A16, A17 y A20 de la Tabla 1.

30 Otro subgrupo de compuestos para el uso de la invención se puede representar mediante la fórmula (VII):



donde Ar es un grupo arilo o heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros con hasta 2 miembros de anillo heteroaromáticos seleccionados entre O, N y S, y que puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre flúor, cloro, metilo y metoxi; R^{10d} es un sustituyente seleccionado entre flúor, cloro, metilo, trifluorometilo, trifluorometoxi y metoxi; r es 0, 1 o 2 (más normalmente, 0 o 1); y T, Q¹, Q², NR²R³, R⁴ y J¹-J²

5 donde se han definido en el presente documento.

En la fórmula (VII), los grupos Ar arilo o heteroarilo monocíclicos de 5 o 6 miembros particulares se pueden 10 seleccionar entre fenilo, piridilo, furilo y tienilo, opcionalmente sustituidos, en cada caso, según lo definido en el presente documento. Un grupo arilo monocíclico particular es un fenilo opcionalmente sustituido, siendo el fenilo no sustituido un ejemplo particular.

En la fórmula (VII), los compuestos preferidos son aquellos donde NR²R³ está seleccionado entre NH₂, NHMe y 15 NMe₂ (prefiriéndose particularmente NH₂); y/o R⁴ es hidrógeno o metilo (más preferentemente, hidrógeno); y/o Q¹ es CH₂; y/o Q² es un enlace

Para evitar dudas, se ha de entender que cada preferencia, realización y ejemplo general y específico de los grupos 20 R¹ se puede combinar con cada preferencia, realización y ejemplo general y específico de los grupos R² y/o R³ y/o R⁴ y/o R¹⁰ y/o R¹¹ y J¹-J² y/o T y/o Q¹ y/o Q², y que la presente solicitud engloba la totalidad de dichas combinaciones.

Por lo general, los diversos grupos funcionales y sustituyentes que constituyen los compuestos de fórmula (I) están 25 seleccionados de modo que el peso molecular del compuesto de fórmula (I) no sea superior a 1.000. Más habitualmente, el peso molecular del compuesto será inferior a 750, por ejemplo, inferior a 700, o inferior a 650 o inferior a 600 o inferior a 550. Más preferentemente, el peso molecular es inferior a 525 y, por ejemplo, es de 500 o inferior.

Los compuestos particulares para el uso de la invención son como se ilustran en los ejemplos que figuran más adelante, e incluyen:

- 30 1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilamina;
- C-[4-(4-clorofenil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-il]-metilamina;
- 4-(4-clorobencil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilamina;
- C-[4-(4-clorobencil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-il]metilamina;
- 35 4-(4-clorofenil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilamina;
- C-[4-(3-clorofenil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-il]metilamina;
- C-[4-(3,4-diclorofenil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-il]metilamina;
- C-[1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-trifluorometoxifenil)piperidin-4-il]metilamina;
- C-[1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-(4-trifluorometilfenil)piperidin-4-il]metilamina;
- 40 C-[1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-(3-trifluorometilfenil)piperidin-4-il]metilamina;
- C-[4-(3,4-difluorofenil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-il]metilamina;
- C-[4-(4-metoxifenil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-il]metilamina;
- C-[4-(4-bencilogifenil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-il]metilamina;
- [4-(4-clorofenil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-il]metil]-metilamina;
- [4-(4-clorofenil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-il]metil-isopropilamina;
- 45 [4-(4-clorobencil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-il]dimetilamina;
- C-[4-(3,4-diclorobencil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-il]metilamina;

C-[1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-(4-trifluorometoxibencil)piperidin-4-il]metilamina;
 4-(3,4-diclorobencil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilamina;
 4-(3,4-diclorobencil)-1-(9*H*-purin-6-il)piperidin-4-ilamina;
 1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-(4-trifluorometoxibencil)piperidin-4-ilamina;
 5 1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-(3-clorobencil)piperidin-4-ilamina;
 4-(2-clorobencil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilamina;
 4-(4-terc-butilbencil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilamina;
 4-(3-metoxibencil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilamina;
 10 4-(3-trifluorometoxibencil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilamina;
 4-(2,4-diclorobencil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilamina;
 4-(2-cloro-4-fluorobencil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilamina;
 15 [4-(4-clorobencil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-il]metilamina;
 1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-(2-trifluorometoxibencil)piperidin-4-ilamina;
 4-(2,5-diclorobencil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilamina;
 4-(2,3-diclorobencil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilamina;
 20 4-clorobencilamida de ácido 4-amino-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-carboxílico;
 3-clorobencilamida de ácido 4-amino-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-carboxílico;
 4-trifluorometil-bencilamida de ácido 4-amino-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-carboxílico;
 4-fluorobencilamida de ácido 4-amino-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-carboxílico;
 2-clorobencilamida de ácido 4-amino-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-carboxílico;
 25 4-trifluorometoxi-bencilamida de ácido 4-amino-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-carboxílico;
 (4-clorobencil)metilamina de ácido 4-amino-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-carboxílico;
 4-terc-butilbencilamida de ácido 4-amino-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-carboxílico;
 2,4-diclorobencilamida de ácido 4-amino-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-carboxílico;
 3,4-diclorobencilamida de ácido 4-amino-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-carboxílico; y
 4-(4-clorobenciloximetil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilamina;
 [4-amino-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-il]-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il)metanona;
 [4-amino-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-il]-2-fenilpirrolidin-1-il)metanona;
 30 N-[4-amino-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilmetil]-4-clorobenzamida;
 4-bifenil-4-ilmetil-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilamina;
 4-bifenil-2-ilmetil-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilamina;
 4-(2-metoxibencil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilamina;
 4-naftalen-1-ilmetil-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilamina;
 35 4-cloro-2-fluorobencilamida de ácido 4-amino-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-carboxílico;
 (bifenil-3-ilmetil)amida de ácido 4-amino-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-carboxílico;
 4-bifenil-3-ilmetil-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilamina; y
 4-(6-clorobifenil-3-ilmetil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilamina; y

40 sales, solvatos, tautómeros y *N*-óxidos de los mismos.

Sales, solvatos, tautómeros, isómeros, *N*-óxidos, ésteres, profármacos e isótopos

A no ser que se especifique lo contrario, las referencias a un determinado compuesto también incluyen formas iónicas, sales, solvatos y formas protegidas del mismo, por ejemplo, como se describe más adelante.

Muchos compuestos de fórmula (I) pueden estar presentes en forma de sales, por ejemplo, sales de adición de ácido o, en determinados casos, sales de bases orgánicas e inorgánicas tales como sales carboxilato, sulfonato y fosfato. La totalidad de dichas sales entran dentro del alcance de la presente invención y las referencias a los compuestos de fórmula (I) incluyen las formas salinas de dichos compuestos. Como en los apartados anteriores de la presente solicitud, todas las referencias a la fórmula (I) también se refieren a las fórmulas (II), (IIa), (III), (V), y los subgrupos de los mismos a no ser que el contexto indique lo contrario.

55 Las formas salinas se pueden seleccionar y preparar de acuerdo con los métodos descritos en "Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use", P. Heinrich Stahl (Editor), Camille G. Wermuth (Editor), ISBN: 3-90639-026-8, tapa dura, 388 páginas, agosto de 2002.

60 Las sales de adición de ácido se pueden formar a partir de una gran variedad de ácidos, tanto inorgánicos como orgánicos. Los ejemplos de sales de adición de ácido incluyen sales formadas con un ácido seleccionado del grupo que consiste en ácidos acético, 2,2-dicloroacético, adípico, algínico, ascórbico (por ejemplo, L-ascórbico), L-asparático, bencenosulfónico, benzoico, 4-acetamidobenzoico, butanoico, (+)-canfórico, canforsulfónico, (+)-(1S)-canfor-10-sulfónico, cárlico, caproico, caprílico, cinámico, cítrico, ciclámico, dodecilsulfúrico, etano-1,2-disulfónico, etanosulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, fórmico, fumárico, galactárico, gentísico, glucoheptónico, D-glucónico, glucurónico (por ejemplo, D-glucurónico), glutámico (por ejemplo, L-glutámico), α -oxoglutárico, glicólico, hipúrico, bromhídrico, clorhídrico, yodhídrico, isetiónico, láctico (por ejemplo, (+)-L-láctico y (\pm)-DL-láctico), lactobiónico, maleico, málico, (-)-L-málico, malónico, (\pm)-DL-mandélico, metanosulfónico, naftalenosulfónico (por ejemplo,

naftaleno-2-sulfónico), naftaleno-1,5-disulfónico, 1-hidroxi-2-naftoico, nicotínico, nítrico, oleico, orótico, oxálico, palmítico, pamoico, fosfórico, propiónico, L-piroglutámico, salicílico, 4-aminosalicílico, sebácico, esteárico, succínico, sulfúrico, tánico, (+)-L-tartárico, tiociánico, toluenosulfónico (por ejemplo, *p*-toluenosulfónico), undecilénico y valérico, y también aminoácidos acilados y resinas de intercambio catiónico.

- 5 Por ejemplo, cuando el compuesto es aniónico o tiene un grupo funcional que puede ser aniónico (por ejemplo, -COOH puede ser -COO⁻), se puede formar una sal con un catión adecuado. Los ejemplos de cationes inorgánicos adecuados incluyen, pero sin limitación, iones de metales alcalinos tales como Na⁺ y K⁺, cationes alcalinotérreos tales como Ca²⁺ y Mg²⁺, y otros cationes tales como Al³⁺. Los ejemplos de cationes orgánicos adecuados incluyen, pero sin limitación, ión amonio (es decir, NH₄⁺) e iones amonio sustituidos (por ejemplo, NH₃R⁺, NH₂R²⁺, NHR³⁺, NR₄⁺). Los ejemplos de iones amonio sustituidos adecuados son los derivados de: etilamina, dietilamina, diciclohexilamina, trietilamina, butilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, bencilamina, fenilbencilamina, colina, meglumina y trometamina, así como aminoácidos tales como lisina y arginina. Un ejemplo de ión amonio cuaternario común es N(CH₃)₄⁺.
- 10 15 Cuando los compuestos de fórmula (I) contienen una función amina, pueden formar sales de amonio cuaternario, por ejemplo, mediante reacción con un agente alquilante de acuerdo con métodos bien conocidos por los expertos en la materia. Dichos compuestos de amonio cuaternario entran dentro del alcance de la fórmula (I).
- 20 25 30 Por lo general, las formas salinas de los compuestos para el uso de la invención son sales farmacéuticamente aceptables y, en Berge *et al.*, 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts", *J. Pharm. Sci.* Vol. 66, pág. 1-19, se describen ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, también se pueden preparar sales que no son farmacéuticamente aceptables, como formas intermedias que después se pueden convertir en sales farmacéuticamente aceptables. Dichas formas de sales que no son farmacéuticamente aceptables, que se pueden usar, por ejemplo, en la purificación o separación de los compuestos para el uso de la invención, también forman parte de la misma.

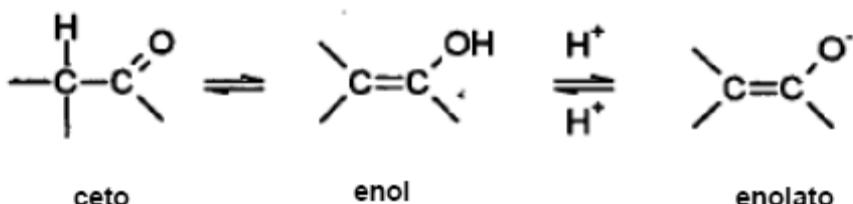
Los compuestos de fórmula (I) que contienen una función amina también pueden formar *N*-óxidos. En el presente documento, las referencias a un compuesto de fórmula (I) que contiene una función amina también incluyen el *N*-óxido.

Cuando un compuesto contiene varias funciones amina, uno o más átomos de nitrógeno se pueden oxidar para formar un *N*-óxido. Los ejemplos particulares de *N*-óxidos son los *N*-óxidos de amina terciaria o un átomo de nitrógeno de un heterociclo que contiene nitrógeno.

35 40 Los *N*-óxidos se pueden formar mediante el tratamiento de la amina correspondiente con un agente oxidante tal como peróxido de hidrógeno o un perácido (por ejemplo, ácido peroxicarboxílico), véase por ejemplo, "Advances Organic Chemistry", de Jerry March, IV Edición, Wiley Interscience, páginas. Más particularmente, los *N*-óxidos se pueden preparar mediante el procedimiento de L. W. Deady (*Syn. Comm.* 1977, 7, 509-514), en los que el compuesto amina se hace reaccionar con ácido *m*-cloroperoxibenzoico (MCPBA), por ejemplo, en un disolvente inerte tal como díclorometano.

45 Los compuestos de fórmula (I) pueden estar presentes en una serie de formas geométricas isoméricas y tautoméricas diferentes, y las referencias a compuestos de fórmula (I) incluyen la totalidad de dichas formas. Para evitar dudas, cuando un compuesto pueda existir en una de varias formas geométricas isoméricas o tautoméricas, aunque solo se describa o muestre específicamente una de ellas, todas las demás están englobadas por la fórmula (I).

50 Otros ejemplos de formas tautoméricas incluyen formas ceto, enol y enolato, por ejemplo, en los siguientes pares tautoméricos: ceto/enol (ilustrado a continuación), imina/enamina, amida/imino-alcohol, amidina/amidina, nitroso/oxima, tiocetona/enetiol y nitro/aci-nitro.



55 Cuando los compuestos de fórmula (I) contienen uno o más centros quirales, y pueden estar presentes en forma de dos o más isómeros ópticos, las referencias a los compuestos de fórmula (I) incluyen todas las formas isoméricas ópticas de los mismos (por ejemplo, enantiómeros, epímeros y diastereoisómeros), bien como isómeros ópticos individuales o como mezclas (por ejemplo, mezclas racémicas) de dos o más isómeros ópticos, a no ser que el contexto requiera lo contrario.

Los isómeros ópticos se pueden caracterizar e identificar por su actividad óptica (es decir, como isómeros + y -, o como isómeros d y l) o se pueden caracterizar en términos de su estereoquímica absoluta usando la nomenclatura R y S desarrollada por Cahn, Ingold y Prelog; véase "Advanced Organic Chemistry" de Jerry March, IV Edición, John Wiley & Sons, Nueva York, 1992, páginas 109-114, y véase también Cahn, Ingold y Prelog, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1966, 5, 385-415.

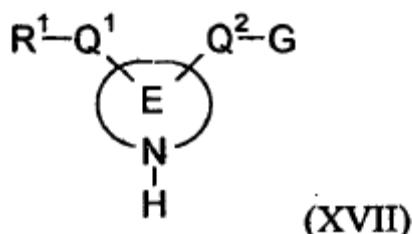
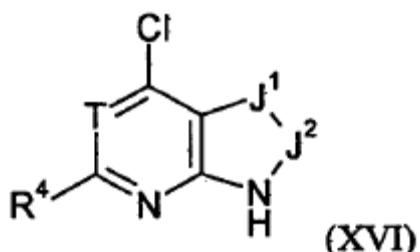
- 5 Los isómeros ópticos se pueden separar mediante una serie de técnicas, incluyendo la cromatografía quiral (cromatografía sobre un soporte quiral), y dichas técnicas son bien conocidas por los expertos en la materia.
- 10 Cuando los compuestos de fórmula (I) existen en dos o más formas isoméricas ópticas, un enantiómero de un par de enantiómeros puede presentar ventajas frente al otro enantiómero, por ejemplo, en términos de actividad biológica. Así pues, en determinadas circunstancias puede ser deseable usar como agente terapéutico solo un par de enantiómeros o solo una pluralidad de diastereoisómeros. Por consiguiente, la invención proporciona composiciones que contienen un compuesto de fórmula (I) que tiene uno o más centros quirales, donde al menos el 55 % (por ejemplo, al menos el 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 % o 95 %) del compuesto de fórmula (I) está presente como un isómero óptico simple (por ejemplo, enantiómero o diastereoisómero). En una realización general, un 99 % o más (por ejemplo, esencialmente todo) de la cantidad total del compuesto de fórmula (I) puede estar presente como un isómero óptico simple (por ejemplo, enantiómero o diastereoisómero).
- 15 20 Los compuestos para el uso de la invención incluyen compuestos con una o más sustituciones isotópicas, y las referencias a un elemento particular incluyen en su alcance todos los isótopos del elemento. Por ejemplo, una referencia a hidrógeno incluye en su alcance ^1H , ^2H (D) y ^3H (T). De igual manera, las referencias a carbono y oxígeno incluyen en su alcance ^{12}C , ^{13}C y ^{14}C , y ^{16}O y ^{18}O , respectivamente.
- 25 30 Los isótopos pueden ser radiactivos o no radiactivos. En una realización de la invención, los compuestos de uso no contienen ningún isótopo radiactivo. Dichos compuestos se prefieren para un uso terapéutico. No obstante, en otra realización, el compuesto puede contener uno o más radioisótopos. Los compuestos que contienen dichos radioisótopos pueden ser útiles en un contexto de diagnóstico.
- 35 40 La fórmula (I) también engloba ésteres tales como ésteres de ácido carboxílico y ésteres aciloxi de los compuestos de fórmula (I) que portan un grupo ácido carboxílico o hidroxi. En una realización de la invención, la fórmula (I) incluye dentro de su alcance ésteres de los compuestos de fórmula (I) que portan un grupo ácido carboxílico y un grupo hidroxi. En otra realización, la fórmula (I) no incluye dentro de su alcance los ésteres de compuestos de fórmula (I) que portan un grupo de ácido carboxílico o un grupo hidroxilo. Los ejemplos de ésteres son compuestos que contienen el grupo $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$, donde R es un sustituyente éster, por ejemplo, un grupo alquilo (C_{1-7}), un grupo heterociclico (C_{3-20}) o un grupo arilo (C_{5-20}), preferentemente un grupo alquilo (C_{1-7}). Los ejemplos particulares de grupos éster incluyen, pero sin limitación, $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ y $-\text{C}(=\text{O})\text{OPh}$. Los ejemplos de grupos aciloxi (éster inverso) están representados por $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$, donde R es un sustituyente aciloxi, por ejemplo, un grupo alquilo (C_{1-7}), un grupo heterociclico (C_{3-20}) o un grupo arilo (C_{5-20}), preferentemente un grupo alquilo (C_{1-7}). Los ejemplos particulares de grupos aciloxi incluyen, pero sin limitación, $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_3$ (acetoxi), $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{Ph}$ y $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{Ph}$.
- 45 La fórmula (I) también engloba cualquier forma polimórfica de los compuestos, solvatos (por ejemplo, hidratos), complejos (por ejemplo, complejos de inclusión o clatados con compuestos tales como ciclodextrinas, o complejos con metales) de los compuestos, y profármacos de los compuestos. El término "profármacos" pretende significar, por ejemplo, cualquier compuesto que se convierte *in vivo* en un compuesto biológicamente activo de fórmula (I).
- 50 55 Por ejemplo, algunos profármacos son ésteres del compuesto activo (por ejemplo, un éster metabólicamente lábil y fisiológicamente aceptable). Durante el metabolismo, el grupo éster ($-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$) se escinde proporcionando el fármaco activo. Dichos ésteres se pueden formar mediante la esterificación, por ejemplo, de cualquiera de los grupos de ácido carboxílico ($-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$) del compuesto precursor, cuando sea apropiado con la protección previa de cualquier otro grupo reactivo presente en el compuesto precursor, seguida por la desprotección si es necesario.
- 60 65 Los ejemplos de dichos ésteres metabólicamente lábiles incluyen aquellos de fórmula $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$, donde R es:
- alquilo (C_{1-7}) (por ejemplo, -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -sBu, -iBu, -tBu);
aminoalquilo (C_{1-7}) (por ejemplo, aminoetilo; 2-(*N,N*-dietilamino)etilo; 2-(4-morfolin)etilo); y
aciloxi-alquilo (C_{1-7}), (por ejemplo, aciloximetilo,
aciloxietilo,
pivaloiloximetilo,
acetoximetilo,
1-acetoxietilo,
1-(1-metoxi-1-metil)etil-carboniloxietilo,
1-(benzoloxi)etilo;
isopropoxi-carboniloxi-metilo,
1-isopropoxi-carboniloxietilo;

- ciclohexil-carboniloximetilo,
 1-ciclohexil-carboniloxietilo,
 ciclohexiloxi-carboniloximetilo,
 5 1-ciclohexiloxi-carboniloxietilo,
 (4-tetrahidropiraniloxi)carboniloximetilo,
 1-(4-tetrahidropiraniloxi)carboniloxietilo,
 (4-tetrahidropiranil)carboniloximetilo; y
 1-(4-tetrahidropiranil)carboniloxietilo).
- 10 Además, algunos profármacos se activan enzimáticamente produciendo el compuesto activo o un compuesto que, mediante una reacción química adicional, proporciona el compuesto activo (por ejemplo, como en la terapia con profármaco enzimático dirigido a anticuerpo (ADEPT), la terapia con profármaco enzimático dirigido a gen (GDEPT), la terapia con profármaco enzimático dirigido a polímero (PDEPT), la terapia con profármaco enzimático dirigido a ligando (LIDEP), etc.). Por ejemplo, el profármaco puede ser un derivado de azúcar u otro conjugado de glucósido, 15 o puede ser un derivado de éster de aminoácido.

Métodos de preparación de los compuestos de fórmula (I)

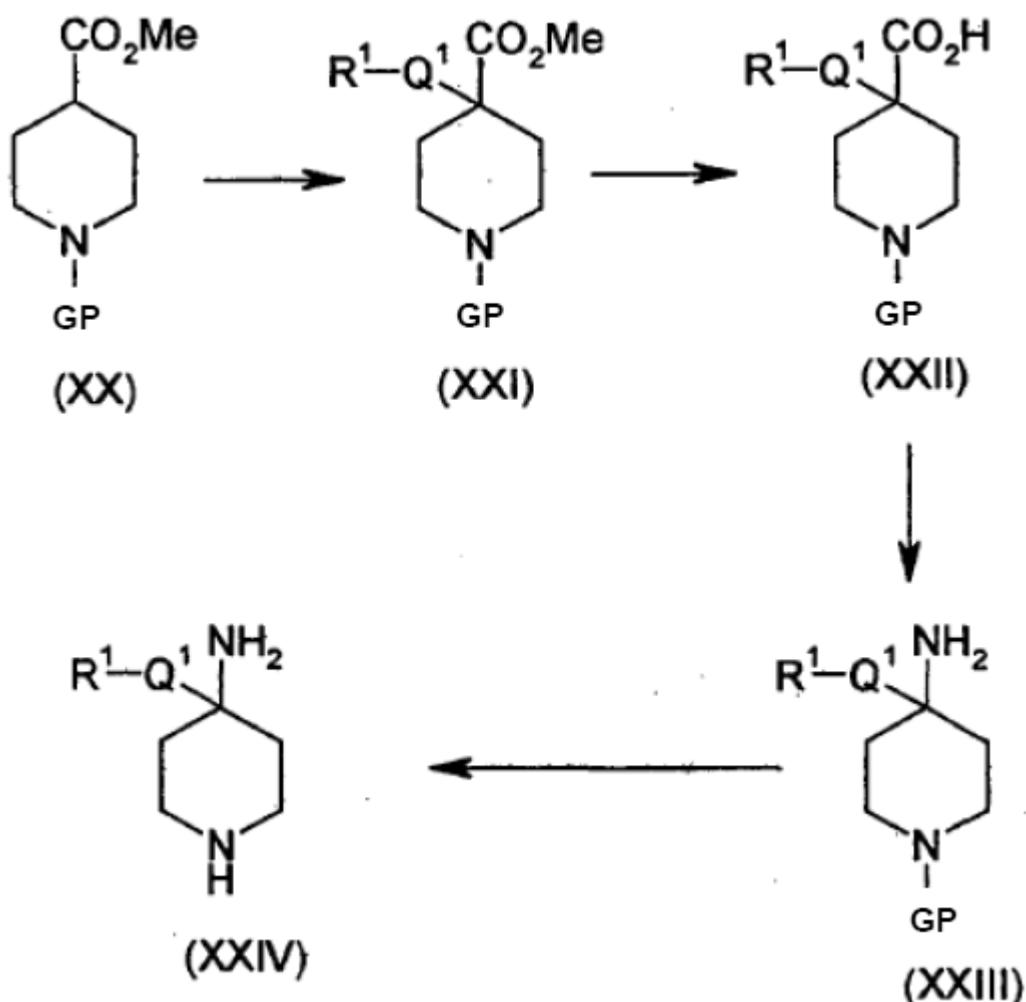
En el presente apartado, las referencias a los compuestos de fórmula (I) incluyen las fórmulas (II), (III), (V), y cada 20 uno de los subgrupos de las mismas según lo definido en el presente documento, a no ser que el contexto requiera lo contrario.

Los compuestos de fórmula (I), se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XVI) donde T es N, con un compuesto de fórmula (XVII) o un derivado protegido del mismo donde R¹, Q¹, Q² y G son como se han 25 definido en el presente documento, y el anillo E representa un grupo cíclico E que contiene un grupo NH nucleófilo como un miembro del anillo.



Por lo general, la reacción se lleva a cabo en un disolvente polar tal como un alcohol (por ejemplo, etanol, propanol o 30 n-butanol) a una temperatura elevada, por ejemplo, a una temperatura en el intervalo de 90°C a 160°C, opcionalmente en presencia de una amina no interferente, tal como trietilamina. La reacción se puede llevar a cabo en un tubo sellado, en particular, cuando la temperatura de reacción deseada es superior al punto de ebullición del disolvente. La reacción normalmente se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 100°C a 130°C, y, por consiguiente, se pueden usar disolventes de mayor punto de ebullición, tal como dimetilformamida. En 35 general, se usará un exceso de amina nucleófila y/o, en la mezcla de reacción, se incluirá una base no reactiva adicional tal como trietilamina. El calentamiento de la mezcla de reacción se puede realizar mediante los medios habituales o mediante el uso de un calentador de microondas.

40 Los compuestos intermedios de fórmula (XVII), donde E es un grupo piperidina, Q¹ es un grupo enlazador de hidrocarburo saturado, y tanto Q¹ como Q² están unidos en la posición 4 del grupo piperidina, se pueden preparar mediante la secuencia de reacciones mostrada en el Esquema 1.



Esquema 1

En el Esquema 1, en primer lugar, se protege una 1,4-metoxicarbonilpiperidina de forma convencional, por ejemplo, 5 por medio de un grupo *t*-butiloxicarbonilo (boc), mediante la reacción con carbonato de di-*terc*-butilo en presencia de una base no interferente, dando el compuesto protegido (XX). A continuación, se alquila el carboximetilester de piperidina protegido (XX) en posición α en relación con el grupo carbonilo del éster mediante la reacción con una base fuerte tal como diisopropilamida de litio (LDA), y un compuesto de fórmula $R^1Q^1\text{-Hal}$, donde Hal es un halógeno, preferentemente bromo, y Q^1 es un grupo hidrocarburo saturado. Después, se hidroliza el éster (XXI), 10 obteniéndose el ácido carboxílico (XXII) correspondiente usando un hidróxido de metal alcalino, tal como hidróxido de sodio. El ácido carboxílico (XXII) se puede usar para preparar una selección de diferentes productos intermedios de amina que, a su vez, se pueden convertir en los compuestos de fórmula (II). Por ejemplo, como se muestra en el Esquema 1, el ácido carboxílico se puede convertir en el cloruro de ácido (por ejemplo, mediante el tratamiento con cloruro de oxalilo y, opcionalmente, una cantidad catalítica de DMF, o mediante el tratamiento de una sal del ácido 15 con cloruro de oxalilo), y después hacerlo reaccionar con azida de sodio para formar la azida ácida (no mostrada). A continuación, se puede calentar la azida ácida para generar una reorganización en una reacción de Curtius (véase "Advanced Organic Chemistry", IV Edición, de Jerry March, John Wiley & Sons, 1992, páginas 1091-1092), dando el compuesto (XXIII), en el que el grupo amino está unido directamente al anillo de piperidina. Después se desprotege 20 la amina (XXIII) de acuerdo con los métodos convencionales (por ejemplo, usando ácido clorhídrico en caso de un grupo protector Boc) y se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (XIV), dando un compuesto de fórmula (I).

En una secuencia de reacciones alternativa, el éster (XXI) se puede reducir, obteniéndose el alcohol correspondiente que, tras desproteger el átomo de nitrógeno del anillo de piperidina, se puede hacer reaccionar con un compuesto de fórmula (XXV), en la que Q^2 es CH_2 y G es OH. El alcohol se puede oxidar en el aldehído usando 25 peryodinano Dess-Martin (véase Dess, D. B.; Martin, J. C. J. Org. Soc., 1983, 48, 4155 y "Organic Syntheses", Vol. 77, 141) o perrutenato de tetrapropilamonio (TPAP). El aldehído resultante se puede usar para una variedad de interconversiones sintéticas tales como la aminación reductora usando cianoborohidruro de sodio y una amina HNR^2R^3 , dando un compuesto de fórmula (XVII) en la que Q^2 es CH_2 y G es HNR^2R^3 .

30 El ácido carboxílico (XXII) también se puede convertir en una amida mediante reacción con una amina HNR^2R^3 en

condiciones adecuadas para formar un enlace de amida. La reacción de acoplamiento entre el ácido (XXII) y la amina HNR^2R^3 se lleva a cabo preferentemente en presencia de un reactivo del tipo normalmente usado en la formación de enlaces peptídicos. Los ejemplos de dichos reactivos incluyen 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC) (Sheehan *et al.*, *J. Amer. Chem Soc.* 1955, 77, 1067), 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)-carbodiimida (denominada en el presente documento EDC o EDAC) (Sheehan *et al.*, *J Org. Chem.*, 1961, 26, 2525), agentes de acoplamiento a base de uronio tales como hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) y agentes de acoplamiento a base de fosfonio tales como hexafluorofosfato de 1-benzo-triazoliloxi-tris(pirrolidin)fosfonio (PyBOP) (Castro *et al.*, *Tetrahedron Letters*, 1990, 31, 205). Los agentes de acoplamiento a base de carbodiimida se usan ventajosamente en combinación con 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt) (L. A. Carpino, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1993, 115, 4397) o 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) (Konig *et al.*, *Chem. Ber.*, 103, 708, 2024-2034). Los agentes de acoplamiento incluyen EDC (EDAC) y DCC en combinación con HOAt o HOBt.

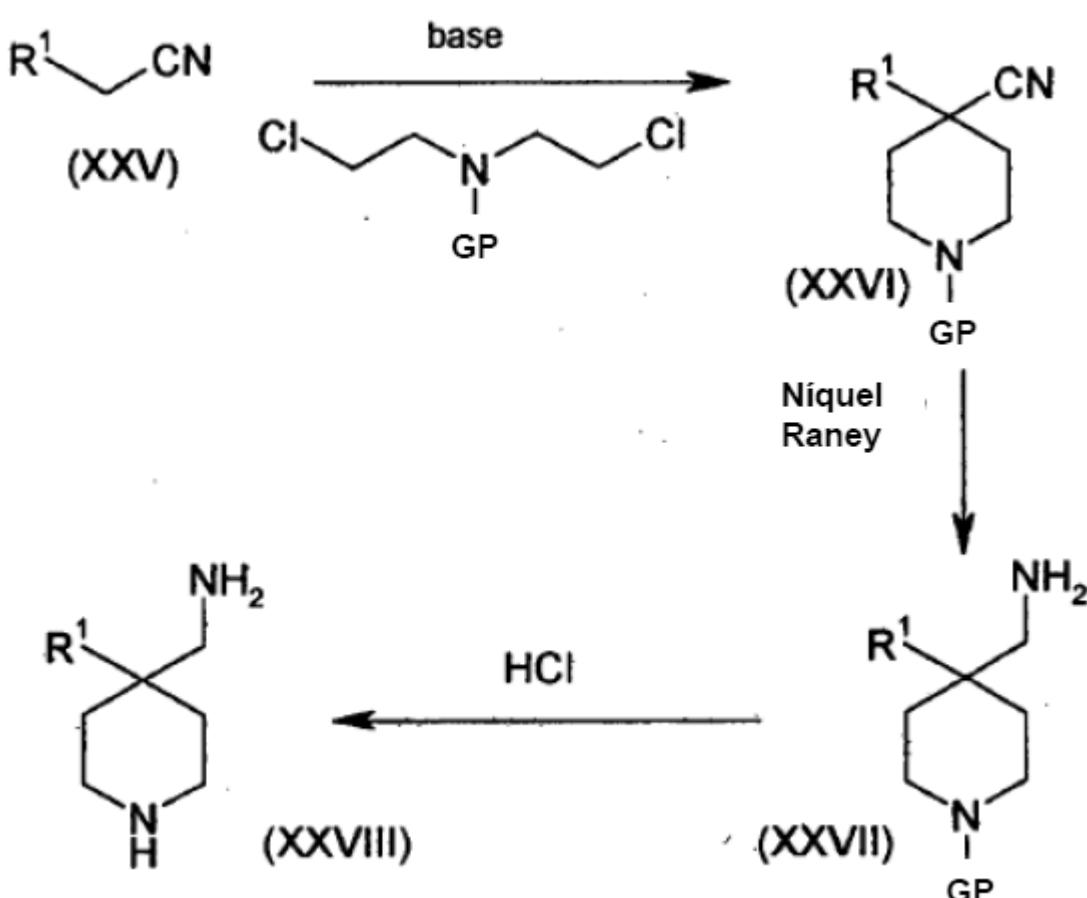
Por lo general, la reacción de acoplamiento se lleva a cabo en un disolvente no acuoso, no próctico, tal como acetonitrilo, dioxano, sulfóxido de dimetilo, diclorometano, dimetilformamida o *N*-metilpirrolidina, o en un disolvente acuoso, opcionalmente junto con uno o más codisolvientes miscibles. La reacción se puede llevar a cabo a temperatura ambiente o, si los reactivos son menos reactivos (por ejemplo, en el caso de las anilinas bajas en electrones que portan grupos de retirada de electrones tales como grupos sulfonamida), a una temperatura apropiadamente elevada. La reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base no interferente, por ejemplo, una amina terciaria tal como trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina.

Cuando la amina HNR^2R^3 es amoníaco, la reacción de acoplamiento de amida se puede llevar a cabo usando 1,1-carbonildiimidazol (CDI) para activar el ácido carboxílico antes de la adición del amoníaco.

Como alternativa, se puede usar un derivado reactivo de ácido carboxílico, por ejemplo, un cloruro de ácido o anhídrido. La reacción con un derivado reactivo tal como un anhídrido normalmente se realiza agitando la amina y el anhídrido a temperatura ambiente en presencia de una base tal como piridina.

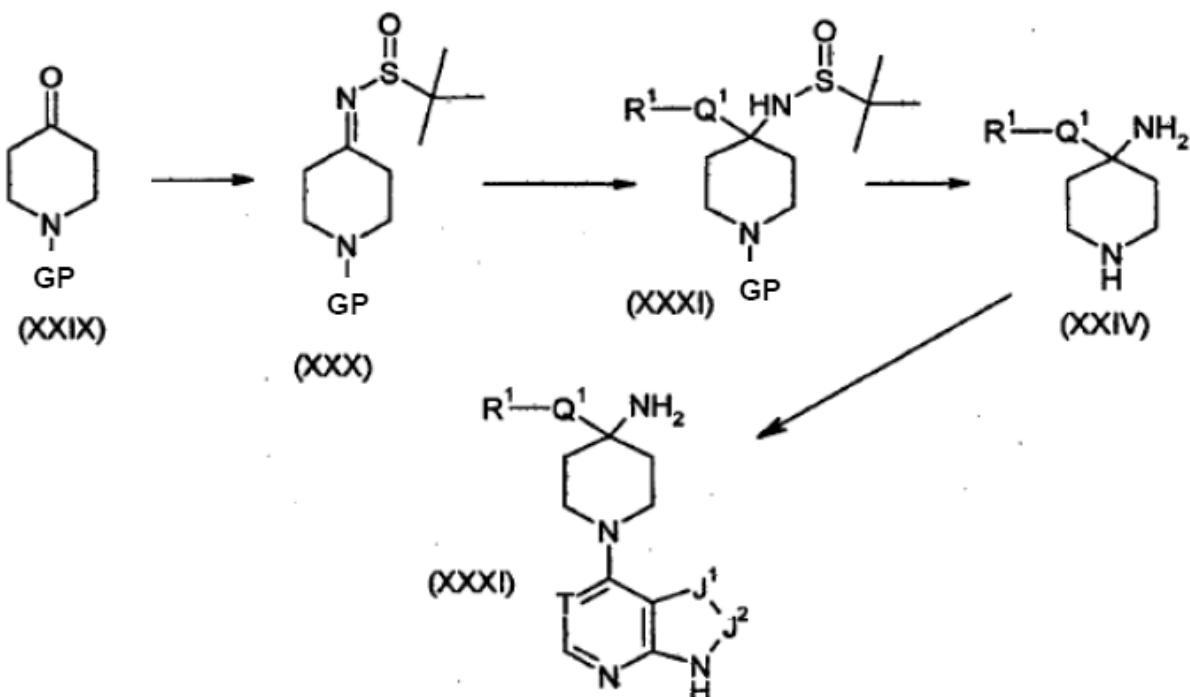
La amida resultante (no mostrada) se puede reducir usando un agente reductor de hidruro tal como hidruro de litio y aluminio en presencia de cloruro de aluminio, dando la amina correspondiente.

Los compuestos de fórmula (XVII) donde E es un grupo piperidina, Q¹ es un enlace y R¹ es un grupo arilo o heteroarilo se pueden preparar usando la secuencia de etapas que se muestra en el Esquema 2.



Esquema 2

- Como se muestra en el Esquema 2, el nitrilo (XXV) en el que R¹ es un grupo arilo o heteroarilo se hace reaccionar con una base y bis(2-cloroethyl)amina N-protectada (GP = grupo protector), dando el nitrilo de piperidina (XXVI), que se puede reducir después, dando la amina (XXVII), usando níquel de Raney y, a continuación, desproteger (por ejemplo, usando HCl cuando el grupo protector es lábil a ácidos), dando la amina (XXVIII). Como alternativa, el nitrilo (XXVI) se puede hacer reaccionar con un compuesto de fórmula (XVI), dando un compuesto de fórmula (I) en la que Q² y G forman juntos un grupo nitrilo.
- Los compuestos de fórmula (I) en la que E es un anillo de piperidina, Q² es un enlace y G es un grupo amino también se pueden preparar mediante la secuencia de reacción que se muestra en el Esquema 3.



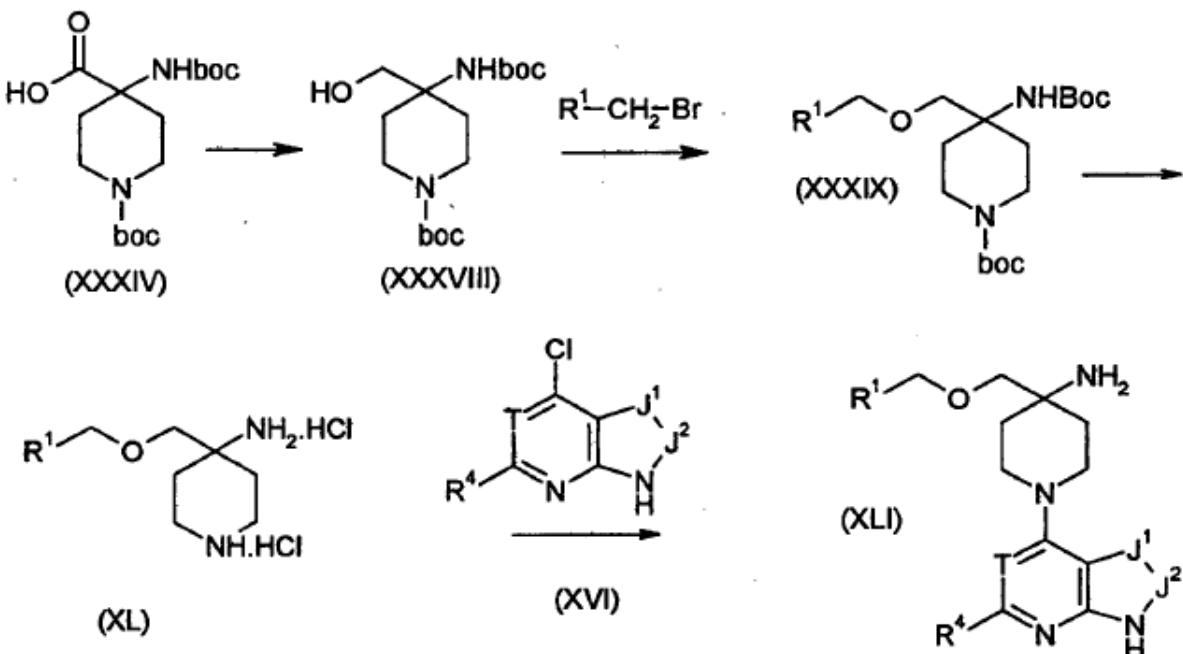
15

Esquema 3

- Como se muestra en el Esquema 3, se hace reaccionar una 4-piperidona protegida (XXIX) en la que el GP es un grupo protector, tal como Boc, con *terc*-butilsulfimida en presencia de tetraetóxido de titanio, en un disolvente polar seco tal como THF, dando la sulfimina (XXX). Por lo general, la reacción se lleva a cabo bajo calentamiento, por ejemplo, a la temperatura de reflujo del disolvente. A continuación, se hace reaccionar la sulfimina (XXX) con un reactivo organometálico, por ejemplo, un reactivo de Grignard tal como un bromuro de arilmagnesio o de aralquilo, adecuado para introducir el resto R¹-Q¹, dando la sulfonamida (XXXI). El grupo *terc*-butilsulfínico se puede eliminar después mediante hidrólisis en una mezcla de ácido clorhídrico/dioxano/metanol, dando la amina (XXIV). A continuación, se puede hacer reaccionar la amina (XXIV) con un cloro-heterociclo (XVI) en las condiciones descritas anteriormente, dando el producto (XXXI), es decir, un compuesto de fórmula (I) en la que E es piperidina, Q² es un enlace y G es un grupo amino.

El compuesto correspondiente donde Q² es un enlace y G es un grupo alquilamino (por ejemplo, metilamino) se puede preparar a partir del compuesto intermedio de *terc*-butilsulfínico (XXXI) mediante la reacción del producto intermedio (XXXI) con una base fuerte, por ejemplo, un hidruro metálico tal como hidruro de sodio, seguida de la adición de un haluro de alquilo tal como yoduro de metilo. Por lo general, la reacción se lleva a cabo en un disolvente aprótico polar tal como dimetilformamida a temperatura reducida, por ejemplo, a 0-5 °C.

Los compuestos de fórmula (I) en la que Q¹ contiene un enlace éter se pueden preparar de forma análoga a los métodos descritos anteriormente para los compuestos en los que Q¹ contiene un enlace amida. La preparación de los compuestos que contienen un enlace éter se ilustra mediante la secuencia de reacciones expuesta en el Esquema 5.



Esquema 5

- 5 En el Esquema 5, el aminoácido de piperidina *N*-protegido (XXXIV) se reduce en el alcohol correspondiente (XXXVIII) usando un agente reductor tal como hidruro de litio y aluminio en un disolvente aprótico polar tal como tetrahidrofurano, normalmente a aproximadamente la temperatura ambiente. A continuación, se trata el alcohol (XXXVIII) con una base fuerte, por ejemplo, un hidruro metálico tal como hidruro de sodio, para formar el alcoholato, que luego se hace reaccionar con el bromuro de arilmethyl o de heteroarilmethyl R¹-CH₂Br para formar el éter (XXXIX). La reacción de formación de éter se lleva a cabo normalmente a temperatura reducida (por ejemplo, aproximadamente a 0 °C) usando un disolvente aprótico polar tal como DMF. Después, se desprotege el éter mediante métodos convencionales y se hace reaccionar el éter desprotegido (XL) con el compuesto de cloro (XVI) en las condiciones anteriormente descritas, dando el producto (XLI).
- 10 Una vez formados, muchos de los compuestos de fórmula (I) se pueden convertir en otros compuestos de fórmula (I) usando interconversiones convencionales de grupos funcionales.
- 15 Una vez formados, muchos de los compuestos de fórmula (I) se pueden convertir en la alquilamina correspondiente mediante alquilación reductora o mediante la formación del derivado N-Boc y la reacción con un agente de alquilación, tal como yoduro de metilo, en presencia de una base. Como alternativa, la amina se puede convertir en un grupo cíclico mediante métodos bien conocidos por los expertos en la materia.

20 Los compuestos en los que NR²R³ es un grupo NH₂ se pueden convertir en la alquilamina correspondiente mediante alquilación reductora o mediante la formación del derivado N-Boc y la reacción con un agente de alquilación, tal como yoduro de metilo, en presencia de una base. Como alternativa, la amina se puede convertir en un grupo cíclico mediante métodos bien conocidos por los expertos en la materia.

25 Por ejemplo, en "Advanced Organic Chemistry", de Jerry March, IV edición, 119, Wiley Interscience, Nueva York, *Fiesers Reagents for Organic Synthesis*, Volúmenes 1-17, John Wiley, editado por Mary Fieser (ISBN: 0-471-58283-2), y "Organic Syntheses", Volúmenes 1-8, John Wiley, editado por Jeremiah P. Freeman (ISBN: 0-471-31192-8), se pueden encontrar ejemplos de interconversiones de grupos funcionales, y ejemplos de reactivos y condiciones para llevar a cabo dichas conversiones.

Grupos protectores

- 30 En muchas de las reacciones anteriormente descritas, puede ser necesario proteger uno o más grupos para evitar que la reacción se produzca en un lugar no deseado de la molécula. En "Protective Groups in Organic Synthesis" (T. Green y P. Wuts; III edición; John Wiley and Sons, 1999), se pueden encontrar ejemplos de grupos protectores y de métodos para proteger y desproteger grupos funcionales.
- 35 Un grupo hidroxi se puede proteger, por ejemplo, como un éter (-OR) o un éster (-OC(=O)R), por ejemplo, en forma de: un *t*-butiléter, un benciléter, un benzhidriléter (difenilmetyléter) o un tritiléter (trifenilmetyléter); un trimetilsililéter o un *t*-butildimetsilsililéter; o un acetiléster (-OC(=O)CH₃, -OAc). Un grupo aldehído o cetona se puede proteger, por ejemplo, como un acetal (R-CH(OR)₂) o un cetal (R₂C(OR)₂), respectivamente, en el que el grupo carbonilo (>C=O) se convierte en un diéter (>C(OR)₂), por ejemplo, mediante la reacción con un alcohol primario. El grupo aldehído o cetona se regenera fácilmente por hidrólisis usando un gran exceso de agua en presencia de ácido. Un grupo amina se puede proteger, por ejemplo, como una amida (-NRCO-R) o un uretano (-NRCO-OR), por ejemplo, como: una metilamida (-NHCO-CH₃); una benciloxiamida (-NHCO-OCH₂C₆H₅, -NH-Cbz); como una *t*-butoxiamida (-NHCO-

OC(CH₃)₃, -NH-Boc); una 2-bifenil-2-propoxiamida (-NHCO-OC(CH₃)₂C₆H₄C₆H₅, -NH-Bpoc), como una 9-fluorenilmetoxiamida (-NH-Fmoc), como una 6-nitroveratriloxiamida (-NH-Nvoc), como una 2-trimetilsililetiloxiamida (-NH-Teoc), como una 2,2,2-tricloroetiloxiamida (-NH-Troc), como una alioxiamida (-NH-Alloc), o como una 2-(fenilsulfonil)etiloxiamida (-NH-Psec). Otros grupos protectores para aminas, tales como aminas cíclicas y grupos N-H heterocílicos incluyen grupos toluensulfonilo (tosilo) y metanosulfonilo (mesilo), y grupos bencilo tales como un grupo *para*-metoxibencilo (PMB). Un grupo ácido carboxílico se puede proteger como un éster, por ejemplo, como: un alquil (C₁₋₇)-éster (por ejemplo, un metiléster; un *t*-butiléster); un haloalquil (C₁₋₇)-éster (por ejemplo, un trihaloalquil (C₁₋₇)-éster); un tri-alquil (C₁₋₇)-silylalquil (C₁₋₇)-éster; o un aril (C₅₋₂₀)-alquil (C₁₋₇)-éster (por ejemplo, un éster bencílico; un éster nitrobencílico); o como una amida, por ejemplo, como una metilamida. Un grupo tiol se puede proteger, por ejemplo, como un tioéter (-SR), por ejemplo, como: un benciltioéter; un acetamidometiléter (-S-CH₂NHC(=O)CH₃).

Aislamiento y purificación de los compuestos de la invención

15 Los compuestos de la invención se pueden aislar y purificar de acuerdo con técnicas convencionales bien conocidas por los expertos en la materia. Una técnica particularmente útil para purificar los compuestos es la cromatografía preparativa líquida, usando espectrometría de masas como medio para detectar los compuestos purificados procedentes de la columna de cromatografía

20 La LC-MS preparativa es un método convencional y eficaz usado para la purificación de pequeñas moléculas orgánicas tales como los compuestos descritos en el presente documento. Los métodos de cromatografía líquida (LC) y espectrometría de masas (MS) se pueden modificar para lograr una mejor separación de los materiales brutos y una detección mejorada de las muestras por MS. La optimización del método de LC de gradiente de preparación implica el uso de columnas variables, eluyentes y modificadores volátiles y gradientes. En la técnica son bien conocidos los métodos para optimizar los procedimientos de LC-MS preparativos y usarlos luego para purificar compuestos. Dichos métodos se describen en Rosentreter U., Huber U.; "Optimal fraction collecting in preparative LC/MS"; *J Comb Chem.*; 2004; 6(2), 159-64 y Leister W., Strauss K., Wisnoski D., Zhao Z., Lindsley C., "Development of a custom hightthroughput preparative liquid chromatography/mass spectrometer platform for the preparative purification and analytical analysis of compound libraries"; *J Comb Chem.*; 2003; 5(3); 322-9.

25

30

Productos químicos intermedios

35 Los ejemplos de productos intermedios descritos anteriormente incluyen, pero sin limitación, formas protegidas de los compuestos de fórmula (I) y sus subgrupos, tales como formas protegidas de los compuestos de fórmulas (II), (XXXI), y (XLI) y sus formas protegidas.

Formulaciones farmacéuticas

40 Aunque es posible administrar el compuesto activo solo, es preferible presentarlo como una composición farmacéutica (por ejemplo, una formulación) que comprende al menos un compuesto activo para el uso de la invención junto con uno o más vehículos, adyuvantes, excipientes, diluyentes, cargas, tampones, estabilizadores, conservantes y lubricantes farmacéuticamente aceptables u otros materiales bien conocidos por los expertos en la materia y, opcionalmente, otros agentes terapéuticos o profilácticos.

45 Por lo tanto, la presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas, según lo definido anteriormente, y métodos de preparación de una composición farmacéutica que comprenden mezclar al menos un compuesto activo, según lo definido anteriormente, con uno o más vehículos, excipientes, tampones, adyuvantes y estabilizadores farmacéuticamente aceptables, u otros materiales, según lo descrito en el presente documento.

50 La expresión "farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, dentro del alcance de un criterio médico bien fundado, son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de un sujeto (por ejemplo, ser humano) sin provocar una toxicidad, irritación o respuesta alérgica excesiva, u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable. Cada vehículo, excipiente, etc. también debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con el resto de ingredientes de la formulación.

55

Por consiguiente, en un aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de fórmula (I) y sus subgrupos según lo definido en el presente documento en forma de composiciones farmacéuticas.

60 Las composiciones farmacéuticas se puede presentar en cualquier forma adecuada para la administración oral, parental, tópica, intranasal, oftálmica, ótica, rectal, intravaginal o transdérmica. Cuando las composiciones están previstas para la administración parenteral, se pueden formular para la administración intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea o para la administración directa en un órgano o tejido diana por inyección, infusión u otro medio de administración.

65 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración parenteral incluyen soluciones acuosas y no

- acuosas estériles para inyección que pueden contener antioxidantes, tampones, bacterióstatos y solutos para volver la formulación isotónica con la sangre del receptor previsto; y suspensiones acuosas y no acuosas estériles que pueden incluir agentes de suspensión y espesantes. Las formulaciones se pueden presentar en envases monodosis o multidosis, por ejemplo, ampollas y viales sellados, y se pueden almacenar en un estado criodesecado (liofilizado) que solo requiere la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyección, inmediatamente antes de su uso.
- Se pueden preparar soluciones y suspensiones extemporáneas para inyección a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos.
- En una realización preferida de la invención, la composición farmacéutica está en una forma adecuada para la administración intravenosa (i.v.), por ejemplo, mediante inyección o infusión.
- En otra realización preferida, la composición farmacéutica está en una forma adecuada para la administración subcutánea (s.c.).
- Las formas de dosificación farmacéuticas adecuadas para la administración oral incluyen comprimidos, cápsulas, comprimidos oblongos, píldoras, grageas, jarabes, soluciones, polvos, gránulos, elixires y suspensiones, comprimidos sublinguales, obleas o parches y parches bucales.
- Las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de fórmula (I) se pueden formular de acuerdo con técnicas conocidas, véase, por ejemplo, "Remingtons Pharmaceutical Sciences", Mack Publishing Company, Easton, PA, EE. UU.
- Por lo tanto, las composiciones en comprimidos pueden contener una dosis unitaria de compuesto activo junto con un diluyente o vehículo inerte tal como azúcar o alcohol de azúcar, por ejemplo, lactosa, sacarosa, sorbitol o manitol; y/o un diluyente no derivado de azúcar tal como carbonato de sodio, fosfato de calcio, carbonato de calcio, o una celulosa o un derivado de la misma tal como metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilmelcelulosa y almidones tales como almidón de maíz. Los comprimidos también pueden contener ingredientes convencionales, como agentes aglutinantes y granuladores tales como polivinilpirrolidona, desintegrantes (por ejemplo, polímeros reticulados hinchables tales como carboximetilcelulosa reticulada), agentes lubricantes (por ejemplo, estearatos), conservantes (por ejemplo, parabenos), antioxidantes (por ejemplo, BHT), agentes tampón (por ejemplo, tampones fosfato o citrato) y agentes efervescentes tales como mezclas citrato/bicarbonato. Dichos excipientes son bien conocidos y no es necesario describirlos detalladamente en el presente documento.
- Las formulaciones en cápsulas pueden ser de la variedad de gelatina dura o de gelatina blanda, y pueden contener el componente activo en forma sólida, semisólida o líquida. Las cápsulas de gelatina se pueden formar a partir de gelatina animal, o de equivalentes sintéticos o vegetales de la misma.
- Las formas de dosificación sólidas (por ejemplo, comprimidos, cápsulas, etc.) pueden estar recubiertas o no recubiertas, pero normalmente tienen un recubrimiento, por ejemplo, un recubrimiento de película protectora (por ejemplo, una cera o barniz) o un recubrimiento de control de la liberación. El recubrimiento (por ejemplo, un polímero de tipo EudragitTM) se puede diseñar para liberar el componente activo en un lugar deseado dentro del tracto gastrointestinal. Así pues, se puede seleccionar un recubrimiento que se degrada en determinadas condiciones de pH dentro del tracto gastrointestinal, liberando así el compuesto selectivamente en el estómago, o en el íleon o el duodeno.
- En lugar o además de un recubrimiento, el fármaco se puede presentar en una matriz sólida que incluya un agente de control de la liberación, por ejemplo, un agente retardante de la liberación que puede estar adaptado a liberar selectivamente el compuesto en condiciones de acidez o alcalinidad variable en el tracto gastrointestinal. Como alternativa, el material de matriz o el recubrimiento retardante de la liberación puede adoptar la forma de un polímero erosionable (por ejemplo, un polímero de anhídrido maleico) que se va erosionando de forma esencialmente continua a medida que la forma de dosificación atraviesa el tracto gastrointestinal. En una alternativa adicional, el compuesto activo se puede formular en un sistema de administración que proporcione un control osmótico de la liberación del compuesto. Las formulaciones de liberación osmótica y otras formulaciones de liberación retardada o de liberación constante se pueden preparar de acuerdo con métodos bien conocidos por los expertos en la materia.
- Las composiciones para uso tópico incluyen pomadas, cremas, pulverizados, parches, geles, gotas líquidas e insertos (por ejemplo, insertos intraoculares). Estas composiciones se pueden formular de acuerdo con métodos conocidos.
- Las composiciones para la administración parenteral se presentan normalmente en forma de soluciones o suspensiones finas acuosas u oleaginosas estériles, o se pueden suministrar en forma de un polvo estéril finamente dividido para prepararlo extemporáneamente con agua estéril para inyección.
- Los ejemplos de formulaciones para la administración rectal o intravaginal incluyen supositorios y supositorios

vaginales que se pueden formar, por ejemplo, a partir de un material moldeable o céreo conformado que contiene el compuesto activo.

- 5 Las composiciones para la administración por inhalación pueden adoptar la forma de composiciones en polvo inhalables, o pulverizados líquidos o en polvo, y se pueden administrar de forma convencional usando dispositivos inhaladores de polvo o dispositivos dispensadores de aerosol. Dichos dispositivos son bien conocidos. Para la administración por inhalación, las formulaciones en polvo comprenden normalmente el compuesto activo junto con un diluyente en polvo sólido inerte, tal como lactosa.
- 10 Los compuestos para el uso de la invención se presentarán generalmente en forma de dosis unitarias y, como tales, contendrán normalmente una cantidad suficiente de compuesto para proporcionar el nivel deseado de actividad biológica. Por ejemplo, una formulación prevista para administración oral puede contener entre 0,1 miligramos y 2 gramos de principio activo, más normalmente entre 10 miligramos y 1 gramo, por ejemplo, de 50 miligramos a 500 miligramos.
- 15 El compuesto activo se administrará a un paciente que lo necesite (por ejemplo, un paciente humano o animal) en una cantidad suficiente para lograr el efecto terapéutico deseado.

Actividad inhibidora de la proteína quinasa

- 20 La actividad de los compuestos para el uso de la invención como inhibidores de la proteína quinasa A y la proteína quinasa B se puede medir usando los ensayos expuestos en los ejemplos que figuran más adelante, y el nivel de actividad mostrado por un compuesto dado se puede definir en términos del valor de IC_{50} . Los compuestos preferidos de la presente invención son compuestos que tienen un valor de IC_{50} inferior a 1 μM , más preferentemente, inferior a 0,1 μM , contra la proteína quinasa B.

30 Algunos de los compuestos de fórmula (I) son inhibidores selectivos de la PKB con respecto a la PKA, es decir, los valores de IC_{50} contra la PKB son de 5 a 10 veces inferiores, y más preferentemente, más de 10 veces inferiores a los valores de IC_{50} contra la PKA.

Usos terapéuticos

Prevención o tratamiento de trastornos proliferativos

- 35 Los compuestos de fórmula (I) son inhibidores de la proteína quinasa A y la proteína quinasa B. Como tales, se espera que sirvan para proporcionar un medio de prevención del desarrollo de neoplasias o de inducción de la apoptosis de neoplasias. Por tanto, se prevé que los compuestos demostrarán ser útiles en el tratamiento o la prevención de trastornos proliferativos tales como los cánceres. Determinados tumores con eliminaciones o mutaciones de inactivación en la PTEN, pérdida de expresión de la PTEN o reorganizaciones en el gen TCL-1 (linfocito T) pueden ser particularmente sensibles a los inhibidores de la PKB. Los tumores que tienen otras anomalías que conducen a una señal de la vía de PKB regulada positivamente también pueden ser particularmente sensibles a los inhibidores de la PKB. Los ejemplos de dichas anomalías incluyen, pero sin limitación, la sobreexpresión de una o más subunidades PI3K, la sobreexpresión de una o más isoformas de PKB, o mutaciones en PI3K, PDK1 o PKB que conducen a un aumento de la actividad basal de la enzima en cuestión, o la regulación positiva o sobreexpresión o activación por mutación de un receptor de un factor de crecimiento, tal como un receptor de un factor de crecimiento seleccionado entre las familias del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR), receptor de factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR), receptor de factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), receptor de factor de crecimiento 1 de tipo insulina (IGF-1R) y receptor de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR).
- 40 También se prevé que los compuestos para el uso de la invención sean útiles en el tratamiento de otras afecciones producidas como consecuencia de trastornos de la proliferación o la supervivencia, tales como infecciones virales y enfermedades neurodegenerativas, por ejemplo. La PKB desempeña un papel importante en el mantenimiento de la supervivencia de los inmunicitos durante la respuesta inmunitaria y, por tanto, los inhibidores de la PKB podrían ser particularmente beneficiosos en los trastornos inmunitarios, incluyendo las afecciones autoinmunes.
- 45

50 Por lo tanto, los inhibidores de la PKB podrían ser útiles en el tratamiento de enfermedades en las que se produce un trastorno de la proliferación, la apoptosis o la diferenciación.

55

- 60 Los inhibidores de la PKB también pueden ser útiles en las enfermedades producidas como consecuencia de una resistencia e insensibilidad a la insulina, y la ruptura de glucosa, almacenamiento de energía y grasas, tales como las enfermedades metabólicas y la obesidad.
- 65 Los ejemplos de cánceres que se pueden inhibir incluyen, pero sin limitación, carcinomas, por ejemplo, carcinoma de vejiga, mama, colon (por ejemplo, carcinomas colorrectales tales como adenocarcinoma de colon y adenoma de colon), renales, epidérmicos, hepáticos, pulmonares, por ejemplo, adenocarcinoma, cáncer de pulmón de células

pequeñas y carcinomas de pulmón de células no pequeñas, de esófago, de vesícula biliar, ovario, páncreas, por ejemplo, carcinoma pancreático exocrino, de estómago, cuello uterino, endometrio, tiroides, próstata o piel, por ejemplo, carcinoma de células escamosas; tumores hematopoyéticos de génesis linfoides, por ejemplo, leucemia, leucemia linfocítica aguda, linfoma de linfocitos B, linfomas de linfocitos T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, 5 leucemia de células pilosas o linfoma de Burkitt; tumores hematopoyéticos de génesis mieloide, por ejemplo, leucemia mielógena aguda y crónica, síndrome mielodisplásico o leucemia promielocítica; cáncer folicular de tiroides; tumores de origen mesenquimático, por ejemplo, fibrosarcoma o rhabdomiosarcoma; tumores del sistema nervioso central o periférico, por ejemplo, astrocitoma, neuroblastoma, glioma o schwannoma; melanoma; 10 seminoma; teratocarcinoma; osteosarcoma; xenmoderoma pigmentosum; queratoacantoma; cáncer folicular de tiroides; o sarcoma de Kaposi.

Por lo tanto, en las composiciones farmacéuticas, los usos o los métodos de la presente invención para tratar una enfermedad o afección que comprende un crecimiento celular anormal, la enfermedad o afección que comprende un crecimiento celular anormal, en una realización, es un cáncer.

15 Los subgrupos particulares de cánceres incluyen cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de colon, cáncer de próstata, cáncer de esófago, cáncer escamoso y carcinomas de pulmón de células no pequeñas.

20 Un subgrupo adicional de cánceres incluye cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de endometrio y glioma.

También es posible usar ciertos inhibidores de la proteína quinasa B en combinación con otros agentes anticancerígenos. Por ejemplo, puede resultar beneficioso combinar un inhibidor que induce la apoptosis con otro agente que actúe a través de un mecanismo diferente para regular el crecimiento celular, tratando así dos de los 25 rasgos característicos del desarrollo del cáncer. Los ejemplos de dichas combinaciones se exponen más adelante.

Trastornos inmunitarios

30 Los trastornos inmunitarios para los que los inhibidores de la PKA y la PKB pueden resultar beneficiosos incluyen, pero sin limitación, afecciones autoinmunes y enfermedades inflamatorias crónicas, por ejemplo, lupus eritematoso sistémico, glomerulonefritis de mediación autoinmune, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad intestinal inflamatoria y diabetes mellitus autoinmune, reacciones de hipersensibilidad eccematosas, asma, EPOC, rinitis y enfermedad del tracto respiratorio superior.

Otros usos terapéuticos

La PKB desempeña un papel en la apoptosis, la proliferación y la diferenciación y, por lo tanto, los inhibidores de la PKB también podrían ser útiles en el tratamiento de las siguientes enfermedades diferentes del cáncer y las asociadas con disfunciones inmunitarias; infecciones víricas, por ejemplo, virus del herpes, virus de la viruela, virus 40 de Epstein-Barr, virus de Sindbis, adenovirus, VIH, VPH, VCH y VHCM; la prevención del desarrollo del SIDA en individuos infectados por VIH; enfermedades cardiovasculares, por ejemplo, hipertrofia cardiaca, restenosis, ateroesclerosis; trastornos neurodegenerativos, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, demencia relacionada con el SIDA, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, retinitis pigmentosa, atrofia muscular espinal y degeneración cerebelosa; glomerulonefritis; síndromes mielodisplásicos, infartos de miocardio asociados con lesiones isquémicas, apoplejía y lesión por reperfusión, enfermedades degenerativas del sistema musculoesquelético, por ejemplo, osteoporosis y artritis, rinosinusitis sensible a la aspirina, fibrosis quística, esclerosis múltiple, enfermedades renales.

Métodos de tratamiento

50 Se prevé que los compuestos de fórmula (I) serán útiles en la profilaxis o el tratamiento de una serie de estados patológicos o afecciones mediados por la proteína quinasa A y/o la proteína quinasa B. Los ejemplos de dichos estados patológicos y afecciones se han expuesto anteriormente.

55 En general, los compuestos de fórmula (I) se administran a un sujeto que necesita dicha administración, por ejemplo, a un paciente humano o animal, preferentemente un ser humano.

Los compuestos se administrarán normalmente en cantidades que son terapéutica o profilácticamente útiles, y generalmente no tóxicas. Sin embargo, en determinadas situaciones (por ejemplo, en caso de enfermedades con peligro para la vida), las ventajas de la administración de un compuesto de fórmula (I) pueden pesar más que las desventajas de cualquier efecto tóxico o efecto secundario, en cuyo caso, se puede considerar adecuado administrar los compuestos en cantidades asociadas a un cierto grado de toxicidad.

65 Los compuestos se pueden administrar durante un período prolongado para mantener los efectos terapéuticos beneficiosos o se pueden administrar únicamente durante un período corto de tiempo. Como alternativa, se pueden administrar de forma intermitente.

Una dosis diaria típica del compuesto puede estar en el intervalo de 100 picogramos y 100 miligramos por kilogramo de peso corporal, más normalmente entre de 10 nanogramos a 10 miligramos por kilogramo de peso corporal, aunque, si es necesario, se pueden administrar dosis superiores o inferiores. En última instancia, la cantidad administrada del compuesto será acorde con la naturaleza de la enfermedad o afección fisiológica que se esté tratando y se dejará a criterio del médico.

5 Los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar como un solo agente terapéutico o se pueden administrar en una terapia combinada con uno o más compuestos adicionales para el tratamiento de una determinada enfermedad, 10 por ejemplo, una enfermedad neoplásica tal como un cáncer según lo definido anteriormente en el presente documento. Los ejemplos de otros agentes terapéuticos o tratamientos que se pueden administrar junto con los compuestos de fórmula (I) (bien simultáneamente o en diferentes intervalos de tiempo) incluyen, pero sin limitación:

- 15 - Inhibidores de topoisomerasa I
- Antimetabolitos
- Agentes de reconocimiento de la tubulina
- Inhibidores del aglutinante de ADN y topo II
- Agentes de alquilación
- Anticuerpos monoclonales
- 20 - Antihormonas
- Inhibidores de la transducción de señales
- Inhibidores de proteasomas
- Metiltransferasas de ADN
- Citocinas y retinoides
- 25 - Radioterapia.

En el caso de los inhibidores de la proteína quinasa A o los inhibidores de la proteína quinasa B combinados con otras terapias, los dos o más tratamientos se pueden administrar en pautas de dosificación variables individualmente y a través de vías diferentes.

30 Cuando el compuesto de fórmula (I) se administra en una terapia de combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, los compuestos se pueden administrar simultáneamente o de forma secuencial. Si se administran secuencialmente, se pueden administrar a intervalos de tiempo muy cercanos (por ejemplo, durante un período de 5-10 minutos) o a intervalos más prolongados (por ejemplo, con un espacio de 1, 2, 3, 4 o más horas, o incluso, si es necesario, espacios más prolongados), siendo la pauta de dosificación exacta acorde con las propiedades del agente o de los agentes terapéuticos.

35 Los compuestos para el uso de la invención también se pueden administrar junto con tratamientos no quimioterapéuticos, tales como radioterapia, terapia fotodinámica, terapia génica, cirugía y dietas controladas.

40 Para su uso en una terapia de combinación con otro agente quimioterapéutico, el compuesto de fórmula (I) y uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales se pueden formular conjuntamente, por ejemplo, en una forma de dosificación que contenga dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos. Como alternativa, los agentes terapéuticos individuales se pueden formular por separado y presentarse juntos en forma de un kit, opcionalmente, 45 con instrucciones de uso.

Los expertos en la materia conocerán, por su conocimiento común general, las pautas de dosificación y las terapias de combinación que se han de usar.

50 **Métodos de diagnóstico**

55 Antes de la administración de un compuesto de fórmula (I), se puede someter el paciente a una exploración para determinar si padece o puede padecer una enfermedad o afección que sería susceptible de tratamiento con un compuesto que tenga actividad contra la proteína quinasa A y/o la proteína quinasa B.

60 Por ejemplo, se puede analizar una muestra biológica tomada de un paciente para determinar si la enfermedad o afección padecida o que el paciente puede padecer, tal como un cáncer, se caracteriza por una anomalía genética o una expresión anómala de proteínas que conduce a una regulación positiva de la PKA y/o la PKB o a una sensibilización de una vía a la actividad normal de la PKA y/o la PKB, o a una regulación positiva de un componente de transducción de señales secuencia arriba de PKA y/o PKB, tal como en el caso de la PKB, P13K, receptor de GF y PDK 1 y 2.

65 Como alternativa, se puede analizar una muestra biológica tomada de un paciente para determinar la pérdida de un regulador negativo o supresor de la vía de la PKB, tal como la PTEN. En el presente contexto, el término "pérdida" engloba la eliminación de un gen que codifica el regulador o supresor, el truncamiento del gen (por ejemplo, por mutación), el truncamiento del producto transcriftado del gen o la inactivación del producto transcritto (por ejemplo, por

mutación puntual) o secuestro por otro producto genético.

La expresión “regulación positiva” incluye la expresión elevada o sobreexpresión, incluyendo la amplificación genética (es decir, múltiples copias génicas) y el aumento de la expresión por un efecto de transcripción, e hiperactividad y activación, incluyendo la activación por mutaciones. Por consiguiente, el paciente se puede someter a una prueba de diagnóstico para detectar una característica de marcador de regulación positiva de la PKA y/o la PKB. El término “diagnóstico” incluye la exploración. El término “marcador” incluye marcadores genéticos, incluyendo por ejemplo, la medición de la composición del ADN para identificar mutaciones de la PKA y/o la PKB. El término “marcador” también incluye marcadores que son característicos de una regulación positiva de la PKA y/o la PKB, incluyendo actividad enzimática, niveles enzimáticos, estado de las enzimas (por ejemplo, fosforiladas o no) y niveles de ARNm de las proteínas anteriormente mencionadas.

Las pruebas de diagnóstico y exploraciones anteriormente indicadas normalmente se llevan a cabo en una muestra biológica seleccionada entre muestras de biopsia tumorales, muestras de sangre (aislamiento y enriquecimiento de células tumorales esparcidas), muestras de heces, espuma, análisis cromosómico, fluido pleural, fluido peritoneal u orina.

La identificación de un individuo que porta una mutación en la PKA y/o la PKB, una reorganización de TCL-1 o una pérdida de expresión de la PTEN puede significar que el paciente sería especialmente adecuado para el tratamiento con un inhibidor de la PKA y/o la PKB. Preferentemente, los tumores se pueden explorar para determinar la presencia de una variante de la PKA y/o la PKB antes del tratamiento. Por lo general, el proceso de exploración incluirá una secuenciación directa, análisis por micromatriz de oligonucleótidos o un anticuerpo específico mutante.

Los expertos en la materia conocen métodos de identificación y análisis de mutaciones y regulación positiva de proteínas. Los métodos de exploración podrían incluir, pero sin limitación, métodos convencionales tales como la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) o la hibridación *in situ*.

En la exploración por RT-PCR, el nivel de ARNm en el tumor se evalúa mediante la creación de una copia de ADNc del ARNm, seguida de la amplificación del ADNc mediante PCR. Los expertos en la materia conocen métodos de amplificación por PCR, la selección de cebadores y las condiciones para la amplificación. Las manipulaciones de ácido nucleico y las PCR se llevan a cabo mediante métodos convencionales tales como los descritos, por ejemplo, en Ausubel, F. M. et al., eds., “Current Protocols in Molecular Biology”, 2004, John Wiley & Sons Inc., o Innis, M. A. et al., eds., “PCR Protocols: a guide to methods and applications”, 1990, Academic Press, San Diego. También se describen reacciones y manipulaciones que implican técnicas de ácido nucleico en Sambrook et al., 2001, III Edición, “Molecular Cloning: A Laboratory Manual”, Cold Spring Harbor Laboratory Press. Como alternativa, se puede usar un kit comercial para RT- PCR (por ejemplo, Roche Molecular Biochemicals) o la metodología expuesta en las patentes de EE.UU. Nº 4.666.828; 4.683.202; 4.801.531; 5.192.659, 5.272.057, 5.882.864 y 6.218.529, que se incorporan en el presente documento por referencia.

La hibridación *in situ* por fluorescencia (FISH) sería un ejemplo de técnica de hibridación *in situ* para evaluar la expresión de ARNm (véase Angerer, 1987 *Meth. Enzymol.*, 152: 649).

En general, la hibridación *in situ* comprende las siguientes etapas principales: (1) fijación del tejido que se va a analizar; (2) tratamiento previo a la hibridación de la muestra para aumentar la accesibilidad del ácido nucleico diana y para reducir la unión inespecífica; (3) hibridación de la mezcla de ácidos nucleicos al ácido nucleico de la estructura biológica o tejido; (4) lavados posteriores a la hibridación para eliminar los fragmentos de ácido nucleico no unidos en la hibridación; y (5) detección de los fragmentos de ácido nucleico hibridados. Por lo general, las sondas usadas en dichas aplicaciones se marcan, por ejemplo, con radioisótopos o indicadores fluorescentes. Las sondas preferidos son suficientemente largas, por ejemplo, de aproximadamente 50, 100 o 200 nucleótidos a aproximadamente 1.000 o más nucleótidos, para posibilitar una hibridación específica con el o los ácidos nucleicos diana en condiciones rigurosas. En Ausubel, F. M. et al., eds., “Current Protocols in Molecular Biology”, 2004, John Wiley & Sons Inc y en “Fluorescence In Situ Hybridization: Technical Overview” de John M. S. Bartlett in “Molecular Diagnosis of Cancer, Methods and Protocols”, II Edición; ISBN: 1-59259-760-2; marzo de 2004, pág. 077-088; Serie: “Methods in Molecular Medicine”, se describen métodos convencionales para llevar a cabo la FISH.

Como alternativa, los productos proteínicos expresados a partir de los ARNm se pueden ensayar mediante inmunohistoquímica de muestras tumorales, inmunoensayo en fase sólida con placas de microtitulación, transferencia Western, electroforesis en gel de poliacrilamida-SDS bidimensional, ELISA, citometría de flujo y otros métodos conocidos en la técnica para la detección de proteínas específicas. Los métodos de detección incluirían el uso de anticuerpos específicos de sitio. Los expertos en la materia reconocerán que, en el presente caso, se podrían aplicar la totalidad de dichas técnicas conocidas para la detección de la regulación positiva de la PKB, o la detección de variantes de la PKB.

Por lo tanto, la totalidad de dichas técnicas también se podrían usar para identificar tumores particularmente adecuados para su tratamiento con inhibidores de la PKA y/o la PKB.

Por ejemplo, como se indica anteriormente, se ha encontrado que la PKB β está regulada de manera positiva en un 10-40 % de los cánceres de ovario y páncreas (Bellacosa *et al.*, 1995, *Int. J. Cancer*, 64, 280- 285; Cheng *et al.*, 1996, PNAS 93, 3636-3641; Yuan *et al.*, 2000, *Oncogene* 19, 2324- 2330). Por ello, se prevé que los inhibidores de la PKB γ , en particular, inhibidores de la PKB β , se pueden usar para tratar los cánceres de ovario y páncreas.

- 5 La PKB α es amplificada en cánceres gástricos, de próstata y de mama humanos (Staal 1987, PNAS 84, 5034-5037; Sun *et al.*, 2001, *Am. J. Pathol.* 159, 431-437). Por lo tanto, se prevé que los inhibidores de la PKB γ , en particular, los inhibidores de la PKB α , se pueden usar para tratar los cánceres gástricos, de próstata y de mama humanos.
- 10 Se ha observado un aumento de la actividad de la PKB γ en líneas celulares de mama y próstata independientes de esteroideos (Nakatani *et al.*, 1999, *J. Biol. Chem.* 274, 21528- 21532). Por lo tanto, se prevé que los inhibidores de la PKB γ , en particular, los inhibidores de la PKB γ , se pueden usar para tratar cánceres de mama y próstata independientes de esteroideos.

15 **Apartado experimental**

A continuación, se ilustrará la invención, pero sin limitación, con referencia a las realizaciones específicas descritas en los siguientes procedimientos y ejemplos.

- 20 Los materiales de partida para cada uno de los procedimientos descritos más adelante se encuentran disponibles en el mercado, a no ser que se especifique lo contrario.

25 Los espectros de resonancia magnética de protones (RMN de ^1H) se registraron en un instrumento Bruker AV400 funcionando a 400,13 MHz, en Me- d_3 -OD a 27 °C, a no ser que se especifique lo contrario, y se presentan de la siguiente manera: desplazamiento químico δ /ppm (número de protones, multiplicidad, donde s = singlete, d = doblete, t = triplete, c = cuadruplete, m = multiplete, a = ancho). Se usó el disolvente protíco residual MeOH ($\delta_{\text{H}} = 3,31$ ppm) como patrón interno.

30 En los ejemplos, los compuestos preparados se caracterizaron mediante cromatografía líquida y espectrometría de masas usando los sistemas y las condiciones operativas indicados más adelante. En caso de presencia de cloro, la masa indicada para el compuesto se refiere a ^{35}Cl . A continuación, se describen las condiciones operativas usadas.

Sistema base

- 35 Sistema HPLC: Waters 2795
Detector de espectro de masas: Micromass Platform LC
Detector PDA: Waters 2996 PDA.

Condiciones analíticas polares:

- 40 Eluyente A: H_2O (ácido fórmico al 0,1%)
Eluyente B: CH_3CN (ácido fórmico al 0,1%)
Gradiente: eluyente B del 0 al 50 % durante 3 minutos
Caudal: 1,5 ml/min
45 Columna: Phenomenex Synergi 4 μ Hydro 80A, 50 x 4,6 mm.

Condiciones de EM:

- 50 Tensión capilar: 3,5 kV
Tensión del cono: 30 V
Temperatura de la fuente: 120 °C
Intervalo de exploración: 165-700 uma
Modo de ionización: electronebulización negativa, positiva o positiva y negativa.

55 **Sistema FractionLynx**

- Sistema: Waters FractionLynx (doble analítico/prep.)
Bomba de HPLC: Waters 2525
Inyector-muestreador automático: Waters 2767
60 Detector del espectro de masas: Waters-Micromass ZQ
Detector PDA: Waters 2996 PDA.

Condiciones analíticas ácidas:

- 65 Eluyente A: H_2O (ácido fórmico al 0,1%)

5 Eluyente B: CH₃CN (ácido fórmico al 0,1%)
 Gradiente: eluyente B del 5 al 95 % durante 5 minutos
 Caudal: 2,0 ml/min
 Columna: Phenomenex Synergi 4μ Max-RP 80A, 50 x 4,6 mm.

Condiciones de EM:

10 Tensión capilar: 3,5 kV
 Tensión del cono: 25 V
 Temperatura de la fuente: 120 °C
 Intervalo de exploración: 125-800 uma
 Modo de ionización: electronebulización positiva o electronebulización positiva y negativa.

Sistema LCT

15 Sistema HPLC: Waters Alliance 2795 Separations Module
 Detector del espectro de masas: Waters/Micromass LCT
 Detector UV: Waters 2487 Dual λ Absorbance Detector.

20 Condiciones analíticas polares:

25 Eluyente A: Metanol
 Eluyente B: ácido fórmico al 0,1 % en agua
 Gradiente:
 Tiempo (minutos) A B
 0 10 90
 0,5 10 90
 6,5 90 10
 10 90 10
 30 10,5 10 90
 15 10 90
 Caudal: 1,0 ml/min
 Columna: Supelco DISCOVERY C₁₈ 5 cm x 4,6 mm de d.i., 5 μm.

35 Condiciones de MS:

40 Tensión capilar: 3500v (ESI positiva), 3000v (ESI negativa)
 Tensión del cono: 40v (ESI positiva), 50v (ESI negativa)
 Temperatura de la fuente: 100 °C
 Intervalo de exploración: 50-1000 uma
 Modo de ionización: electronebulización ESI positiva/negativa (LocksprayTM).

Sistema LCT 2

45 Sistema HPLC: Waters Alliance 2795 Separations Module
 Detector de espectro de masas: Waters/Micromass LCT
 Detector UV: Waters 2487 Dual λ Absorbance Detector.

50 Condiciones analíticas:

55 Eluyente A: Metanol
 Eluyente B: ácido fórmico al 0,1 % en agua
 Gradiente:
 Tiempo (minutos) A B
 0 10 90
 0,6 10 90
 1,0 20 80
 7,5 90 10
 9 90 10
 60 9,5 10 90
 10 10 90
 Caudal: 1,0 ml/min
 Columna: Supelco DISCOVERY C₁₈ 5 cm x 4,6 mm de d.i., 5 μm.

65 Condiciones de MS:

Tensión capilar:	3500v (ESI positiva), 3000v (ESI negativa)
Tensión del cono:	40v (ESI positiva), 50v (ESI negativa)
Temperatura de la fuente:	100 °C
Intervalo de exploración:	50-1.000 uma
Modo de ionización:	electronebulización ESI positiva/negativa (Lockspray™).

En los ejemplos que se presentan a continuación, se usan las siguientes claves para identificar las condiciones de LCMS usadas:

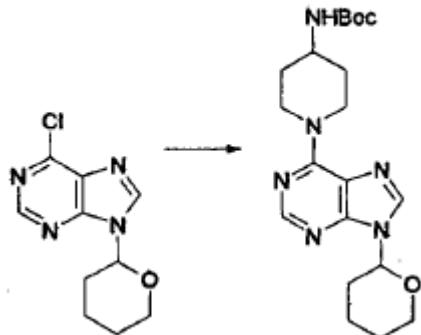
PS-P:	Sistema de plataforma-condiciones analíticas polares
FL-A:	Sistema FractinoLynx-condiciones analíticas ácidas
LCT1:	Sistema LCT 1-condiciones analíticas polares
LCT2:	Sistema LCT 2- condiciones analíticas polares.

*= ejemplo comparativo

20 Ejemplo 1 *

Metil-[1-(9*H*-purin-6-il)-piperidin-4-il]-amina

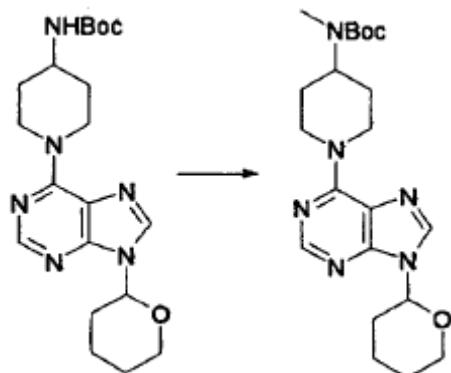
1A. *terc*-Butiléster de ácido {1-[9-(tetrahidropiran-2-il)-9*H*-purin-6-il]piperidin-4-il}carbámico



25 Se calentó una mezcla de 4-(*N*-Boc-amino)piperidina (363,2 mg, 1,82 mmol), 9-(tetrahidropiran-2-il)-6-cloropurina (219,2 mg, 0,92 mmol), *n*-butanol (9 ml) y trietilamina (0,68 ml, 4,55 mmol) hasta 100 °C durante una noche. Tras enfriar la mezcla hasta la temperatura ambiente, se evaporaron los disolventes al vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en columna de sílice, eluyendo con metanol al 5% en diclorometano, proporcionando el compuesto protegido con Boc en forma de un sólido blanco (352,7 mg, 0,88 mmol, 95 %) LC-MS (LCT) R_t 6,74 [$M+H$]⁺ 403.

30

1B. *terc*-Butiléster de ácido metil-{1-[9-(tetrahidropiran-2-il)-9H-purin-6-il]-piperidin-4-il}-carbámico

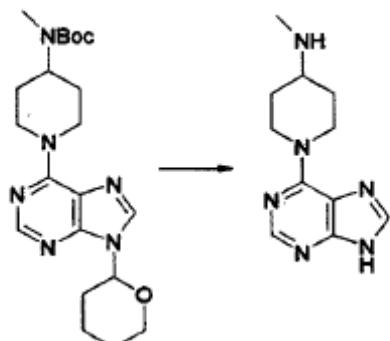


35 Se disolvió el *terc*-butilester de ácido {1-[9-(tetrahidropiran-2-il)-9H-purin-6-il]-piperidin-4-il}-carbámico (107,7 mg, 0,27 mmol) del Ejemplo 1A en dimetilformamida anhidra (1 ml) y se enfrió la solución hasta 0 °C en un baño de hielo.

Después se añadió hidruro de sodio (13 mg, suspensión al 60 % en aceite, 0,33 mmol) en pequeñas porciones. Se agitó la suspensión vigorosamente durante otros 20 minutos a 0 °C y después se añadió yoduro de metilo (0,020 ml, 0,32 mmol) gota a gota. Tras agitar la mezcla de reacción durante 30 minutos a 0 °C, ésta se llevó a temperatura ambiente y se siguió agitando a lo largo de la noche.

5 Se añadió agua (1,2 ml), seguida de acetato de etilo (5 ml) a la mezcla de reacción. Se separó la capa orgánica y se lavó con agua, HCl 0,1 M, una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera antes de secarla y concentrarla al vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en columna de sílice, eluyendo con metanol al 5 % en diclorometano, proporcionando el compuesto requerido en forma de un sólido blanco (83 mg, 0,2 mmol, 73 %) LC-MS (LCT) R_t 7,07 [M+H]⁺ 417.

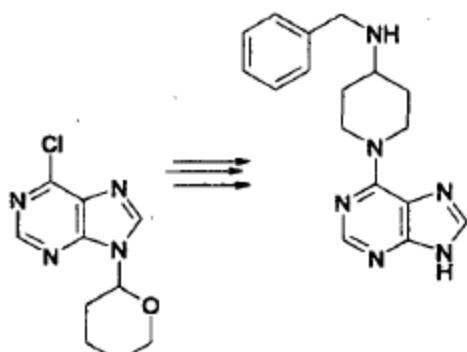
10 1C. Metil-[1-(9*H*-purin-6-il)-piperidin-4-il]-amina



Una solución de *terc*-butiléster de ácido metil-[1-(9-(tetrahidropiran-2-il)-9*H*-purin-6-il)-piperidin-4-il]-carbámico (83 mg, 0,2 mmol), etanol (4 ml) y una solución acuosa de HCl 1 M (1 ml) se agitó a temperatura ambiente a lo largo de la noche. A continuación, se evaporaron los disolventes al vacío y se purificó el producto bruto con una columna ultrarrápida de NH₂ (2 g, 15 ml), eluyendo con metanol, proporcionando el compuesto requerido (18 mg, 0,08 mmol, 39 %) LC-MS (LCT) R_t 1,27 [M+H]⁺ 233.

Ejemplo 2 *

20 Bencil-[1-(9*H*-purin-6-il)-piperidin-4-il]-amina

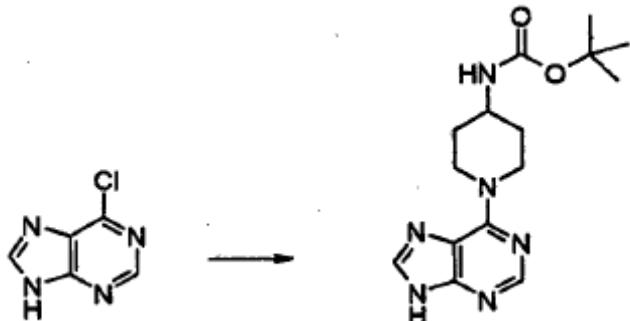


Siguiendo el método del Ejemplo 1, pero usando bromuro de bencilo en lugar de yoduro de metilo, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS (LCT) R_t 3,17 [M+H]⁺ 309.

25 Ejemplo 3 *

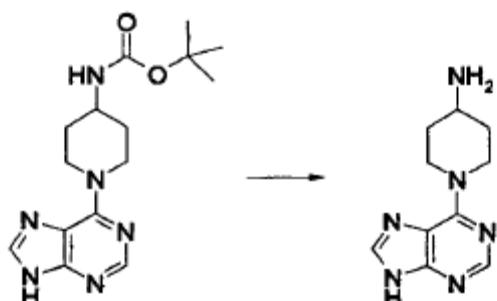
1-(9*H*-purin-6-il)piperidin-4-ilamina

3A. *terc*-Butiléster de ácido [1-(9*H*-purin-6-il)piperidin-4-il]carbámico



- 5 A una mezcla de 6-cloropurina (0,050 g, 0,323 mmol) y *terc*-butiléster de ácido piperidin-4-il-carbámico (0,129 g, 0,646 mmol) en *n*-butanol (3,2 ml), se añadió trietilamina (0,225 ml, 1,617 mmol). Tras calentar la mezcla a 100 °C durante 20 horas, se eliminó el disolvente y se trituró el sólido resultante con una mezcla de DCM/metanol (3 ml/5 ml). La filtración dio como resultado el producto deseado en forma de un sólido blanco (0,080 g, 78 %). LC/MS: (LCT) R_t 5,37 [M+H]⁺ 319.

3B. 1-(9*H*-purin-6-il)piperidin-4-ilamina



- 10 Se agitó una solución de la purina (0,052 g, 0,163 mmol) del Ejemplo 4A en HCl 2 M (2 ml) a temperatura ambiente durante 2 horas, y después se evaporó hasta la sequedad. La extracción de la fase sólida en resina ácida SCX-II y la elución con MeOH y después NH₃ 1 M en MeOH dieron como resultado la amina desprotegida en forma de un sólido blanco (0,034 g, 94 %). LC/MS (LCT): R_t 1,00 [M+H]⁺ 219.
- 15 RMN de ¹H (MeOD) δ 1,33-1,58 (2H, m), 2,01 (2H, d, J = 12,5 Hz), 2,97-3,15 (1H, m), 3,15-3,32 (2H, m), 5,38 (2H, d, J = 13 Hz), 8,01 (1H, s), 8,21 (1H, s).

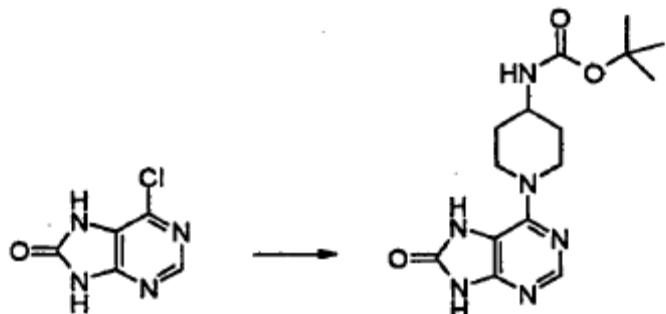
Ejemplo 4 *

- 20 6-(4-Aminopiperidin-1-il)-7,9-dihidropurin-8-ona

4A. *terc*-Butiléster de ácido [1-(8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-6-il)piperidin-4-il]-carbámico

- 25 Mediante la reacción de 6-cloro-7,9-dihidropurin-8-ona con *terc*-butiléster de ácido piperidin-4-il-carbámico de acuerdo con el método del Ejemplo 4A, se obtuvo el compuesto del título. LC/MS: (LCT) R_t 5,68 [M+H]⁺ 335.

4B. 6-(4-Aminopiperidin-1-il)-7,9-dihidropurin-8-ona



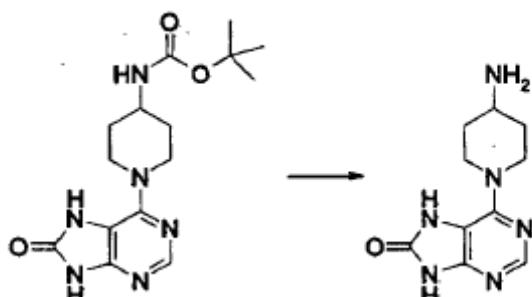
Se desprotegió el producto del Ejemplo 4A de acuerdo con el método del Ejemplo 4B, dando el compuesto del título. LC/MS (LCT): R_t 1,27 $[M+H]^+$ 235.

- 5 RMN de 1H (MeOD) δ 1,39-1,60 (2H, m), 1,92-2,07 (2H, m), 2,95-3,30 (3H, m), 4,30-4,45 (2H, m), 8,09 (1H, s).

Ejemplo 5 *

6-(4-Bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)-7,9-dihidropurin-8-ona

10 5A. 6-(4-Bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)-7,9-dihidropurin-8-ona



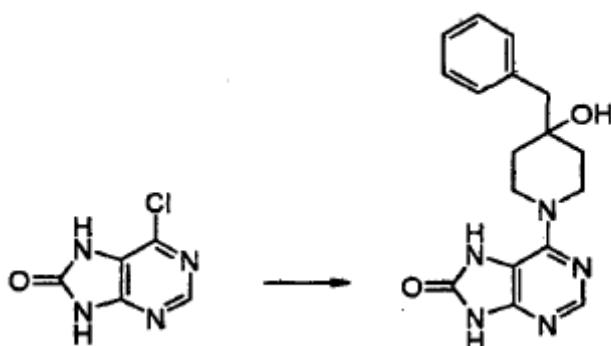
Se hizo reaccionar 4-bencil-1-metilpiperidin-4-ol con 6-cloro-7,9-dihidropurin-8-ona en condiciones análogas a las indicadas en el Ejemplo 3A, dando el compuesto del título. LC/MS: (LCT) R_t 5,68 $[M+H]^+$ 326.

- 15 Siguiendo el método del Ejemplo 3A o métodos muy similares al mismo, pero usando 6-cloro-7,9-dihidropurin-8-ona en lugar de 6-cloropurina, se prepararon los siguientes compuestos.

- 20 RMN de 1H (DMSO) δ 1,38-1,60 (4H, m), 2,70 (2H, s), 3,22-3,35 (2H, m), 3,94 (2H, d, $J = 13$ Hz), 4,44 (1H, s a), 7,18-7,33 (5H, m), 8,05 (1H, s).

Ejemplo 6 *

6-(Piperazin-1-il)-7,9-dihidropurin-8-ona



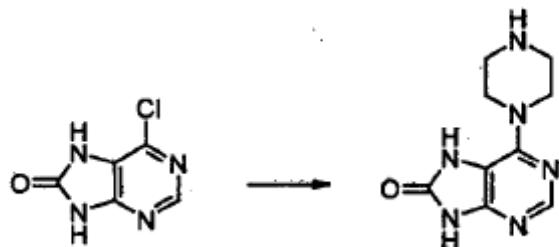
- 25 LC/MS: (LCT) R_t 1,27 $[M+H]^+$ 221.

RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 2,75 (4H, s a), 3,41 (4H, s a), 8,02 (1H, s).

Ejemplo 7 *

5

(3S)-6-(3-benciloximetilpiperazin-1-il)-7,9-dihidropurin-8-ona

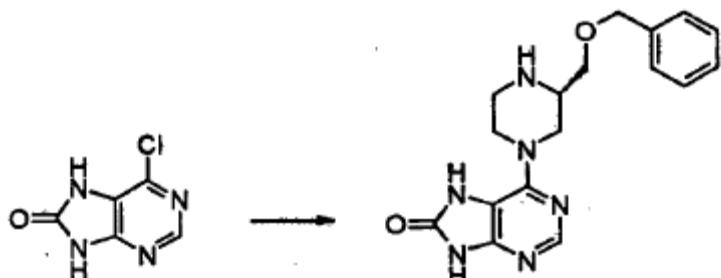


LC/MS: (LCT) R_t 3,88 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 341.

- 10 RMN de ^1H (MeOD) δ 2,59-3,08 (5H, m), 3,36-3,50 (2H, m), 3,94-4,11 (2H, m), 4,46 (2H, s), 7,13-7,34 (5H, m), 8,02 (1H, s).

Ejemplo 8 *

- 15 6-(4-Fenetilaminopiperidin-1-il)-7,9-dihidropurin-8-ona

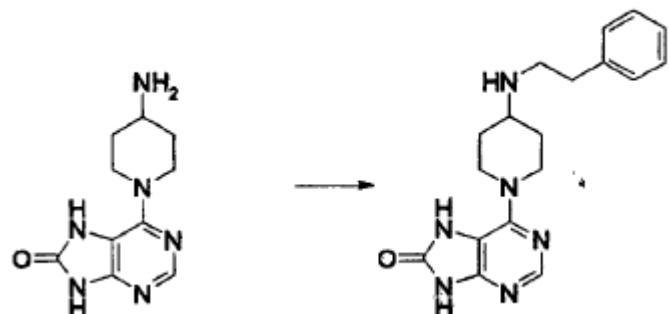


- 20 Se agitó una mezcla de 6-(4-aminopiperidin-1-il)-7,9-dihidropurin-8-ona (Ejemplo 4B, 0,045 g, 0,20 mmol), fenilacetaldehído (0,025 ml, 0,20 mmol), $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0,065 g, 0,30 mmol) y ácido acético (5 gotas) en 1,2-dicloroetano (2 ml) y MeOH (0,5 ml) a temperatura ambiente durante 2 horas. Se absorbió la solución en un cartucho de resina ácida SCX-II de 5 g y se eluyó con MeOH y después con $\text{NH}_3\text{-MeOH}$ 1 M. El eluyente básico se concentró. Una cromatografía de capa fina preparatoria (TLC.), eluyendo con NH_3 al 1 % (acuoso)/MeOH al 9 %/ CH_2Cl_2 al 90 %, dio el producto en forma de un sólido blanquecino (0,007 g, 10 %). LC/MS: (LCT) R_t 3,62 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 339.

- 25 RMN de ^1H (MeOD) δ 1,34-1,40 (2H, m), 1,92-1,97 (2H, m), 2,61-3,00 (7H, m), 4,20-4,25 (2H, m), 7,11-7,24 (5H, m), 8,01 (1H, s).

Ejemplo 9 *

6-[4-(2-Clorobencilamino)piperidin-1-il]-7,9-dihidro-purin-8-ona

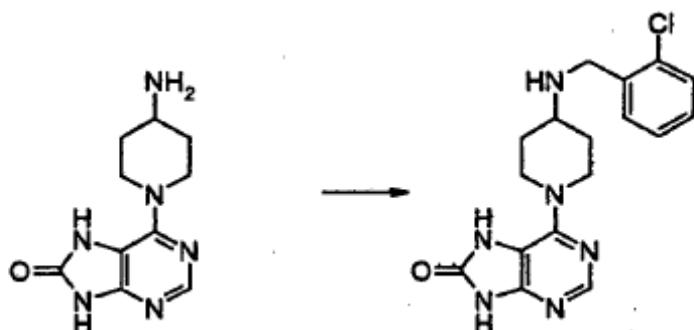


Siguiendo el método del Ejemplo 8, pero usando 2-clorobenzaldehído en lugar de fenilacetaldehído, se obtuvo el compuesto del título. LC/MS: (LCT) R_t 3,65 [M+H]⁺ 359, 361.

- 5 RMN de ¹H (MeOD) δ 1,30-1,46 (2H, m), 1,95-2,00 (2H, m), 2,70-2,79 (1H, m), 2,92-3,01 (2H, m), 3,88 (2H, s), 4,18-4,23 (2H, m), 7,14-7,41 (4H, m), 8,00 (1H, s).

Ejemplo 10 *

- 10 6-[4-(3-Clorobencilamino)piperidin-1-il]-7,9-dihidropurin-8-ona



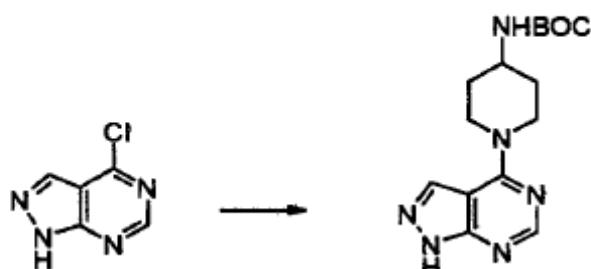
Siguiendo el método del Ejemplo 8, pero usando 3-clorobenzaldehído en lugar de fenilacetaldehído, se obtuvo el compuesto del título. LC/MS: (LCT) R_t 3,77 [M+H]⁺ 359, 361.

- 15 RMN de ¹H (MeOD) δ 1,19-1,44 (2H, m), 1,81-1,96 (2H, m), 2,61-2,76 (1H, m), 2,29-3,00 (2H, m), 4,74 (2H, s), 4,17-4,23 (2H, m), 7,15-7,27 (3H, m), 7,33 (1H, s), 8,00 (1H, s).

Ejemplo 11 *

- 20 1-(1*H*-Pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilamina

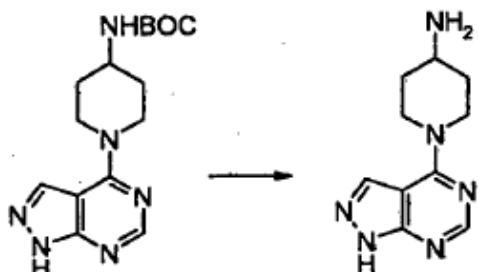
11A. *tert*-Butiléster de ácido [1-(1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-il]-carbámico



- 25 A una solución de 4-cloro-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina (*J. Amer. Chem. Soc.* 1957, 79, 6407-6413) (59 mg, 0,38 mmol) en etanol (2 ml), se añadió trietilamina (100 μ l, 0,72 mmol) y 4-(N-Boc-amino)piperidina (134 mg, 0,67 mmol). Se calentó la solución hasta 80 °C durante 3 horas y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se evaporó la solución hasta la sequedad y se sometió el residuo purificado a recristalización (isopropanol), dando el

producto (32 mg, rendimiento del 26 %).

11B. 1-(1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilamina



- 5 Se añadió HCl (1 ml, solución 4 M en dioxano, 4 mmol) a *terc*-butiléster de ácido [1-(1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-il]-carbámico (28 mg, 0,88 mmol). Se agitó la suspensión a temperatura ambiente durante 1 hora y después se diluyó con dietiléter (4 ml). Se desechará la capa etérea y se lavó el sólido con otra porción de dietiléter (2 ml). Se volvió a desechar la capa etérea y se secó el sólido resultante en alto vacío, proporcionando el producto deseado (34 mg). Se liberó la base libre de este material por disolución en metanol, cargándola en un cartucho de resina ácida SCX-2 y eluyéndola del cartucho con amoníaco en metanol. LC/MS R_f 0,86 [M+H]⁺ 219.
- 10

Ejemplo 12

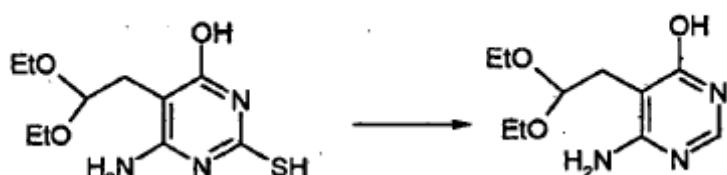
1-(7*H*-Pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilamina

- 15 12A. 6-Amino-5-(2,2-dietoxietil)-2-mercaptopirimidin-4-ol



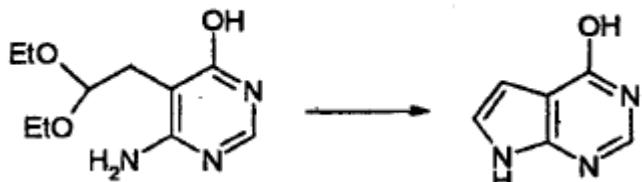
- A etanol (200 ml), se añadió sodio (2,05 g, 89 mmol) en pequeñas porciones. Se agitó la solución hasta completar la disolución del metal de sodio. Despues, se añadió etiléster de ácido 2-ciano-4,4-dietoxi-butírico (*J. Chem. Soc.*, 20
- 1960, 131-138) (9,292 g, 40,5 mmol) en forma de solución en etanol (50 ml), y a continuación se añadió tiourea (3,08 g, 40,4 mmol). Se calentó la solución hasta 85°C durante 18 horas y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se concentró la solución y se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (150 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas, tras lo que se recogió el sólido por filtración y se lavó con agua (20 ml), proporcionando el producto (3,376 g, 36 %).
- 25

12B. 6-Amino-5-(2,2-dietoxietil)-pirimidin-4-ol



- A una suspensión de 6-amino-5-(2,2-dietoxietil)-2-mercato-pirimidin-4-ol (1,19 g, 4,6 mmol) en agua (50 ml), se añadió níquel de Raney (níquel de Raney 2800 Aldrich, 4,8 ml). Se calentó la mezcla a reflujo durante 1 hora y después se filtró la solución caliente a través de Celite®. Se lavó el residuo de níquel con más agua (100 ml) y se filtraron estos lavados a través de Celite. Se evaporó el filtrado acuoso hasta la sequedad, proporcionando el producto del título (0,747 g, 71 %).
- 30

12C. 7*H*-Pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ol



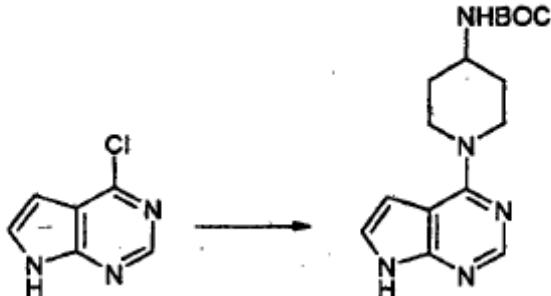
El presente compuesto se preparó como se describe en *J. Chem. Soc.*, 1960, pág. 131-138.

12D. 4-Cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



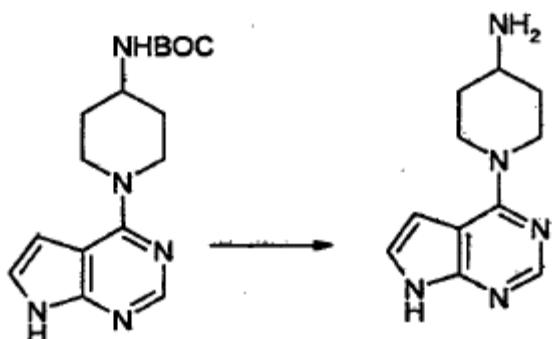
- 5 Se añadió a 7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ol (0,425 g, 3,14 mmol) oxicloruro de fósforo (4 ml). Se calentó la mezcla a reflujo durante 90 minutos y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se vertió la solución sobre hielo agrietado y se extrajo con cloroformo (3 x 50 ml) y acetato de etilo (100 ml). Después, se secaron los extractos y concentraron, y se trituró el residuo obtenido con acetato de etilo caliente (200 ml), proporcionando el compuesto del título (0,204 g, 42 %).
- 10

12E. terc-Butiléster de ácido [1-(7*H*-Pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-il]-carbámico



- 15 A una solución de 4-cloro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (74 mg, 0,48 mmol) en etanol (1 ml), se añadieron trietilamina (200 μ l, 1,43 mmol) y 4-*N*-Boc-amino piperidina (106 mg, 0,53 mmol). Se calentó la solución hasta 80 °C durante 4 horas y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se recogió el precipitado por filtración y se lavó con etanol (2 ml). Después se secó al vacío, proporcionando el producto (57 mg, 36 %). LC/MS (LCT) R_f 4,57 [$M+H$]⁺ 318.

12F. 1-(7*H*-Pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilamina



- 20 Se añadió HCl (1 ml, solución 4 M en dioxano, 4 mmol) a terc-butiléster de ácido [1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-il]-carbámico (57 mg, 0,18 mmol). Se agitó la solución a temperatura ambiente durante 1 hora y después se añadió dietiléter (4 ml). Se desechó la capa etérica y se trituró el sólido con otra porción de éter (4 ml) y

se secó [masa de producto = 27 mg]. Se disolvió una porción del producto en metanol y se absorbió en un cartucho de resina ácida SCX-2, y se eluyó la base libre con amoníaco 1 M en metanol. LC/MS (LCT) R_t 0,81 [$M+H^+$] 218.

Ejemplo 13 *

5

1-(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)piperidin-4-ilamina

13A. 7-Óxido de 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina



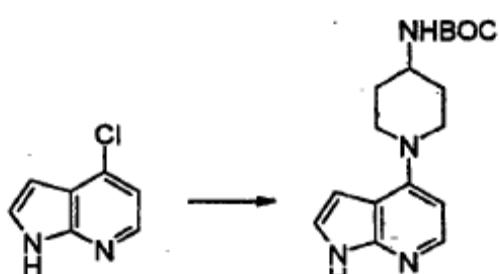
- 10 A una solución de 7-azaindol (3,04 g, 25 mmol) en DME (60 ml), se añadió ácido *m*-cloroperroxibenzoico al 77 % (6,8 g, 12 mmol). Se agitó la solución amarilla resultante a temperatura ambiente durante 1,5 horas y durante este tiempo precipitó el producto. Se filtró la mezcla y se lavó el sólido con dietiléter, dando *m*-clorobenzoato de 7-hidroxi-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinio (3,9 g, 13,3 mmol, 53 %). Se basificó una suspensión de *m*-clorobenzoato de 7-hidroxi-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinio (3,9 g, 13,3 mmol) en agua (35 ml) hasta un pH 11 con una solución acuosa saturada de carbonato de potasio. El 7-óxido de 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina comenzó a precipitar. Se mantuvo la mezcla en un refrigerador durante la noche para que continuara la precipitación. Se filtró el sólido y se lavó con hexano y dietiléter, proporcionando el óxido requerido en forma de un sólido blanco (1,35 g, 10 mmol, 40 %). LC/MS (LCT) R_t 2,60 [$M+H^+$] 135.
- 15

20 13B. 4-Cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina



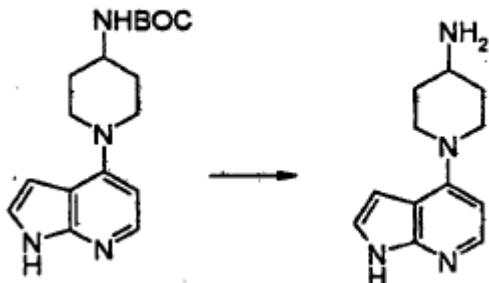
- 25 Se sometió a reflujo una mezcla de 7-óxido de 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (1,35 g, 10 mmol) y oxicloruro de fósforo (7,6 ml) durante 6 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, se añadió hielo (90 ml) y se basificó la mezcla hasta pH 9 con una solución acuosa saturada de carbonato de potasio. Se filtró el sólido de color pardo y se lavó con agua, hexano y dietiléter (547 mg, 3,6 mmol, 36 %). LC/MS (LCT) R_t 5,74 [$M+H^+$] 153, 155.

13C. terc-Butiléster de ácido [1-(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)piperidin-4-il]-carbámico



- 30 Se calentó con microondas una mezcla de 4-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (100 mg, 0,64 mmol), 4-*N*-(Boc-amino)-piperidina (453 mg, 2,24 mmol) y *N*-metylpirrolidinona (0,2 ml) hasta 160 °C durante 1 hora. Se diluyó la solución con metanol y se purificó a través de un cartucho de resina ácida SCX, fluyendo inicialmente metanol y después una solución 3 M de amoníaco en metanol. Se purificó el producto bruto adicionalmente mediante cromatografía ultrarrápida en columna de sílice, fluyendo con metanol al 8 % en diclorometano, proporcionando el compuesto requerido (56 mg, 0,18 mmol, 28 %). LC/MS (LCT) R_t 4,64 [$M+H^+$] 317.
- 35

13D. 1-(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)piperidin-4-ilamina



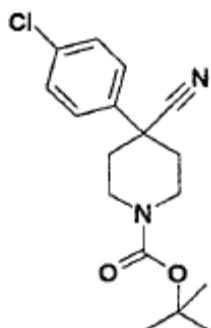
A una solución de terc-butiléster de ácido [1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-piperidin-4-il]-carbámico (19 mg, 0,06 mmol) en diclorometano (1 ml), se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (1 ml), con agitación y refrigeración sobre hielo. Después de 2,5 horas, se concentraron los disolventes al vacío y el producto bruto se purificó en un cartucho de resina básica de NH₂ (2 g, 15 ml), eluyendo con metanol, proporcionando el producto requerido (12,5 mg, 0,058 mmol, 96 %). LC-MS (LCT) R_t 0,95 [M+H]⁺ 217.

- 5

Ejemplo 14

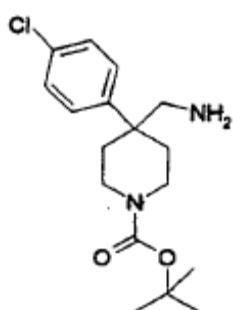
- 10 C-[4-(4-Clorofenil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-il]-metilamina

14A. terc-Butiléster de ácido 4-(4-clorofenil)-4-cianopiperidin-1-carboxílico



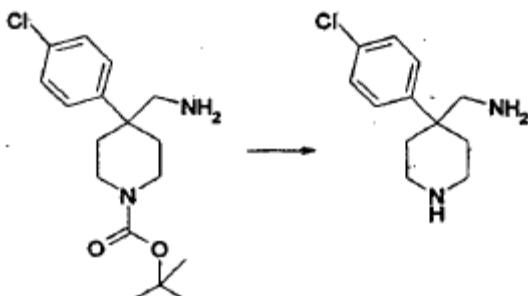
- 15 Se hizo reaccionar 4-clorofenilacetonitrilo con tres equivalentes de hidruro de sodio y un equivalente de N-terc-butiloxicarbonil-bis(2-cloroethyl)amina en DMF, inicialmente a temperatura ambiente y luego a 60 °C, dando, tras el procesamiento, el compuesto de piperidin-nitrilo N-protector del título.

14B. terc-Butiléster de ácido 4-aminometil-4-(4-clorofenil)piperidin-1-carboxílico



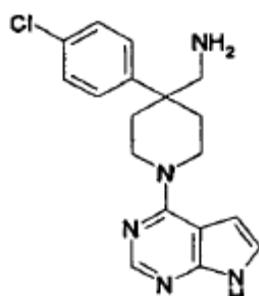
- 20 A una solución de terc-butiléster de ácido 4-(4-clorofenil)-4-cianopiperidin-1-carboxílico (0,355 g, 1,107 mmol) en etanol (20 ml) a temperatura ambiente, se añadió níquel de Raney (níquel de Raney 2800, 1 ml), y se agitó la suspensión bajo 1 atmósfera de hidrógeno durante 20 horas. Se filtró la suspensión a través de Celite y el filtrado se concentró, dando la amina en forma de un aceite (0,258 g, 69 %). LC/MS: (LCT) R_t 5,02 [M-Bu t-NH₂] + 324.

- 25 14C. Clorhidrato de C-[4-(4-clorofenil)piperidin-4-il]metilamina



- A una solución de *terc*-butiléster de ácido 4-aminometil-4-(4-clorofenil)piperidin-1-carboxílico (0,258 g, 0,794 mmol) en metanol (10 ml) a temperatura ambiente, se añadió ácido clorhídrico 2 M (10 ml). Después de 18 horas, se concentró la solución hasta sequedad, dando la sal de amina en forma de una espuma blanca (0,232 g, 98 %). RMN de ^1H (MeOD) δ 2,10-2,22 (2H, m), 2,60-2,66 (2H, m), 2,92-3,02 (2H, m), 3,24 (2H, s), 3,37-3,46 (2H, m), 7,51-7,59 (4H, m).
- 5

14D. C-[4-(4-Clorofenil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-il]-metilamina

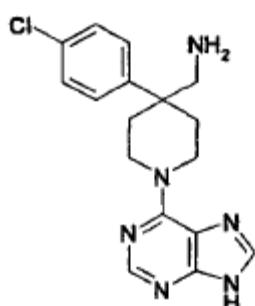


- 10 Se calentó una solución de clorhidrato de C-[4-(4-clorofenil)piperidin-4-il]metilamina (0,060 g, 0,202 mmol), 4-cloro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (0,031 g, 0,202 mmol) y trietilamina (0,14 ml, 1,008 mmol) en *n*-butanol (2 ml) a 100 °C durante 2 días. Se evaporó la mezcla de reacción hasta la sequedad y se purificó mediante extracción de fase sólida en resina ácida SCX-II, eluyendo con MeOH y después con NH₃ 1 M en MeOH, dando la amina en bruto. La purificación por chromatografía en columna de sílice (metanol al 15 %-20 % en DCM) dio como resultado una espuma sólida blanquecina (0,018 g, 26 %). LC/MS (LCT): R_t 3,60 [M+H]⁺ 341.
- 15

RMN de ^1H (MeOD) δ 1,87-1,98 (2H, m), 2,33-2,43 (2H, m), 2,82, (2H, s), 3,45-3,55 (2H, m), 4,43-4,46 (2H, m), 6,65 (1H, d, J = 4 Hz), 7,13 (1H, d, J = 4 Hz), 7,44-7,52 (4H, m), 8,13 (1H, s).

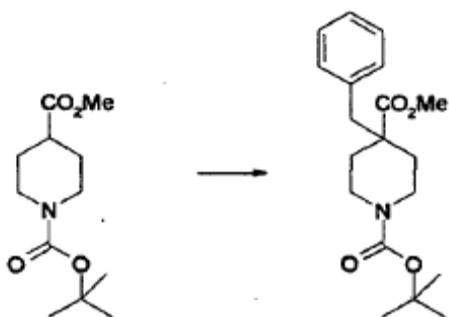
- 20 Ejemplo 15 *

C-[4-(4-Clorofenil)-1-(9*H*-purin-6-il)-piperidin-4-il]-metilamina

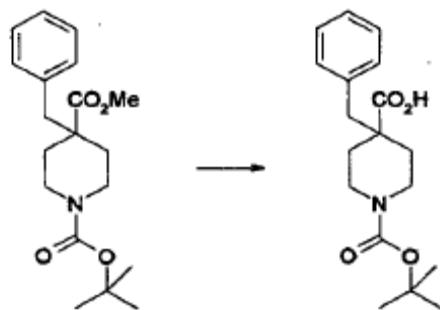


- 25 Se hizo reaccionar el producto del Ejemplo 14C con 6-cloropurina siguiendo un método análogo al método del Ejemplo 1, dando el compuesto del título. LC/MS: (LCT) R_t 3,91 [M+H]⁺ 342.

RMN de ^1H (MeOD) δ 1,85-1,95 (2H, m), 3,31-2,46 (2H, m), 2,83 (2H, s), 3,57-3,70 (2H, m), 4,85-5,00 (2H, m), 7,45-7,57 (4H, m), 8,01 (1H, s), 8,20 (1H, s).

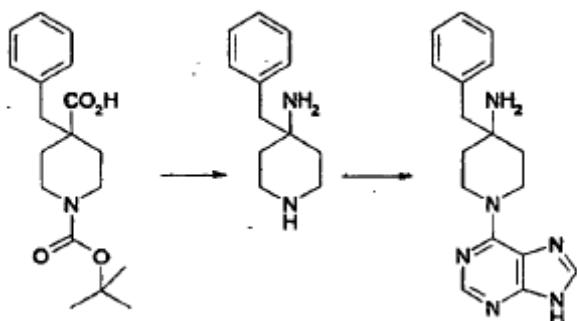
Ejemplo 16 *4-Bencil-1-(9*H*-purin-6-il)piperidin-4-ilamina5 16A. 1-terc-Butiléster-4-metiléster de ácido 4-bencilpiperidin-1,4-dicarboxílico

A una solución de isopropilamina (1,34 ml, 9,559 mmol) en THF (40 ml) a 0 °C, se añadió *n*-butil-litio (3,65 ml de una solución 2,5 M en hexanos, 9,125 mmol). Se añadió la solución LDA resultante a través de una cánula a una solución de 1-terc-butiléster-4-metiléster de ácido piperidin-1,4-dicarboxílico (2,11 g, 8,690 mmol) en THF (40 ml) y HMPA (8 ml) a -78 °C y la mezcla se sometió a agitación continua durante 1 hora. Despues, se añadió bromuro de bencilo (1,19 ml, 9,994 mmol) en THF (5 ml), y se calentó la solución hasta la temperatura ambiente durante 2 horas. Despues de 18 horas de agitación, se añadió cloruro de amonio acuoso saturado (200 ml) y se extrajo la fase acuosa con dietiléter (2 x 100 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron hasta la sequedad. La purificación mediante cromatografía en columna de sílice (metanol al 0,5 % en DCM) dio el éster en forma de un aceite (1,816 g, 63 %). LC/MS: (LCT) R_t 7,67 [M+H]⁺ 333.

16B. Mono-terc-butiléster de ácido 4-bencilpiperidin-1,4-dicarboxílico

20 A una solución de 1-terc-butiléster-4-metiléster de ácido 4-bencilpiperidin-1,4-dicarboxílico (1,772 g, 5,315 mmol) en dioxano (24 ml), metanol (12 ml) y agua (12 ml), a temperatura ambiente, se añadió monohidrato de hidróxido de litio (4,460 g, 106,292 mmol). Tras agitar durante 2 días a 50 °C, se acidificó la solución hasta pH 6 usando HCl 2 M y se extrajo el precipitado blanco resultante con dietiléter (2 x 100 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta la sequedad, dando el ácido en forma de un sólido blanco (1,477 g, 87 %). LC/MS (LCT): R_t 7,37 [M+H]⁺ 319.

25

16C. 4-Bencil-1-(9*H*-purin-6-il)piperidin-4-ilamina

A una mezcla de ácido (1,467 g, 4,593 mmol) y trietilamina (1,28 ml, 9,186 mmol) en THF (46 ml) a -15 °C, se añadió cloroformiato de isobutilo (0,901 ml, 6,890 mmol). Una hora después, se añadió una solución de azida de sodio (0,597 g, 9,186 mmol) en agua (10 ml), y se calentó la solución hasta la temperatura ambiente durante una noche.

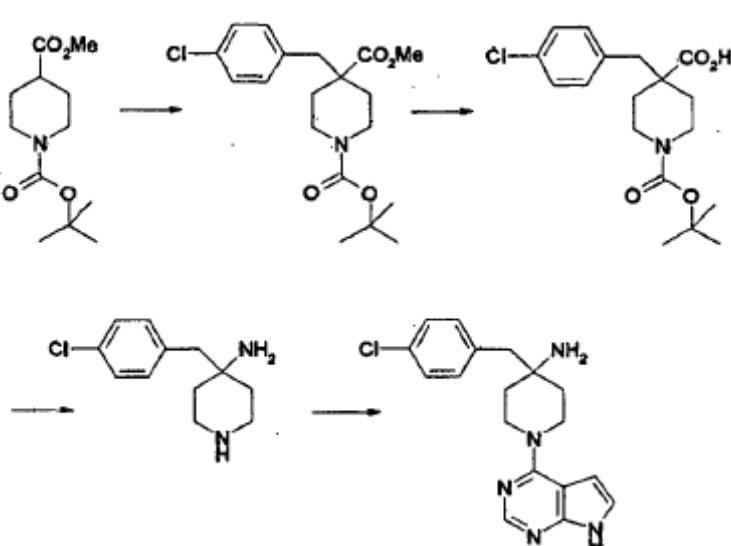
Se añadió agua (100 ml) y se extrajo la fase acuosa con dietiléter (3 x 50 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con bicarbonato de sodio saturado (50 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio. Se añadió tolueno (100 ml) y se redujo el volumen total hasta aproximadamente 90 ml. Se calentó la solución resultante a 90 °C durante 2 horas, después se enfrió y se añadió ácido clorhídrico al 10 % (70 ml). Se calentó la mezcla bifásica hasta 90 °C durante 24 horas. Se separó la fase orgánica y se concentró hasta la sequedad, dando la sal de amina en bruto (883 mg), que se usó sin purificación adicional.

Se calentó una porción de la sal de amina (0,044 g, 0,1680 mmol), 6-cloropurina (0,026 g, 0,1680 mmol) y trietilamina (0,117 ml, 0,8399 mmol) en *n*-butanol (1,7 ml) hasta 100 °C durante 24 horas. Se concentró la mezcla hasta la sequedad, después se lavó con metanol (5 ml), y se disolvió el sólido resultante en NH₃ 2 M en metanol y se pasó a través de una columna Isolute-NH₂ (2 g). La concentración del filtrado dio la amina en forma de un sólido (0,037 g, 71 % de la sal de amina). LC/MS (LCT): R_t 3,89 [M+H]⁺ 308.

RMN de ¹H(DMSO) δ 1,51-1,78 (4H, m), 2,88 (2H, s), 3,97-4,21 (4H, m), 7,25-7,40 (5H, m), 8,12 (1H, s), 8,20 (1H, s).

Ejemplo 17

4-(4-Clorobencil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilamina



17A. 1-terc-Butiléster-4-metiléster de ácido 4-(4-clorobencil)piperidin-1,4-dicarboxílico

A una solución de isopropilamina (3,71 ml, 26,45 mmol) en THF (110 ml) a 0 °C, se añadió *n*-butil-litio (10,1 ml de una solución 2,5 M en hexanos, 25,25 mmol). Se añadió la solución LDA resultante a través de una cánula a una solución de 1-terc-butiléster-4-metiléster de ácido piperidin-1,4-dicarboxílico (5,85 g, 24,04 mmol) en THF (110 ml) y HMPA (20 ml) a -78 °C y la agitación continuó durante 1 hora. Se añadió cloruro de 4-clorobencilo (6,4 ml, 50,49 mmol) en THF (20 ml) y se calentó la solución hasta la temperatura ambiente durante 2 horas. Tras agitar durante 18 horas, se añadió cloruro de amonio acuoso saturado (500 ml) y se extrajo la fase acuosa con dietiléter (2 x 100 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron hasta la sequedad. La purificación mediante cromatografía en columna de sílice (metanol al 0,5 % en DCM) dio el éster en forma de un aceite (3,03 g, 34 %). LC-MS: (LCT1) *m/z* 390 [M+Na⁺], R_t 8,02 min.

17B. Mono-terc-butiléster de ácido 4-(4-clorobencil)piperidin-1,4-dicarboxílico

A una solución de 1-terc-butiléster-4-metiléster de ácido 4-(4-clorobencil)piperidin-1,4-dicarboxílico (1,515 g, 4,117 mmol) en dioxano (20 ml), metanol (10 ml) y agua (10 ml) a temperatura ambiente, se añadió monohidrato de hidróxido de litio (3,455 g, 82,341 mmol). Tras agitar durante 2 días a 50 °C, se acidificó la solución hasta pH 6 usando HCl 2 M, y se extrajo el precipitado blanco resultante con dietiléter (2 x 100 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta la sequedad, dando el ácido en forma de un sólido blanco (1,460 g, 100 %). LC-MS (LCT) *m/z* 376 [M+Na⁺], R_t 7,62 min.

17C. 4-(4-Clorobencil)piperidin-4-ilamina

A una mezcla del ácido (1,46 g, 4,126 mmol) y trietilamina (1,15 ml, 8,252 mmol) en THF (41 ml) a -15 °C, se añadió

cloroformiato de isobutilo (0,812 ml, 6,189 mmol). Una hora después, se añadió una solución de azida de sodio (0,536 g, 8,252 mmol) en agua (10 ml), y se calentó la solución hasta la temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua (100 ml) y se extrajo la fase acuosa con dietiléter (3 x 50 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con bicarbonato de sodio saturado (50 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio. Se añadió tolueno (100 ml) y

5 se redujo el volumen total hasta aproximadamente 90 ml. Se calentó la solución resultante hasta 90 °C durante 2 horas, después se enfrió y se añadió ácido clorhídrico al 10 % (70 ml). Se calentó la mezcla bifásica hasta 90 °C durante 24 horas. Se separó la fase orgánica y se concentró hasta sequedad, dando la sal de amina en bruto (1,109 g).

10 Se disolvió la sal de amina en bruto en NaOH 2 M (20 ml) y se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,61 g, 7,391 mmol). Dos días después, se extrajo la fase acuosa con dietiléter (2 x 50 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con HCl 1 M (20 ml), bicarbonato de sodio saturado (20 ml) y salmuera (20 ml), después se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en columna (dietiléter al 50 % en hexanos) dio la amina doblemente protegida con BOC (0,685 g), que a continuación se desprotegió 15 mediante agitación con HCl 4 M en dioxano (10 ml) y metanol (10 ml) a temperatura ambiente durante 2 días. La concentración dio la amina deseada en forma de la sal de bis-clorhidrato (0,492 g, 40 % del ácido).

RMN de ^1H (MeOD) δ 7,48-7,44 (m, 2H), 7,35-7,32 (m, 2H), 3,53-3,47 (4H, m), 3,21 (s, 2H), 2,18-2,13 (4H, m).

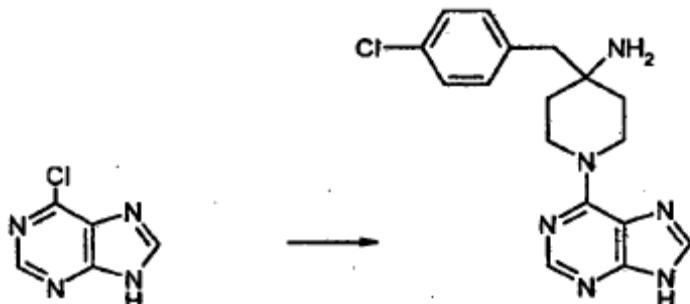
20 17D. 4-(4-Clorobencil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilamina

Se calentó una solución de clorhidrato de 4-(4-clorobencil)piperidin-4-ilamina (0,060 g, 0,2016 mmol), 4-cloro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (0,031 g, 0,2016 mmol) y trietilamina (0,140 ml, 1,0079 mmol) en *n*-butanol (2,0 ml) hasta 25 100 °C durante 24 horas. La concentración y purificación mediante TLC en sílice preparatoria dio un sólido blanco (0,034 g, 49 %). LC-MS (LCT) m/z 342 [M+H $^+$], R_t 3,25 min.

RMN de ^1H (MeOD) δ 1,53-1,94 (4H, m), 2,81 (2H, s), 3,75-3,90 (2H, m), 4,21-4,41 (2H, m), 6,64 (1H, d, J = 4 Hz), 7,13 (1H, J = 4 Hz), 7,27-7,36 (4H, m), 8,14 (1H, s).

30 Ejemplo 18*

4-(4-Clorobencil)-1-(9*H*-purin-6-il)piperidin-4-il amina

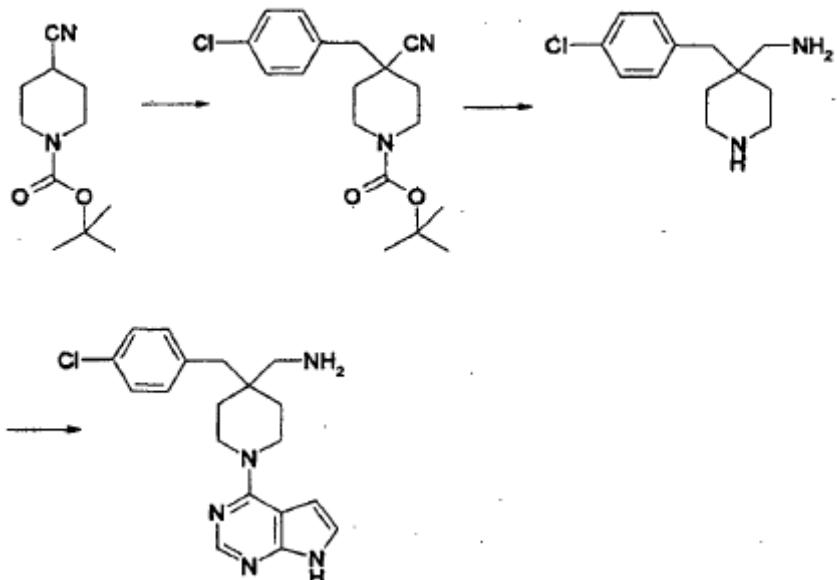


35 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 17 usando 6-cloropurina en lugar de 4-cloro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina. LC-MS (LCT) m/z 343 [M+H $^+$], R_t 4,02 min.

RMN de ^1H (MeOD) δ 1,40-1,74 (4H, m), 2,68 (2H, s), 3,79-3,89 (2H, m), 4,59-4,77 (2H, m), 7,10-7,23 (4H, m), 7,89 (1H, s), 8,08 (1H, s).

40 Ejemplo 19

C-[4-(4-Clorobencil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-il]metilamina

19A. terc-Butiléster de ácido 4-(4-clorobencil)-4-cianopiperidin-1-carboxílico

5 A una solución de isopropilamina (1,53 ml, 10,94 mmol) en THF (30 ml) a -78 °C, se añadió *n*-butil-litio (4,38 ml de una solución 2,5 M en hexanos, 10,938 mmol). Diez minutos después, se añadió una solución de terc-butiléster de ácido 4-cianopiperidincarboxílico en THF (12 ml). Una hora después, se añadió una solución de cloruro de 4-clorobencilo (1,84 g, 11,4 mmol) en THF (5 ml), y se calentó la solución a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añadió agua (150 ml) y se extrajo la fase acuosa con dietiléter (150 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se concentró, dando un sólido en bruto, que se purificó por recristalización a partir de dietiléter/hexano en dos lotes, dando el producto en forma de un sólido blanco (2,650 g, 83 %). LC-MS (LCT2) *m/z* 357 [M+Na⁺], 235 [M-Boc]⁺, *R*_t 8,02 min.

19B. C-[4-(4-Clorobencil)piperidin-4-il]metilamina

15 A una solución de terc-butiléster de ácido 4-(4-clorobencil)-4-cianopiperidin-1-carboxílico (0,500 g, 1,493 mmol) en metanol (3 ml), se añadió HCl 4 M en dioxano (10 ml). Después de 19 horas de agitación, se concentró la solución, dando la amina desprotegida en forma de la sal de clorhidrato (0,405 g).

20 Se disolvió la sal de amina en BH₃·THF 1 M en THF (15 ml, 15 mmol) a temperatura ambiente, y se agitó durante 2 días. Se inactivó la reacción con metanol (10 ml), se concentró la solución y se volvió a disolver en metanol (10 ml) y HCl 4 M en dioxano (20 ml), y se sometió la solución resultante a refljo durante 6 horas. La concentración y purificación mediante columna SCX-2 Isolute (5 g), fluyendo con NH₃/MeOH 1 M, dio la amina deseada, que se convirtió en la sal de bis-clorhidrato disolviéndola en HCl acuoso 2M (6 ml) y metanol (6 ml), y concentrándola a continuación, dando el producto en forma de un sólido blanco (0,285 g, 61 %). RMN de ¹H (MeOD)-amina libre- δ 7,31-7,28 (m, 2H), 7,20-7,17 (m, 2H), 2,94-2,75 (m, 4H), 2,70 (s, 2H), 2,52 (s, 2H), 1,45-1,41 (m, 4H).

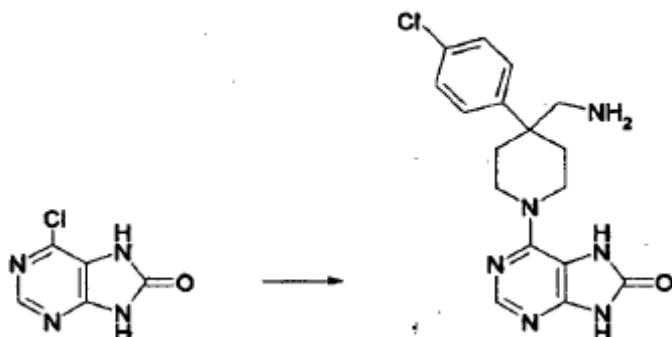
19C. C-[4-(4-Clorobencil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-il]metilamina

30 Se calentó una solución de clorhidrato de C-[4-(4-clorobencil)piperidin-4-il]metilamina (0,063 g, 0,2016 mmol), 4-cloro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (0,031 g, 0,2016 mmol) y trietilamina (0,140 ml, 1,0079 mmol) en *n*-butanol (2,0 ml) hasta 100 °C durante 24 horas. La concentración y purificación mediante una columna SCX-2 Isolute (2 g), eluyendo con NH₃/MeOH 1 M, seguida de cromatografía en columna de sílice (metanol al 15 % en DCM), dio un sólido blanco (0,040 g, 56 %). LC-MS (LCT2) *m/z* 356 [M+H⁺], *R*_t 2,97 min.

35 RMN de ¹H (MeOD) δ 1,61 (4H, s a), 2,62 (2H, s), 2,79 (2H, s), 3,90-3,94 (2H, m), 4,05-4,08 (2H, m), 6,63 (1H, d, *J* = 3 Hz), 7,12 (*J* = 3 Hz), 7,22-7,32 (4H, m), 8,13 (1H, s).

Ejemplo 20*

40 6-[4-Aminometil-4-(4-clorofenil)piperidin-1-il]-7,9-dihidropurin-8-ona

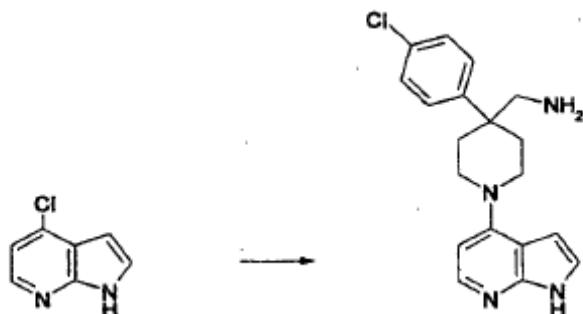


El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 14 usando 6-cloro-8-oxopurina en lugar de 4-cloro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina. LC-MS (LCT) m/z 359 [M+H⁺], R_t 4,09 min.

- 5 RMN de ¹H (MeOD) δ 1,84-1,98 (2H, m), 2,30-2,42 (2H, m), 2,82 (2H, s), 3,24-3,40 (2H, m), 3,94-4,10 (2H, m), 7,42-7,49 (4H, m), 8,11 (1H, s).

Ejemplo 21*

- 10 C-[4-(4-clorofenil)-1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-yl)piperidin-4-yl]metilamina

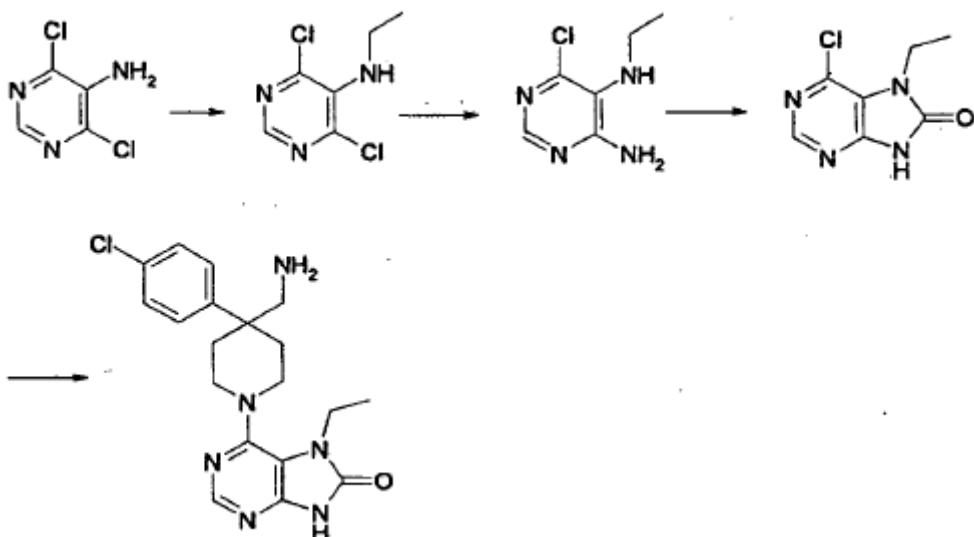


El compuesto del título se preparó de forma similar al Ejemplo 14, usando 4-cloro-7-azaindol en lugar de 4-cloro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina, con NMP como disolvente y calentamiento por microondas a 155 °C. LC-MS (LCT2) m/z 341 [M+H⁺], R_t 2,85 min.

- 15 RMN de ¹H (MeOD) δ 1,98-2,13 (2H, m), 2,37-2,49 (2H, m), 2,84 (2H, s), 3,18-3,28 (2H, m), 3,76-3,90 (2H, m), 6,46 (1H, d, J = 6 Hz), 6,54 (1H, d, J = 3,5 Hz), 7,18 (1H, d, J = 3,5 Hz), 7,42-7,51 (4H, m), 7,91 (1H, d, J = 6 Hz).

Ejemplo 22*

- 20 6-[4-Aminometil-4-(4-clorofenil)piperidin-1-yl]-7-ethyl-7,9-dihidropurin-8-ona

22A. Etil-(4,6-dicloropirimidin-5-il)-amina

5 A una solución de (4,6-dicloropirimidin-5-il)amina (0,61 g, 3,72 mmol) y yoduro de etilo (0,30 ml, 3,8 mmol) en DMF seco (3 ml), a temperatura ambiente, se añadió hidruro de sodio (55 %, 0,17 g, 4,0 mmol). Se agitó la suspensión durante 18 horas, después se diluyó con cloruro de amonio acuoso saturado (5 ml) y agua (20 ml). Se extrajo la mezcla con dietiléter (30 ml) y se secó el extracto, se filtró y se concentró. Una cromatografía ultrarrápida en columna de sílice, fluyendo con acetato de etilo al 10 %- hexanos, dio etil-(4,6-dicloropirimidin-5-il)-amina (0,321 g, 1,67 mmol, 45 %). LC-MS (LCT2) m/z 192, 194 [M+H⁺], R_t 6,07 min.

10

22B. N⁵-etil-6-cloropirimidin-4,5-diamina

15 Se calentó una suspensión de etil-(4,6-dicloropirimidin-5-il)-amina (0,31 g, 1,61 mmol) y amoníaco acuoso concentrado (10 ml) en etanol (3 ml) hasta 100 °C en un tubo sellado durante 16 horas. Se enfrió la solución y se evaporó hasta la sequedad. Se repartió el residuo entre acetato de etilo (20 ml) y salmuera diluida (10 ml). Se secó la capa orgánica, se filtró y se concentró, dando N⁵-etil-6-cloropirimidin-4,5-diamina (0,214 g, 1,24 mmol, 77 %) en forma de un sólido céreo. LC-MS (LCT2) m/z 173, 175 [M+H⁺], R_t 3,97.

20

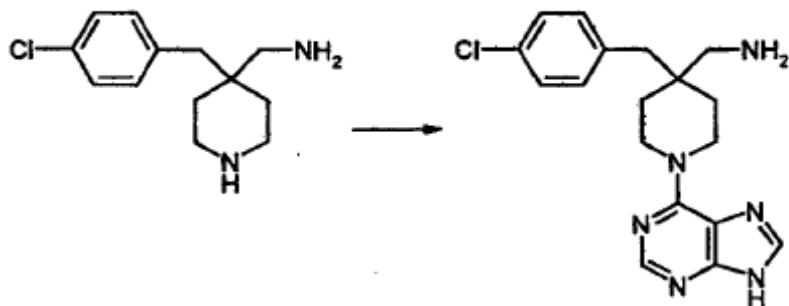
22C. 7-Etil-6-cloro-7,9-dihidropurin-8-ona

25 Se desgasificó una solución de N⁵-etil-6-cloropirimidin-4,5-diamina (0,21 g, 1,22 mmol) y 1,1-carbonildiimidazol (0,40 g, 2,44 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml), se lavó abundantemente con nitrógeno y se sometió a reflujo bajo nitrógeno durante 22 horas. Se enfrió la solución y se repartió entre acetato de etilo (15 ml), ácido clorhídrico 1 M (10 ml) y salmuera (5 ml). Se secó la capa orgánica, se filtró y se concentró, dando 7-etyl-6-cloro-7,9-dihidropurin-8-ona (0,146 g, 0,735 mmol, 60 %) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (LCT2) m/z 199, 201 [M+H⁺], R_t 4,62 min.

22D. 6-[4-Aminometil-4-(4-clorofenil)piperidin-1-il]-7-etyl-7,9-dihidro-purin-8-ona

30 Se calentó una solución de 7-bencil-6-cloro-7,9-dihidropurin-8-ona (0,015 g, 0,075 mmol), bis-clorhidrato de C-[4-(4-clorofenil)piperidin-4-il]metilamina (0,025 g, 0,085 mmol) y trietilamina (0,11 ml, 0,85 mmol) en *n*-butanol (0,5 ml) hasta 150 °C en un reactor de microondas durante 3 horas. Se repartió la mezcla enfriada entre acetato de etilo (30 ml) y agua (5 ml), y se secó la capa orgánica, se filtró y se concentró. La purificación en resina ácida SCX-II, eluyendo con metanol y después con amoníaco/metanol 1 M, dio 6-[4-aminometil-4-(4-clorofenil)piperidin-1-il]-7-etyl-7,9-dihidropurin-8-ona en forma de un sólido de color crema (0,016 g, 0,041 mmol, 56 %). LC-MS (LCT2) m/z 387 [M+H⁺], R_t 4,18 min.

Ejemplo 23*C-[4-(4-clorobencil)-1-(9*H*-purin-6-il)piperidin-4-il]metilamina

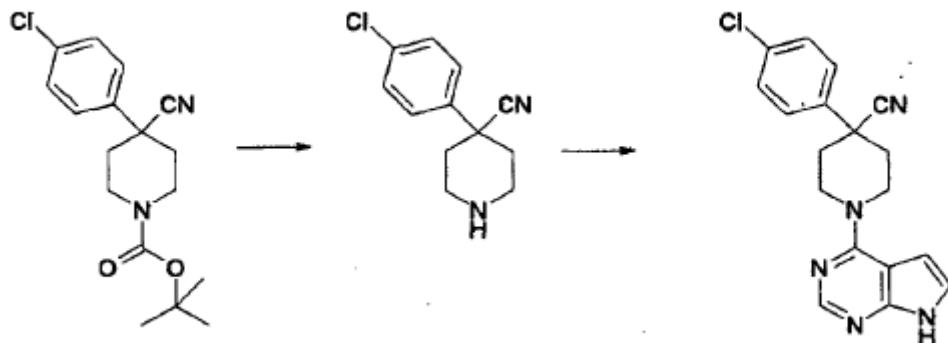


El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 19 usando 6-cloropurina en lugar de 4-cloro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina. LC-MS (LCT2) *m/z* 357 [M+H⁺], *R_t* 4,07 min.

- 5 RMN de ¹H (MeOD) δ 1,57-1,62 (4H, m), 2,64 (2H, s), 2,82 (2H, s), 4,20-4,28 (2H, m), 4,39-4,47 (2H, m), 7,21-7,33 (4H, m), 7,98 (1H, s), 8,18 (2H, s).

Ejemplo 24*

- 10 4-(4-Clorofenil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-carbonitrilo



24A. 4-(4-Clorofenil)piperidin-4-carbonitrilo

- 15 A una solución de *terc*-butiléster de ácido 4-(4-clorofenil)-4-cianopiperidin-1-carboxílico (1,000 g, 3,12 mmol) en metanol (5 ml) a temperatura ambiente, se añadió HCl 4 M en dioxano (15 ml). Tras agitar durante 20 horas, se concentró la solución, dando la amina desprotegida en forma de la sal clorhidrato (0,785 g, 98 %). LC-MS (LCT2) *m/z* 221 [M+H⁺], *R_t* 2,84 min.

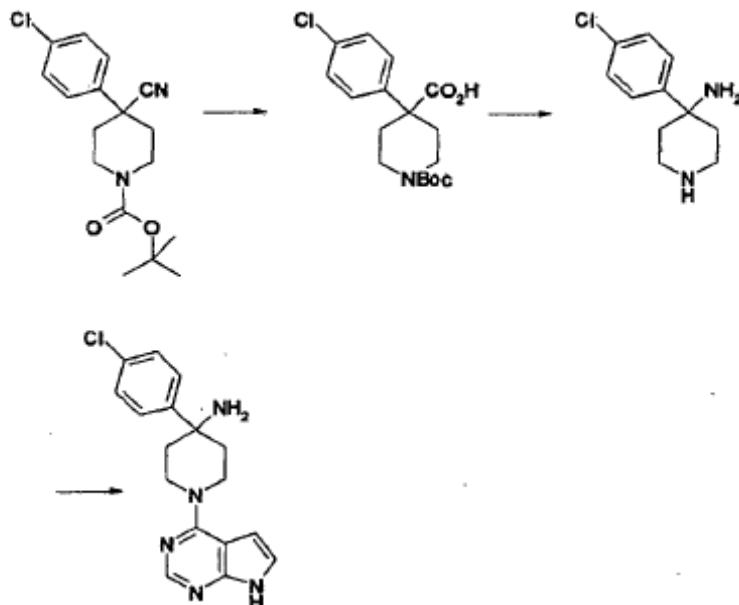
24B. 4-(4-Clorofenil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-carbonitrilo

- 20 Se calentó una solución de clorhidrato de 4-(4-clorofenil)piperidin-4-carbonitrilo (0,055 g, 0,2155 mmol), 4-cloro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (0,033 g, 0,2155 mmol) y trietilamina (0,150 ml, 1,0775 mmol) en *n*-butanol (2,0 ml) hasta 100 °C durante 2 días. La concentración y trituración con metanol (3 ml) dio un sólido blanco (0,058 g, 80 %). LCMS (LCT2) *m/z* 338 [M+H⁺], *R_t* 6,17 min.

- 25 RMN de ¹H (DMSO) δ 2,03-2,15 (2H, m), 2,26-2,31 (2H, m), 3,36-3,41 (2H, m), 4,91 (2H, d, *J* = 14 Hz), 6,66-6,68 (1H, m), 7,23-7,25 (1H, m), 7,50-7,63 (4H, m), 8,21 (1H, s).

Ejemplo 25

- 30 4-(4-Clorofenil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilamina

25A. Mono-terc-butiléster de ácido 4-(4-clorofenil)piperidin-1,4-dicarboxílico

Se sometió a refljo una solución de *terc*-butiléster de ácido 4-(4-clorofenil)-4-cianopiperidin-1-carboxílico (0,683 g, 2,129 mmol) en HCl 6 M (20 ml) durante 4 días. Se enfrió la solución, se basificó con NaOH y se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (0,558 g, 2,555 mmol). Tras 24 horas de agitación, se extrajo la solución con dietiléter (2 x 75 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna de sílice (metanol al 5 % en DCM) dio el ácido en forma de una espuma blanca (0,339 g, 47 %). LC-MS (LCT2) m/z 362 [M+Na⁺], R_t 8,17 min.

25B. 4-(4-Clorofenil)piperidin-4-ilamina

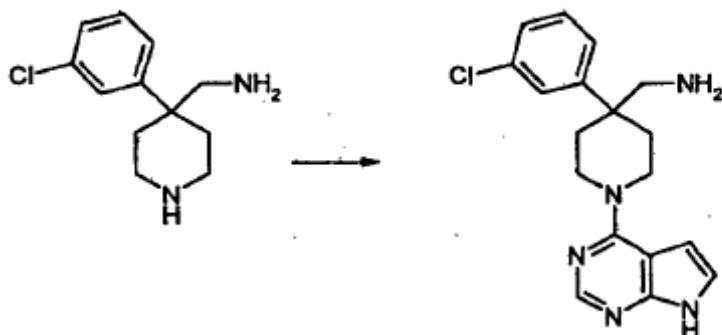
El compuesto del título se preparó usando el método descrito para el Ejemplo 17C. RMN de ¹H (MeOD) δ 7,74-7,70 (m, 2H), 7,65-7,61 (m, 2H), 3,61-3,52 (m, 2H), 3,07-2,93 (m, 4H), 2,56-2,44 (m, 2H).

25C. 4-(4-Clorofenil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilamina

Se calentó una solución de clorhidrato de 4-(4-clorofenil)piperidin-4-ilamina (0,030 g, 0,1058 mmol), 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (0,016 g, 0,1058 mmol) y trietilamina (0,074 ml, 0,5289 mmol) en *n*-butanol (1,0 ml) hasta 100 °C durante 2 días. La concentración y purificación mediante columna SCX-2 Isolute (2 g), eluyendo con NH₃/MeOH 1 M, seguida de cromatografía en columna de sílice (metanol al 20 % en DCM) dio un sólido blanco (0,026 g, 74 %). LC-MS (LCT2) m/z 328 [M+H⁺], R_t 2,59 min.

RMN de ¹H (MeOD) δ 1,90-1,95 (2H, m), 2,18-2,34 (2H, m), 3,93-4,03 (2H, m), 4,20-4,29 (2H, m), 6,67 (1H, d, J = 4 Hz), 7,15 (1H, d, J = 4 Hz), 7,16-7,58 (4H, m), 8,16 (1H, s).

Ejemplo 26C-[4-(3-Clorofenil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il]metilamina

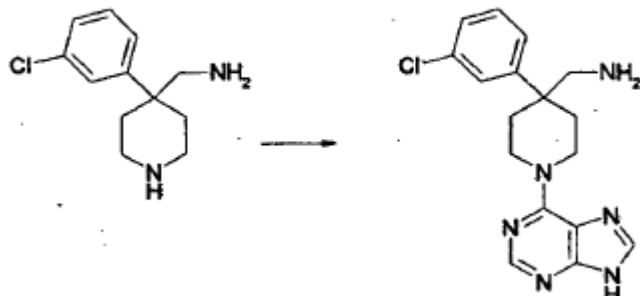


El compuesto del título se preparó usando los métodos descritos en el Ejemplo 14. LC-MS (LCT2) *m/z* 342 [M+H⁺], R_t 2,55 min.

- 5 RMN de ¹H (MeOD) δ 1,86-1,91 (2H, m), 2,30 (2H, d, *J* = 14 Hz), 2,78 (2H, s), 3,43-3,50 (2H, m), 4,29-4,33 (2H, m), 6,59- 6,60 (1H, m), 7,10-7,11 (1H, m), 7,27-7,29 (1H, m), 7,36-7,41 (2H, m), 7,47 (1H, s), 8,13 (1H, s).

Ejemplo 27*

- 10 C-[4-(C-clorofenil)-1-(9H-purin-6-il)piperidin-4-il]metilamina

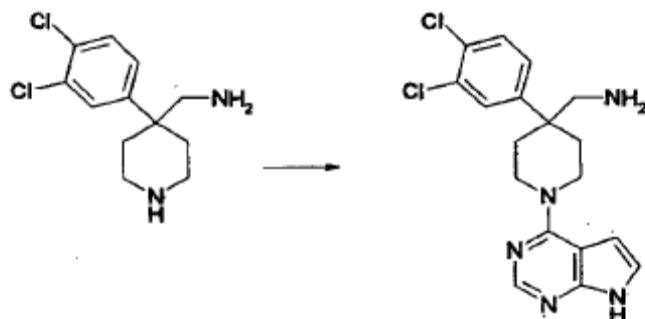


El compuesto del título se preparó usando los métodos descritos en los Ejemplos 14 y 15. LC-MS (LCT2) *m/z* 343 [M+H⁺], R_t 3,60 min.

- 15 RMN de ¹H (DMSO) δ 1,81-1,90 (2H, m), 2,12-2,19 (2H, m), 2,70 (2H, s), 3,33 (2H, s a), 3,52 (2H, s a), 4,69 (2H, s a), 7,29-7,45 (4H, m), 8,10 (1H, s), 8,19 (1H, s).

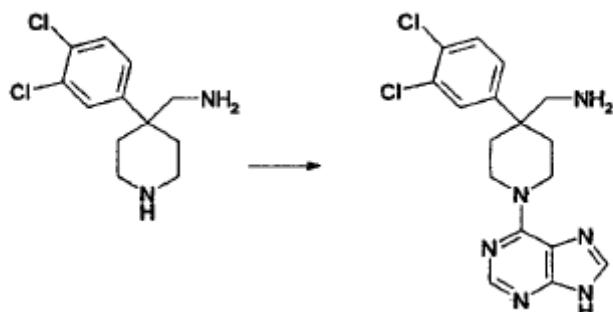
Ejemplo 28

- 20 C-[4-(3,4-Diclorofenil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il]metilamina

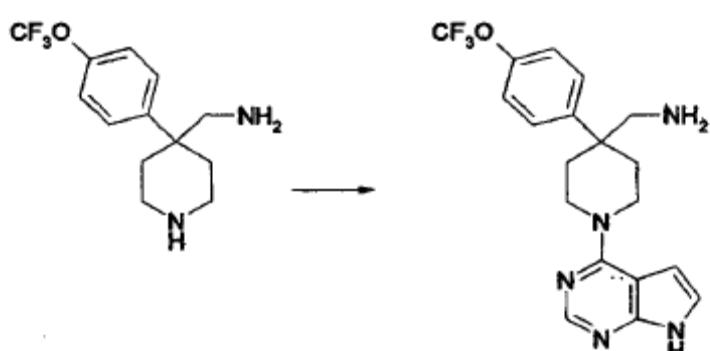


El compuesto del título se preparó usando los métodos descritos en el Ejemplo 14. LC-MS (LCT2) *m/z* 376 [M+H⁺], R_t 3,29 min.

- 25 RMN de ¹H (DMSO) δ 1,83-1,91 (2H, m), 2,16-2,25 (2H, m), 2,78 (2H, s), 3,39-3,47 (2H, m), 4,20-4,25 (2H, m), 6,58 (1H, d, *J* = 3 Hz), 7,17 (1H, d, *J* = 3 Hz), 7,41-7,45 (1H, m), 7,57-7,65 (2H, m), 8,13 (1H, s).

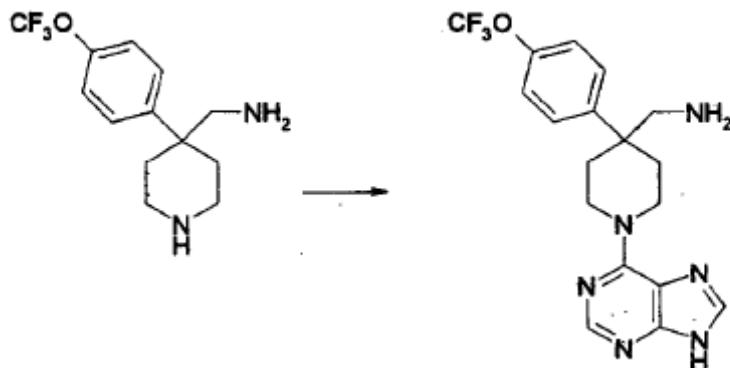
Ejemplo 29 *C-[4-(3,4-Diclorofenil)-1-(9*H*-purin-6-il)piperidin-4-il]metilamina

- 5 El compuesto del título se preparó usando los métodos descritos en los Ejemplos 14 y 15. LC-MS (LCT2) *m/z* 377 [M+H⁺], R_t 4,37 min.
- 10 RMN de ¹H (DMSO) δ 1,88-1,97 (2H, m), 2,23-2,28 (2H, m), 3,00 (2H, s), 3,66 (2H, s a), 7,73 (2H, s a), 7,46-7,50 (1H, m), 7,58-7,73 (2H, m), 8,09 (1H, s), 8,21 (1H, s).

Ejemplo 30C-[1-(7*H*-Pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-trifluorometoxifenil)piperidin-4-il]metilamina

- 15 El compuesto del título se preparó usando los métodos descritos en el Ejemplo 14. LC-MS (LCT2) *m/z* 392 [M+H⁺], R_t 3,25 min.
- 20 RMN de ¹H (MeOD) δ 1,17-1,21 (2H, m), 1,61-1,64 (2H, m), 2,08 (2H, s), 2,73-2,78 (2H, m), 3,59-3,63 (2H, m), 5,88 (1H, d, *J* = 3,5 Hz), 6,38 (1H, d, *J* = 3,5 Hz), 6,59-6,61 (2H, m), 6,83-6,84 (2H, m), 7,38 (1H, s).

Ejemplo 31 *C-[1-(9*H*-Purin-6-il)-4-(4-trifluorometoxifenil)piperidin-4-il]metilamina

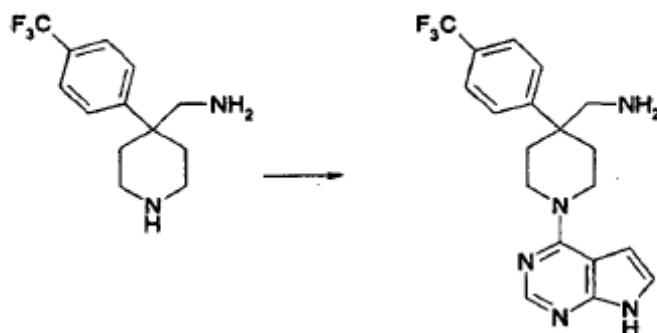


El compuesto del título se preparó usando los métodos descritos en los Ejemplos 14 y 15. LC-MS (LCT2) m/z 393 [M+H⁺], R_t 4,30 min. 71.

- 5 RMN de ^1H (MeOD) δ 1,88-1,99 (2H, m), 2,35-2,41 (2H, m), 2,83 (2H, s), 3,62-3,71 (2H, m), 4,79-4,95 (2H, m), 7,34-7,57 (2H, m), 7,57-7,66 (2H, m), 7,99 (1H, s), 8,20 (1H, s).

Ejemplo 32

- 10 C-[1-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-(4-trifluorometil-fenil)piperidin-4-il]metilamina

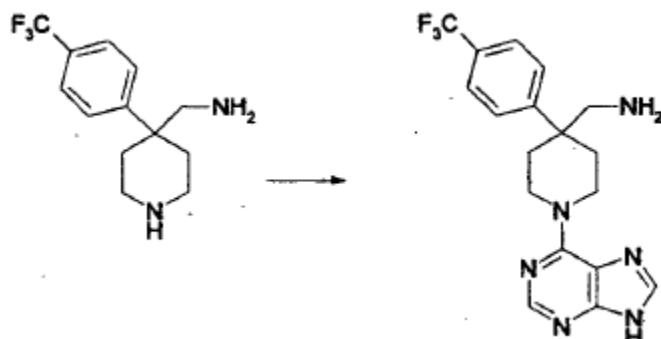


El compuesto del título se preparó usando los métodos descritos en el Ejemplo 14. LC-MS (LCT2) m/z 376 [M+H⁺], R_t 3,07 min.

- 15 RMN de ^1H (MeOD) δ 1,93-2,04 (2H, m), 2,40-2,46 (2H, m), 2,87 (2H, s), 3,47-3,58 (2H, m), 4,36-4,43 (2H, m), 6,65 (1H, d, J = 3,5 Hz), 7,13 (1H, d, J = 3,5 Hz), 7,68-7,77 (4H, m), 8,13 (1H, s).

Ejemplo 33 *

- 20 C-[1-(9H-Purin-6-il)-4-(4-trifluorometilfenil)piperidin-4-il]metilamina



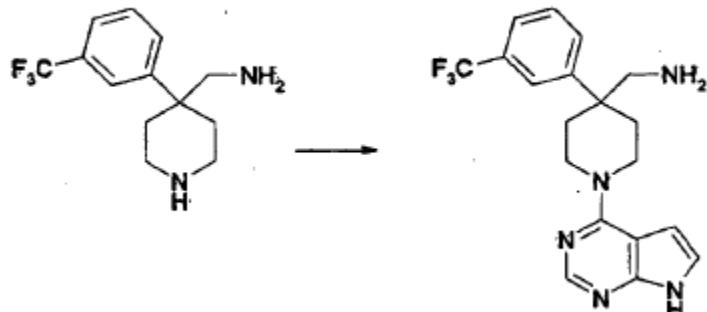
El compuesto del título se preparó usando los métodos descritos en los Ejemplos 14 y 15. LC-MS (LCT2) m/z 377 [M+H⁺], R_t 4,19 min.

RMN de ^1H (MeOD) δ 1,92-2,03 (2H, m), 2,41-2,46 (2H, m), 2,87 (2H, s), 3,62-3,71 (2H, m) 4,79-4,87 (2H, m), 7,69-7,78 (4H, m), 8,02 (1H, s), 8,21 (1H, s).

Ejemplo 34

5

C-[1-(7*H*-Pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-(3-trifluorometil-fenil)piperidin-4-il]metilamina



El compuesto del título se preparó usando los métodos descritos en el Ejemplo 14. LC-MS (LCT2) m/z 376 [$\text{M}+\text{H}^+$], R_t 2,90 min.

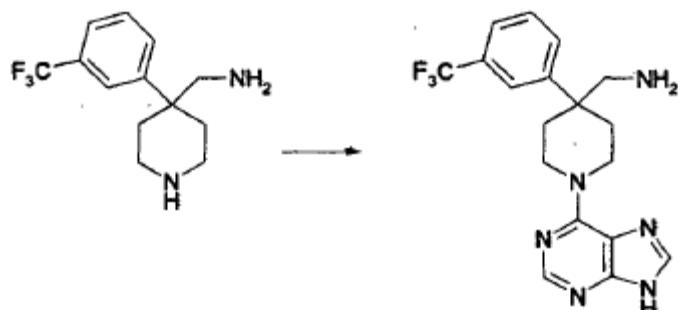
10

RMN de ^1H (MeOD) δ 1,96-2,07 (2H, m), 2,40-2,45 (2H, m), 2,89 (2H, s), 3,49-3,59 (2H, m), 4,33-4,42 (2H, m), 6,66 (1H, d, J = 3,5 Hz), 7,14 (1H, d, J = 3,5 Hz), 7,61-7,81 (4H, m), 8,14 (1H, s).

Ejemplo 35 *

15

C-[1-(9*H*-Purin-6-il)-4-(3-trifluorometilfenil)piperidin-4-il]metilamina



El compuesto del título se preparó usando los métodos descritos en los Ejemplos 14 y 15. LC-MS (LCT2) m/z 377 [$\text{M}+\text{H}^+$], R_t 3,97 min.

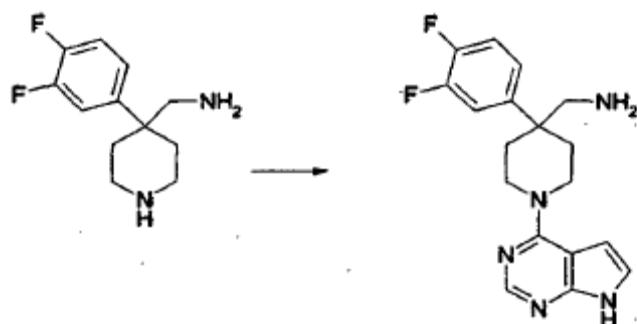
20

RMN de ^1H (MeOD) δ 1,94-2,05 (2H, m), 2,39-2,44 (2H, m), 2,89 (2H, s), 3,65-3,73 (2H, m), 4,80-5,10 (2H, m), 7,51-7,81 (4H, m), 8,02 (1H, s), 8,21 (1H, s).

Ejemplo 36

25

C-[4-(3,4-Difluorofenil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-il]metilamina

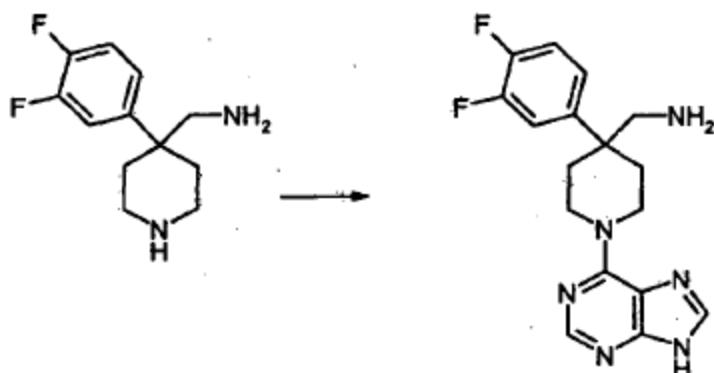


El compuesto del título se preparó usando los métodos descritos en el Ejemplo 14. LC-MS (LCT2) m/z 344 [M+H $^+$], R_t 2,42 min.

- 5 RMN de ^1H (MeOD) δ 1,88-1,99 (2H, m), 2,32-2,37 (2H, m), 2,84 (2H, s), 3,45-3,57 (2H, m), 4,34-4,41 (2H, m), 6,64 (1H, d, J = 3,5 Hz), 7,13 (1H, d, J = 3,5 Hz), 7,31-7,47 (3H, m), 8,14 (1H, s).

Ejemplo 37 *

C-[4-(3,4-Difluorofenil)-1-(9*H*-purin-6-il)piperidin-4-il]metilamina

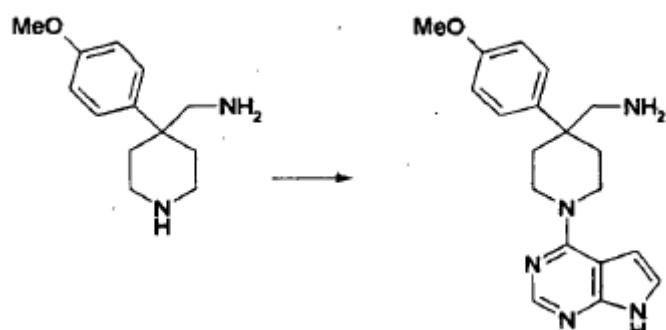


- 10 El compuesto del título se preparó usando los métodos descritos en los Ejemplos 14 y 15. LC-MS (LCT2) m/z 345 [M+H $^+$], R_t 3,42 min.

- 15 RMN de ^1H (MeOD) δ 1,87-1,98 (2H, m), 2,31-2,36 (2H, m), 2,82 (2H, s), 3,64-3,72 (2H, m), 4,79-4,95 (2H, m), 7,29-7,48 (3H, m), 8,02 (1H, s), 8,21 (1H, s).

Ejemplo 38

C-[4-(4-Metoxifenil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-il]metilamina

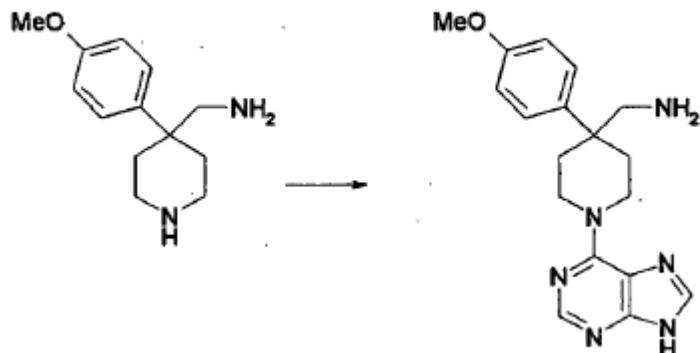


- 20 El compuesto del título se preparó usando los métodos descritos en el Ejemplo 14. LC-MS (LCT2) m/z 338 [M+H $^+$], R_t 2,37 min.

- 25 RMN de ^1H (MeOD) δ 1,82-1,93 (2H, m), 2,36-2,42 (2H, m), 2,81 (2H, s), 3,41-3,51 (2H, m), 3,83 (3H, s), 4,38-4,45 (2H, m), 6,63 (1H, d, J = 3,5 Hz), 7,00-7,03 (2H, m), 7,12 (1H, d, J = 3,5 Hz), 7,39-7,42 (2H, m), 8,13 (1H, s).

Ejemplo 39 *

C-[4-(4-Metoxifenil)-1-(9*H*-purin-6-il)piperidin-4-il]metilamina

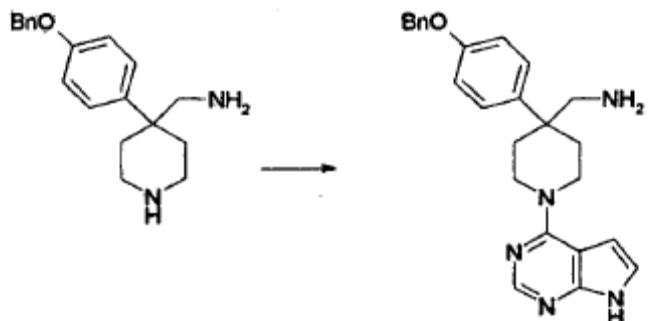


El compuesto del título se preparó usando los métodos descritos en los Ejemplos 14 y 15. LC-MS (LCT2) m/z 339 [$M+H^+$], R_t 3,20 min.

- 5 RMN de 1H (MeOD) δ 1,81-1,91 (2H, m), 2,37-2,42 (2H, m), 2,77 (2H, s), 3,53-3,63 (2H, m), 3,84 (3H, s), 4,80-5,10 (2H, m), 7,02 (2H, d, J = 9 Hz), 7,41 (2H, d, J = 9 Hz), 8,01 (1H, s), 8,20 (1H, s).

Ejemplo 40

- 10 C-[4-(4-Benciloxifenil)-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il]metilamina

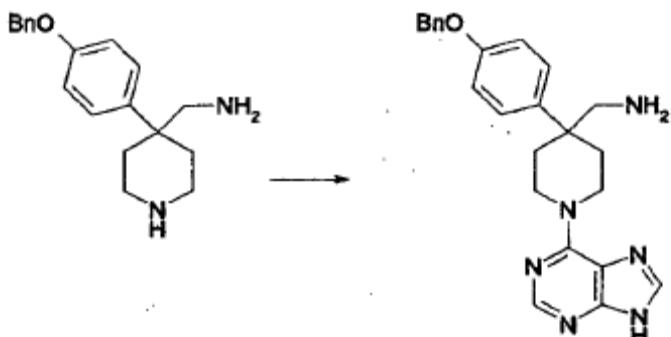


El compuesto del título se preparó usando los métodos descritos en el Ejemplo 14. LC-MS (LCT2) m/z 414 [$M+H^+$], R_t 3,87 min.

- 15 RMN de 1H (MeOD) δ 1,84-1,89 (2H, m), 2,36-2,38 (2H, m), 2,78 (2H, s), 3,44-3,49 (2H, m), 4,37-4,40 (2H, m), 5,11 (2H, s), 6,62-6,64 (1H, m), 7,07-7,13 (3H, m), 7,30-7,46 (7H, m), 8,12 (1H, s).

Ejemplo 41 *

- 20 C-[4-(4-Benciloxifenil)-1-(9H-purin-6-il)piperidin-4-il]metilamina



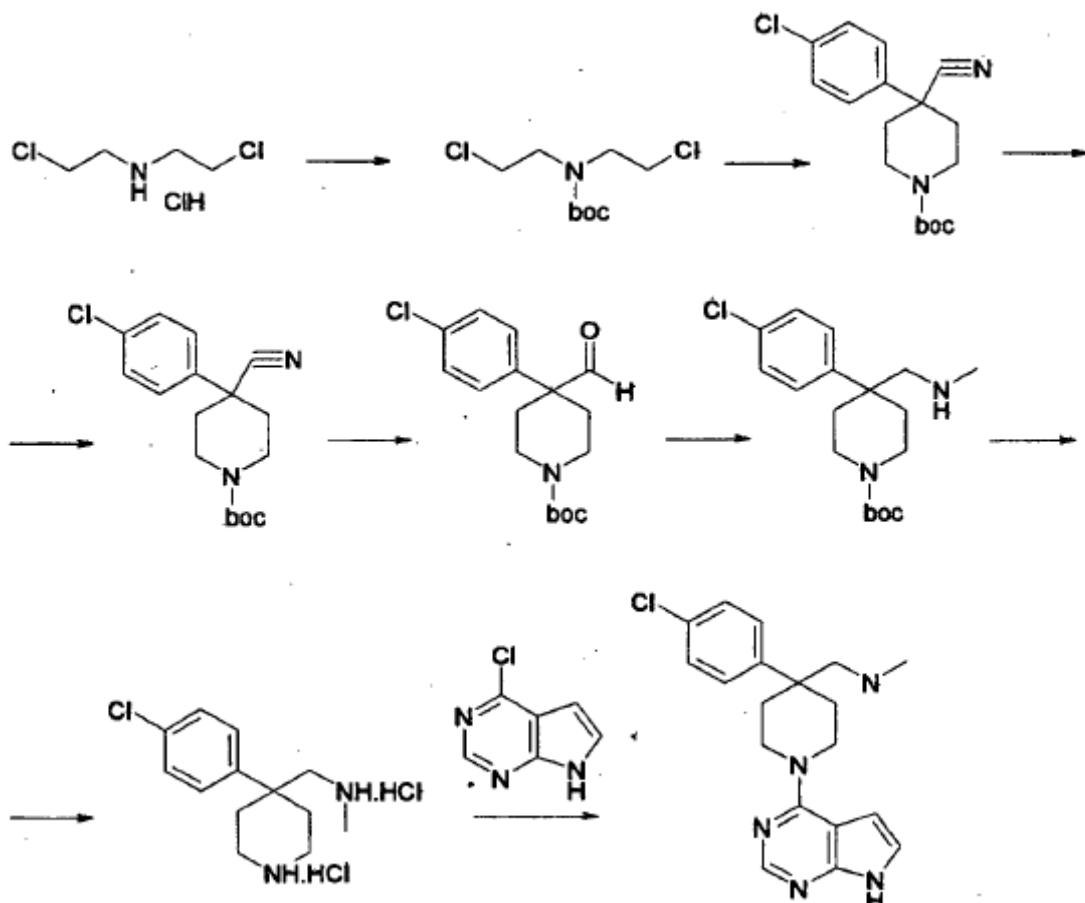
El compuesto del título se preparó usando los métodos descritos en los Ejemplos 14 y 15. LC-MS (LCT2) m/z 415 [$M+H^+$], R_t 4,85 min.

- 25 RMN de 1H (MeOD) δ 1,81-1,91 (2H, m), 2,37-2,42 (2H, m), 2,73 (2H, s), 3,54-3,63 (2H, m), 4,80-5,10 (2H, m), 5,13

(2H, s), 7,09 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7,32-7,48 (7H, m), 8,01 (1H, s), 8,20 (1H, s).

Ejemplo 42

5 [4-(4-Clorofenil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il) piperidin-4-ilmetil]metilamina



42A. *terc*-Butiléster de ácido *bis*-(2-cloroethyl)-carbámico

10 Se agitó una suspensión de clorhidrato de *bis*-(2-cloroethyl)amina (5 g, 0,028 mol) en diclorometano (42 ml) rápidamente con hidróxido de sodio acuoso al 10 % (28 ml) en un baño de hielo, al que se añadió dicarbonato de *terc*-butilo (6,11 g, 0,028 mol) en diclorometano (28 ml). Después 18,5 horas de agitación a temperatura ambiente, se añadió diclorometano (30 ml) a la mezcla de reacción y se separaron las dos fases. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con diclorometano (30 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas (Mg_2SO_4), se filtraron y se concentraron, dando *terc*-butiléster de ácido *bis*-(2-cloroethyl)-carbámico (6,74 g, 0,028 mol, 100 %). RMN de 1H (250 MHz, $CDCl_3$): 1,48 (9H, s), 3,02-3,68 (8H, m).

42B. *terc*-Butiléster de ácido 4-(4-clorofenil)-4-ciano-piperidin-1-carboxílico

20 A una solución de *terc*-butiléster de ácido *bis*-(2-cloroethyl)-carbámico (6,74 g, 28 mmol) y cianuro de 4-clorobencilo (3,8 g, 25 mmol) en dimetilformamida anhidra (25 ml), se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral, 2,9 g, 72,3 mmol) en pequeñas porciones, a lo largo de 1 hora. Se calentó la mezcla de reacción hasta 65 °C durante 1 hora y después se agitó a temperatura ambiente durante 89 horas. Después de este tiempo, se vertió la mezcla de reacción en hielo/agua (60 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua y salmuera, y se secaron, filtraron y concentraron. Una cromatografía ultrarrápida en columna de sílice, eluyendo con hexano/diclorometano/acetato de etilo (8:1:1), dio *terc*-butiléster de ácido 4-(4-clorofenil)-4-cianopiperidin-1-carboxílico (5,6 g, 17,5 mmol, 70 %) en forma de un sólido blanco. LC-MS (LCT) m/z 320 [M^+], R_t 7,71 min.

42C. *terc*-Butiléster de ácido 4-(4-clorofenil)-4-formil-piperidin-1-carboxílico

Se trató una solución de *terc*-butiléster de ácido 4-(4-clorofenil)-4-ciano-piperidin-1-carboxílico (2,0 g, 6,2 mmol), en tolueno seco (30 ml), a -78 °C, bajo nitrógeno, con una solución de DIBAL-H (10 ml, 10 mmol, solución 1 M en tolueno). La reacción se mantuvo a -78 °C durante 3 horas, momento en el que se inactivó mediante la adición lenta

5 de una solución saturada de cloruro de amonio (7,3 ml) y se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. Se vertió la mezcla de reacción en agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Se separó la capa orgánica, se secó (Mg_2SO_4), se filtró y se concentró. Una cromatografía ultrarrápida en columna de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 20 % en hexano, dio *terc*-butiléster de ácido 4-(4-clorofenil)-4-formilpiperidin-1-carboxílico (453 mg, 1,4 mmol, 22 %) en forma de un sólido blanco. LC-MS (LCT2) m/z 346 [M+Na⁺], R_f 8,49 min.

10

42D. *terc*-Butiléster de ácido 4-(4-cloro-fenil)-4-metilaminometil-piperidin-1-carboxílico

Se agitó una mezcla de metilamina en etanol (18 ml, al 33 % en etanol) y *terc*-butiléster de ácido 4-(4-clorofenil)-4-formil-piperidin-1-carboxílico (206 mg, 0,62 mmol) a temperatura ambiente durante una noche. Se concentraron los disolventes. Se volvió a disolver el material en bruto en metanol (18 ml) y después se añadió borohidruro de sodio (49 mg, 1,29 mmol). Tras agitar durante 40 minutos a temperatura ambiente, se repartió la mezcla entre acetato de etilo (100 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (100 ml). Después de la separación de las dos fases, se extrajo la fase acuosa de nuevo con acetato de etilo (100 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. Una cromatografía ultrarrápida en columna de sílice, eluyendo con metanol al 10 % en diclorometano, dio *terc*-butiléster de ácido 4-(4-clorofenil)-4-metilaminometil-piperidin-1-carboxílico (142 mg, 0,42 mmol, 68 %). GC-MS m/z 239 [(M-Boc)⁺], R_f 5,18 min. RMN de ¹H (250 MHz, $CDCl_3$): δ 1,43 (9H, s), 1,80-1,88 (2, m), 2,15-2,24 (2, m), 2,31 (3H, s), 2,81 (2H, s), 2,98-3,09 (2H, m), 3,72-3,78 (2H, m), 7,32 (2H, d, 9 Hz), 7,38 (2H, d, 9 Hz).

25

42E. Bis-clorhidrato de [4-(4-clorofenil)piperidin-4-ilmetil]metilamina

Se añadió gota a gota una solución 4 M de ácido clorhídrico en dioxano (10 ml) a una solución de *terc*-butiléster de ácido 4-(4-clorofenil)-4-metilaminometil-piperidin-1-carboxílico (142 mg, 0,42 mmol) en metanol (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después de este tiempo, se concentraron los disolventes, dando bis-clorhidrato de [4-(4-clorofenil)-piperidin-4-ilmetil]metilamina (132 mg, 0,42 mmol, 100 %). Este compuesto se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. LC-MS (LCT2) m/z 239 [M+H⁺], R_f 0,53 min.

35

42F. [4-(4-Clorofenil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilmetil]-metilamina

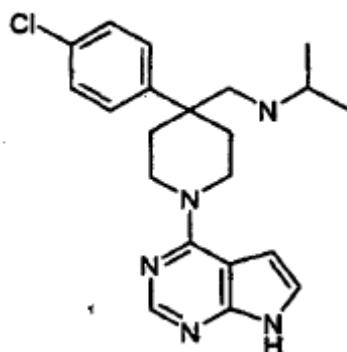
Se calentó una solución de 4-cloro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (15,5 mg, 0,1 mmol), bis-clorhidrato de [4-(4clorofenil)piperidin-4-ilmetil]metilamina (34 mg, 0,11 mmol) y trietilamina (150 μ l, 0,7 mmol) en *n*-butanol (1ml) hasta 100 °C en un reactor de microondas durante 60 minutos. Después de enfriar la mezcla de reacción, se concentraron los disolventes. La purificación en resina ácida SCX-II, eluyendo con metanol y después con amoniaco/metanol 2 M, seguida de una purificación adicional mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, eluyendo con un metanol al 15 % en diclorometano, dio [4-(4-clorofenil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilmetil]-metilamina (12,3 mg, 0,034 mmol, 34 %). LC-MS (LCT2) m/z 356 [M+H⁺], R_f 2,64 min.

45

RMN de ¹H (MeOD) δ 1,94-2,05 (2H, m), 2,28 (3H, s), 2,36-2,41 (2H, m), 2,80 (2H, s), 3,50-3,61 (2H, m), 4,30-4,39 (2H, m), 6,65 (1H, d, *J* = 4 Hz), 7,14 (1H, d, *J* = 4 Hz), 7,42-7,52 (4H, m), 8,13 (1H, s).

Ejemplo 43

[4-(4-Clorofenil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilmetil]isopropilamina



50

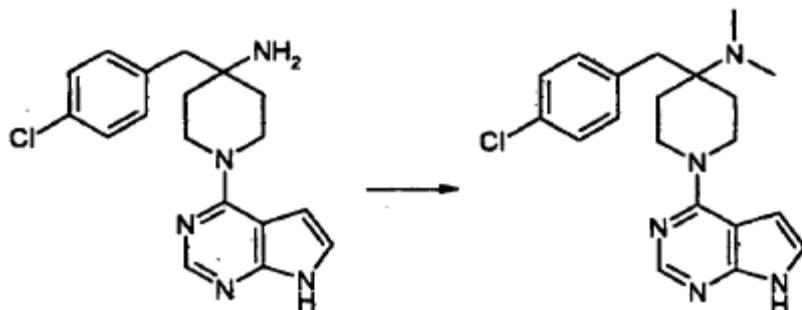
El compuesto del título se preparó mediante el método descrito en el Ejemplo 42, pero reemplazando la metilamina

por isopropilamina en la etapa 44D. LC-MS (LCT2) m/z 384 [M+H $^+$], R_t 2,80 min.

RMN de ^1H (MeOD) δ 0,97 (6H, d, J = 8 Hz), 1,96-2,07 (2H, m), 2,35-2,41 (2H, m), 2,61 (1H, septeto, J = 8 Hz), 2,83 (2H, s), 3,52-3,62 (2H, s), 4,31-4,37 (2H, m), 6,65 (1H, d, J = 4 Hz), 7,14 (1H, d, J = 4 Hz), 7,43 (2H, d, J = 8 Hz), 7,52 (2H, d, J = 8 Hz), 8,13 (1H, s).

Ejemplo 44

[4-(4-Clorobencil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il]dimetilamina



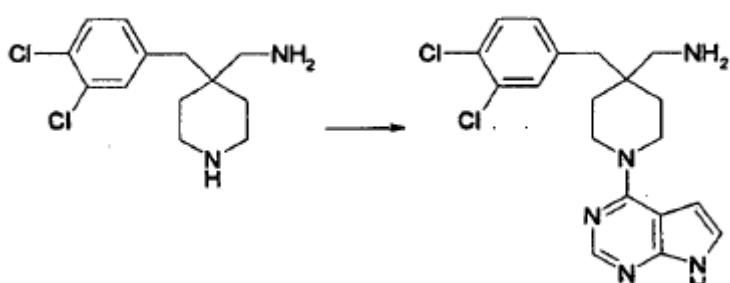
44A. [4-(4-Clorobencil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il]dimetilamina

Se calentó una mezcla de 4-(4-clorobencil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperidin-4-ilamina del Ejemplo 17 (20 mg, 0,06 mmol), ácido fórmico (0,16 ml, 96 %) y formaldehído (4 μl , 0,05 mmol, 37 % en agua) hasta 100 °C durante 48 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, se basificó hasta pH 10 mediante la adición de una solución acuosa 1 M de hidróxido de sodio, seguida por una extracción con acetato de etilo (20 ml). Se secó la capa orgánica (Mg_2SO_4), se filtró y se concentró. Una cromatografía ultrarrápida en columna de sílice, eluyendo con metanol al 15 % en diclorometano, dio [4-(4-clorobencil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il]dimetilamina (3,8 mg, 0,01 mmol, 17 %). LC-MS (LCT2) m/z 370 [M+H $^+$], R_t 2,62 min.

RMN de ^1H (MeOD) δ 1,42-1,53 (2H, m), 2,02-2,18 (2H, m), 2,43 (6H, s), 2,81 (2H, s), 3,51-3,61 (2H, m), 4,30-4,35 (2H, m), 6,60 (1H, d, J = 4 Hz), 7,09 (1H, d, J = 4 Hz), 7,17-7,28 (4H, m), 8,06 (1H, s).

Ejemplo 45

C-[4-(3,4-Diclorobencil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il]metilamina

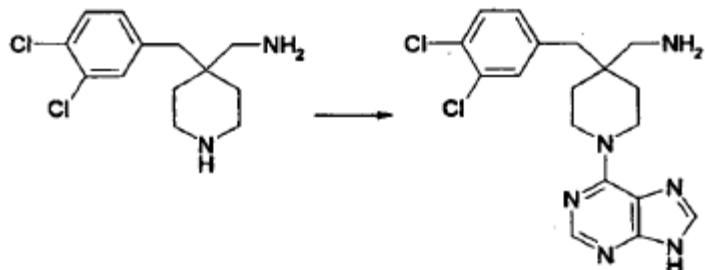


El compuesto del título se preparó usando los métodos descritos en el Ejemplo 19. LC-MS (LCT2) m/z 390 [M+H $^+$], R_t 3,37 min.

RMN de ^1H (MeOD) δ 1,48-1,64 (4H, m), 2,63 (2H, s), 2,81 (2H, s), 3,85-4,16 (4H, m), 6,64 (1H, d, J = 3,5 Hz), 7,12-7,21 (2H, m), 7,44-7,47 (2H, m), 8,13 (1H, s).

Ejemplo 46 *

C-[4-(3,4-Diclorobencil)-1-(9H-purin-6-il)piperidin-4-il]metilamina

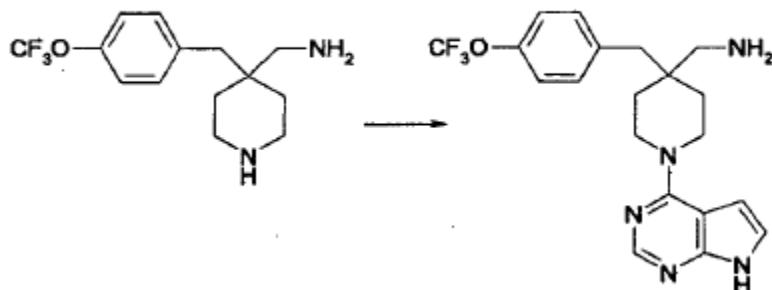


El compuesto del título se preparó usando los métodos descritos en los Ejemplos 19 y 23. LC-MS (LCT2) m/z 391 [M+H $^+$], R_t 4,42 min.

- 5 RMN de ^1H (MeOD) δ 1,40-1,53 (4H, m), 2,51 (2H, s), 2,69 (2H, s), 4,00-4,11 (2H, m), 4,30-4,40 (2H, m), 7,03-7,08 (1H, m), 7,30-7,35 (2H, m), 7,88 (1H, s), 8,08 (1H, s).

Ejemplo 47

- 10 C-[1-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-(4-trifluorometoxibencil)piperidin-4-il]metilamina

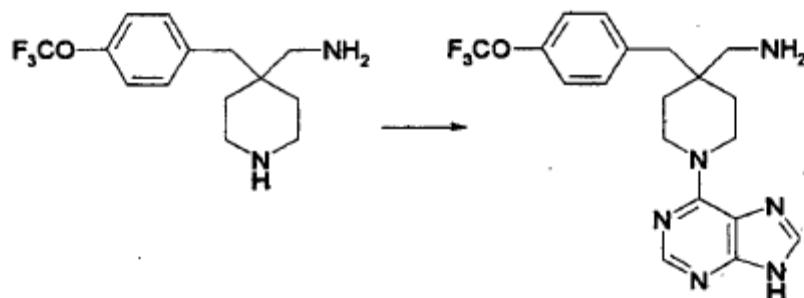


El compuesto del título se preparó usando los métodos descritos en el Ejemplo 19. LC-MS (LCT2) m/z 406 [M+H $^+$], R_t 3,39 min.

- 15 RMN de ^1H (MeOD) δ 1,61-1,65 (4H, m), 2,63 (2H, s), 2,86 (2H, s), 3,89-4,15 (4H, m), 6,64 (1H, d, J = 4 Hz), 7,13 (1H, d, J = 4 Hz), 7,21-7,37 (4H, m), 8,13 (1H, s).

Ejemplo 48 *

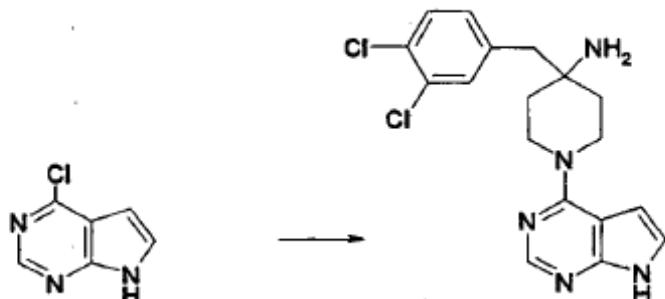
- 20 C-[1-(9H-Purin-6-il)-4-(4-trifluorometoxibencil)piperidin-4-il]metilamina



El compuesto del título se preparó usando los métodos descritos en los Ejemplos 19 y 23. LC-MS (LCT2) m/z 407 [M+H $^+$], R_t 4,42 min.

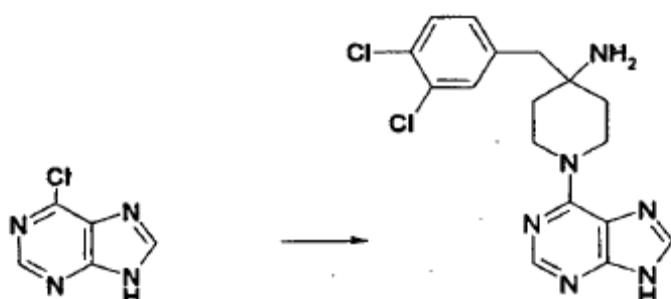
- 25 RMN de ^1H (MeOD) δ 1,54-1,63 (4H, m), 2,64 (2H, s), 2,86 (2H, s), 4,18-4,28 (2H, m), 4,40-4,50 (2H, m), 7,20-7,36 (4H, m), 8,01 (1H, s), 8,21 (1H, s).

Ejemplo 49

4-(3,4-Diclorobencil)-1-(7H-pirrolo[2,3]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilamina

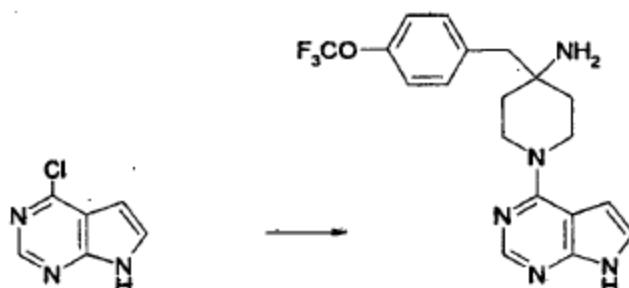
El compuesto del título se preparó usando los métodos descritos en el Ejemplo 17. LC-MS (LCT) m/z 376 [M+H⁺], R_t 5 3,30 min.

RMN de ^1H (MeOD) δ 1,54-1,61 (2H, m), 1,72-1,83 (2H, m), 2,79 (2H, s), 3,73-3,84 (2H, m), 4,28-4,37 (2H, m), 6,64 (1H, d, J = 3,5 Hz), 7,13 (1H, d, J = 3,5 Hz), 7,18-7,22 (1H, m), 7,46-7,54 (2H, m), 8,14 (1H, s).

10 Ejemplo 50 *4-(3,4-Diclorobencil)-1-(9H-purin-6-il)piperidin-4-ilamina

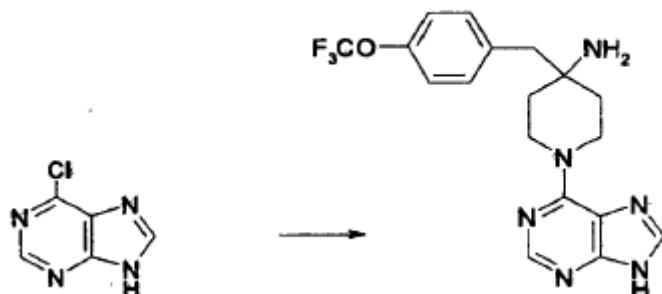
El compuesto del título se preparó usando los métodos descritos en los Ejemplos 17 y 18. LC-MS (LCT) m/z 377 15 [M+H⁺], R_t 4,19 min.

RMN de ^1H (MeOD) δ 1,37-1,46 (2H, m), 1,58-1,69 (2H, m), 2,67 (2H, s), 3,76-3,85 (2H, m), 4,65-4,75 (2H, m), 7,05-7,09 (1H, m), 7,32-7,36 (2H, m), 7,88 (1H, s), 8,08 (1H, s).

20 Ejemplo 511-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-(4-trifluorometoxi-bencil)piperidin-4-ilamina

El compuesto del título se preparó usando los métodos descritos en el Ejemplo 17. LC-MS (LCT) m/z 392 [M+H⁺], R_t 25 3,34 min.

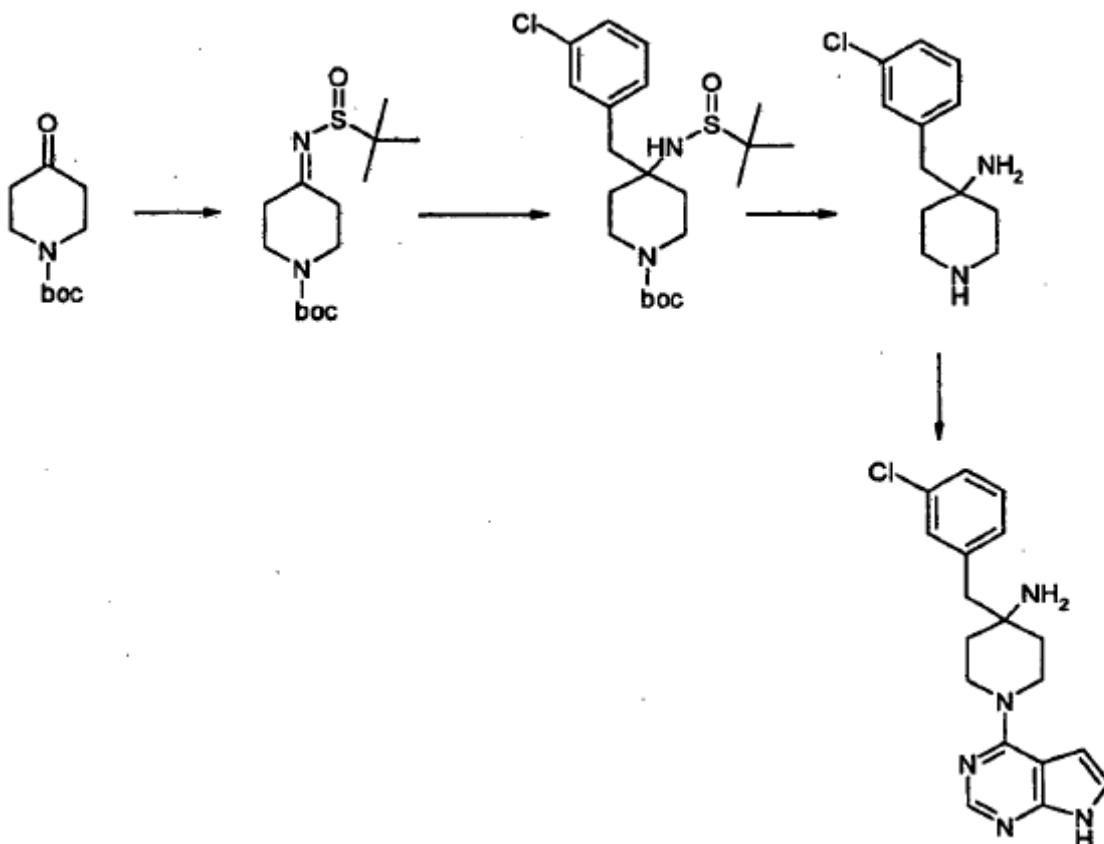
RMN de ^1H (MeOD) δ 1,56-1,61 (2H, m), 1,74-1,85 (2H, m), 2,85 (2H, s), 3,76-3,87 (2H, m), 4,26-4,35 (2H, m), 6,64 (1H, d, J = 3,5 Hz), 7,13 (1H, d, J = 3,5 Hz), 7,23-7,39 (4H, m), 8,14 (1H, s).

Ejemplo 52 *1-(9*H*-Purin-6-il)-4-(4-trifluorometoxibencil)piperidin-4-ilamina

5

El compuesto del título se preparó usando los métodos descritos en los Ejemplos 17 y 18. LC-MS (LCT) *m/z* 393 [M+H⁺], R_t 4,20 min.

10 RMN de ¹H (MeOD) δ 1,55-1,60 (2H, m), 1,72-1,92 (2H, m), 2,85 (2H, s), 3,92-4,02 (2H, m), 4,76-4,88 (2H, m), 7,23-7,38 (4H, m), 8,01 (1H, s), 8,21 (1H, s).

Ejemplo 531-7*H*-Pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-(3-clorobencil)piperidin-4-ilamina

15

53A. *terc*-Butiléster de ácido 4-(3-clorobencil)-4-(2-metilpropopano-2-sulfamido)piperidin-1-carboxílico

Se sometió a refluo una solución de *N*-BOC-piperidona (0,205 g, 1,03 mmol), *t*-butilsulfonamida (0,13 g, 1,07 mmol) y tetraetóxido de titanio (0,42 ml, 2,0 mmol) en THF seco (5 ml) bajo nitrógeno durante 5 horas. Se diluyó la solución

enfriada con salmuera (10 ml) y acetato de etilo (10 ml). Se agitó la suspensión, se filtró a través de Celite y se lavó con acetato de etilo (10 ml). Se separó el filtrado bifásico y se secó la capa orgánica (Na_2SO_4), se filtró y se concentró, dando la sulfinimina en bruto (0,293 g). Se suspendió la sulfinimina en bruto (0,293 g) en THF seco (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Se añadió una solución de bromuro de 3-clorobencil-magnesio (aproximadamente 4 mmol) (recién preparada en forma de una solución en dietiléter a partir de bromuro de 3-clorobencilo y magnesio), dando una solución naranja. Tres horas después, se diluyó la mezcla con cloruro de amonio acuoso saturado (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml). Se lavó el extracto con agua (20 ml) y salmuera (10 ml) y se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. Una cromatografía ultrarrápida en columna, eluyendo con acetato de etilo al 50 %-hexanos, dio *terc*-butiléster de ácido 4-(3-clorobencil)-4-(2-metilpropil-2-sulfinilamino)piperidin-1-carboxílico en forma de una espuma de color paja (0,139 g, 0,324 mmol, 31 %). LC-MS (LCT) m/z 451,453 [$\text{M}+\text{Na}^+$], R_t 8,22 min.

53B. 1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-(3-clorobencil)piperidin-4-ilamina

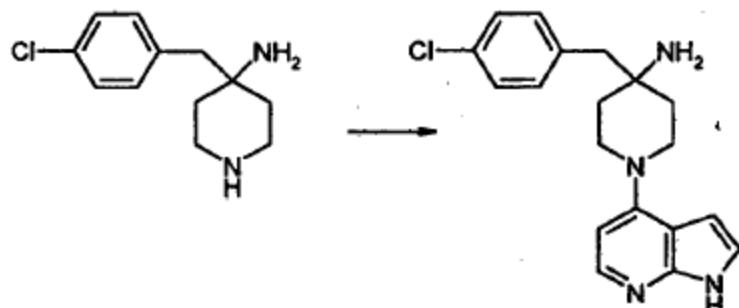
Una solución de *terc*-butiléster de ácido 4-(3-clorobencil)-4-(2-metilpropil-2-sulfinilamino)-piperidin-1-carboxílico (0,134 g, 0,312 mmol) y HCl 4 M en dioxano (2 ml, 8 mmol), en metanol seco (2 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se concentró la mezcla y después se aplicó a un cartucho de resina ácida (SCX-II, 5 g) y se eluyó con metanol y amoniaco-metanol 2 M. Se purificaron las fracciones que contenían amina adicionalmente en un cartucho de resina básica (NH_2 , 2 g), fluyendo con metanol, dando la amina en bruto en forma de un aceite amarillo (0,063 g). Se sometió a reflujo una solución de la amina en bruto (0,063 g), trietilamina (0,3 ml, 2 mmol) y 4-4-cloro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (0,039 g, 0,25 mmol) en 1-butanol seco (1 ml) bajo nitrógeno durante 16 horas. Se concentró la solución y aplicó a una columna de resina ácida (SCX, 2 g) y después se eluyó con metanol y amoniaco-metanol 1 M. Se combinaron las fracciones básicas y se concentraron. Una cromatografía ultrarrápida en columna de sílice, eluyendo con metanol al 10 %-dclorometano, dio el producto en forma de un aceite amarillo. La trituración y el lavado con dietiléter dieron un sólido de color crema (0,031 g, 0,0907 mmol, 29 %). LC- MS (LCT) m/z 344, 342 [$\text{M}+\text{H}^+$], R_t 2,90 min.

RMN de ^1H (MeOD) δ 1,45 (2H, d, J = 13 Hz), 1,63-1,68 (2H, m), 2,69 (2H, s), 3,65-3,69 (2H, m), 4,19 (2H, d, J = 14 Hz), 6,52 (1H, d, 4 Hz), 7,01 (1H, d, J = 4 Hz), 7,08 (1H, d, J = 7 Hz), 7,15-7,21 (3H, m), 8,01 (1H, s).

30

Ejemplo 54 *

4-(4-Clorobencil)-1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)piperidin-4-ilamina

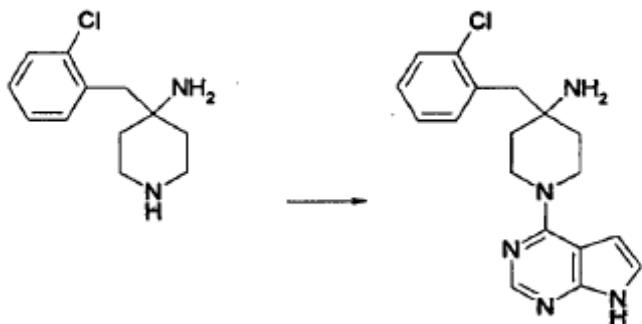


35 El compuesto del título se preparó de forma similar a los Ejemplos 14 y 17, usando 4-fluor-1-triisopropilsilanol-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (*Org Lett* 2003, 5, 5023-5026) en lugar de 4-cloro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina, con NMP como disolvente y calentamiento por microondas a 160 °C. LC-MS (LCT2) m/z 341, 343 [$\text{M}+\text{H}^+$], R_t 2,39 min.

40 RMN de ^1H (CDCl₃) δ 0,98-1,47 (2H, m), 1,76-1,80 (2H, m), 2,65 (2H, s), 3,43-3,48 (2H, m), 3,78-3,81 (2H, m), 6,37 (1H, d, J = 6 Hz), 6,46 (1H, d, J = 4 Hz), 7,05-7,07 (3H, m), 7,23-7,25 (2H, m), 7,86 (1H, d, J = 6 Hz).

Ejemplo 55

4-(2-Clorobencil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilamina

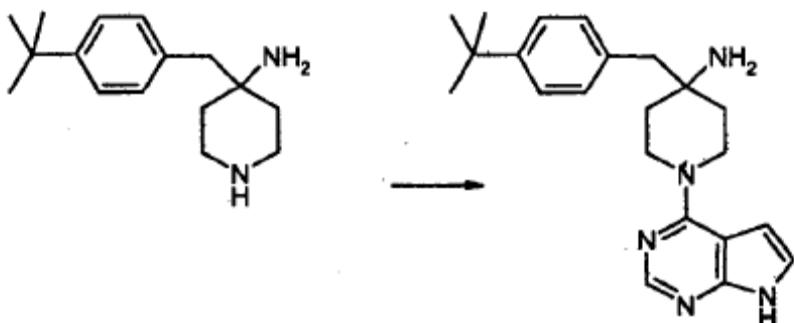


El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 53. LC-MS (LCT2) m/z 342 [M+H⁺], R_t 2,86 min.

5 RMN de ¹H (MeOD) δ 1,61-1,63 (2H, m), 1,82-1,87 (2H, m), 3,01 (2H, s), 3,68-3,73 (2H, m), 4,37-4,40 (2H, m), 6,60-6,62 (1H, m), 7,11-7,12 (1H, m), 7,23-7,29 (2H, m), 7,37-7,43 (2H, m), 8,11 (1H, s).

Ejemplo 56

4-(4-terc-Butilbencil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilamina

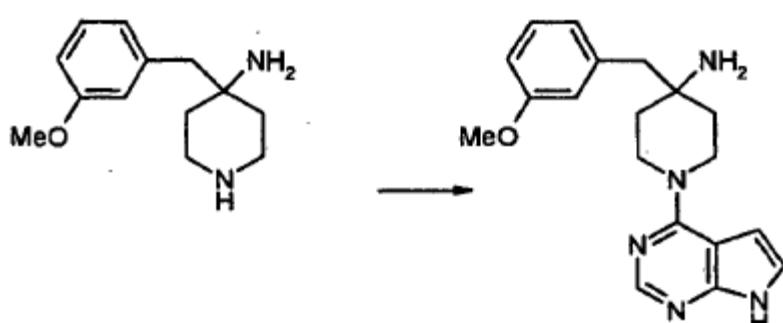


10 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 53. LC-MS (LCT2) m/z 364 [M+H⁺], R_t 4,24 min.

15 RMN de ¹H (MeOD) δ 1,32 (9H, s), 1,55-1,58 (2H, m), 1,75-1,81 (2H, m), 2,78 (2H, s), 3,79-3,85 (2H, m), 4,24-4,29 (2H, m), 6,63 (1H, d, *J* = 4 Hz), 7,13 (1H, d, *J* = 4 Hz), 7,37 (2H, d, *J* = 8 Hz), 7,37 (2H, d, *J* = 8 Hz), 8,12 (1H, s).

Ejemplo 57

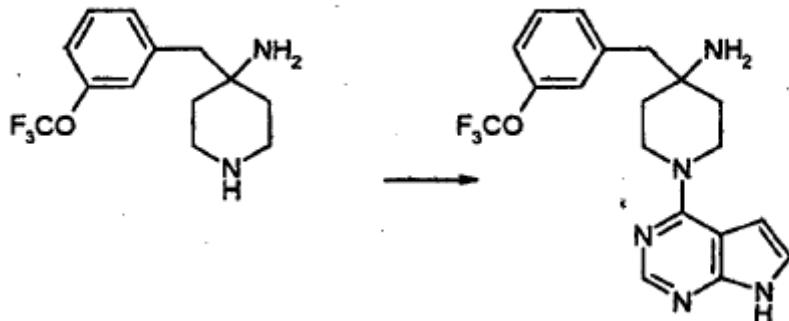
4-(3-Metoxibencil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilamina



20 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 53. LC-MS (LCT2) m/z 338 [M+H⁺], R_t 2,61 min.

RMN de ¹H (MeOD) δ 1,53-1,55 (2H, m), 1,72-1,77 (2H, m), 2,73 (2H, s), 3,75-3,79 (2H, m), 3,78 (3H, s), 4,23-4,26 (2H, m), 6,58-6,59 (1H, m), 6,80-6,82 (3H, m), 7,09-7,10 (1H, m), 7,20-7,21 (1H, m), 8,12 (1H, s).

Ejemplo 58

4-(3-Trifluorometoxibencil-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilamina

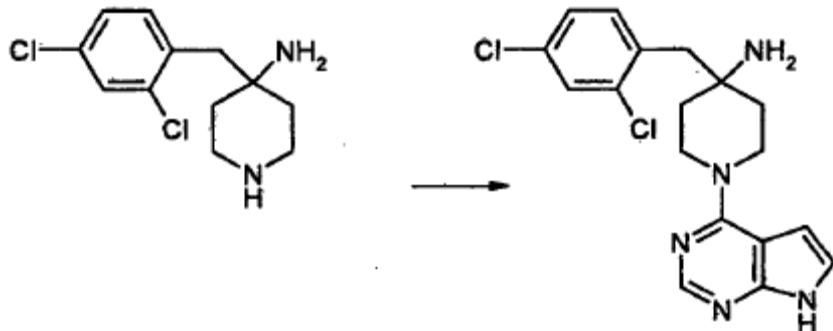
El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 53. LC-MS (LCT2) m/z 392 [M+H⁺], R_t 3,47 min.

5

RMN de ¹H (MeOD) δ 1,40-1,43 (2H, m), 1,59-1,65 (2H, m), 2,68 (2H, s), 3,60-3,64 (2H, m), 4,16-4,18 (2H, m), 6,47 (1H, d, J = 3,5 Hz), 6,98 (1H, d, J = 3,5 Hz), 7,03-7,12 (2H, m), 7,26-7,29 (1H, m), 8,01 (1H, s).

Ejemplo 59

10

4-(2,4-Diclorobencil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilamina

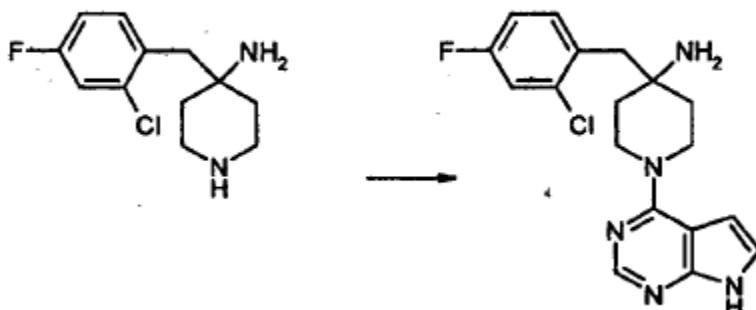
El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 53. LC-MS (LCT2) m/z 376 [M+H⁺], R_t 3,53 min.

15

RMN de ¹H (MeOD) δ 1,59-1,62 (2H, m), 1,79-1,84 (2H, m), 2,98 (2H, s), 3,67-3,72 (2H, m), 4,38-4,41 (2H, m), 6,62-6,63 (1H, m), 7,11-7,13 (1H, m), 7,30-7,48 (3H, m), 8,11 (1H, s).

Ejemplo 60

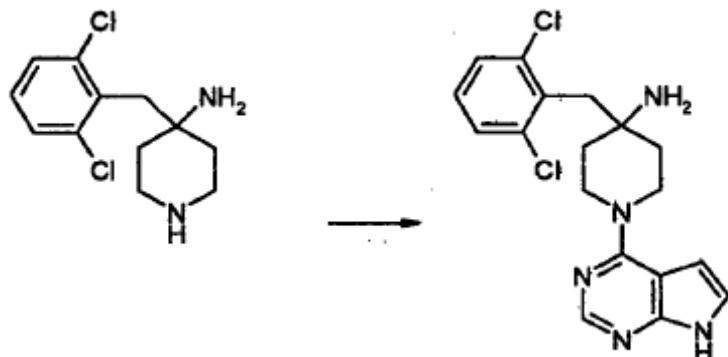
20

4-(2-Cloro-4-fluorobencil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilamina

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 53. LC-MS (LCT2) m/z 360 [M+H⁺], R_t 2,98 min.

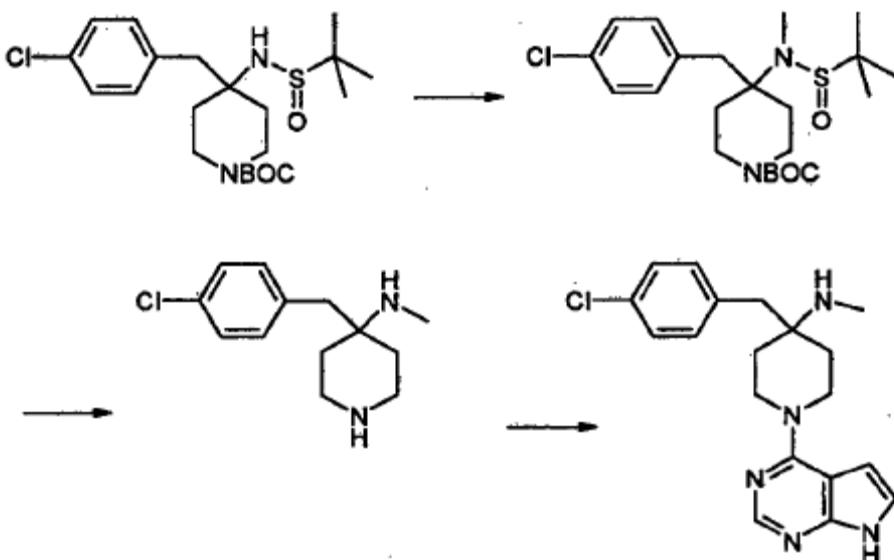
25

RMN de ¹H (MeOD) δ 1,56-1,59 (2H, m), 1,76-1,81 (2H, m), 2,92 (2H, s), 3,64-3,68 (2H, m), 4,36-4,38 (2H, m), 6,58-6,59 (1H, m), 7,01-7,05 (1H, m), 7,09-7,10 (1H, m), 7,19-7,21 (1H, m), 7,35-7,38 (1H, m), 8,11 (1H, s).

Ejemplo 614-(2,6-Diclorobencil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilamina

5 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 53. LC-MS (LCT2) m/z 376 [$M+H^+$], R_t 3,11 min.
RMN de 1H (MeOD) δ 1,70-1,73 (2H, m), 1,86-1,90 (2H, m), 3,24 (2H, s), 3,59-3,64 (2H, m), 4,41-4,44 (2H, m), 6,58-
6,59 (1H, m), 7,08-7,09 (1H, m), 7,17-7,20 (1H, m), 7,38-7,40 (2H, m), 8,09 (1H, s).

10

Ejemplo 62[4-(4-Clorobencil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il]metilamina

15 62A. *terc*-Butiléster de ácido 4-(4-clorobencil)-4-(2-metilpropano-2-sulfonilamino)piperidin-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 53. LC-MS (LCT2) m/z 451 [$M+Na^+$], R_t 8,39 min.

20

62B. *terc*-Butiléster de ácido 4-(4-clorobencil)-4-[metil(2-metilpropano-2-sulfonil)amino]piperidin-1-carboxílico

25

A una solución de *terc*-butiléster de ácido 4-(4-clorobencil)-4-(2-metilpropano-2-sulfonilamino)-piperidin-1-carboxílico (205 mg, 0,478 mmol) en DMF (4,8 ml), a 0 °C, se añadió hidruro de sodio (25 mg de una dispersión al 60 % en aceite mineral, 0,621 mmol). Quince minutos después, se añadió yoduro de metilo (33 ml, 0,526 mmol) y se calentó la solución hasta la temperatura ambiente. Doce horas después, se añadieron hidruro de sodio (120 mg, dispersión al 60 % en aceite mineral, 3,00 mmol) y yoduro de metilo (165 ml, 2,65 mmol). Treinta minutos después, se añadió agua (20 ml) y se extrajo la solución con acetato de etilo (3 x 20 ml). Se combinaron los extractos orgánicos y se secaron sobre sulfato de magnesio, y el producto en bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 66 %-hexanos, dando el producto del título en forma de un aceite (163 mg,

77 %). LC- MS (LCT2) m/z 465 [M+Na⁺], R_t 8,41 min.

62C. [4-(4-Clorobencil)piperidin-4-il]metilamina

- 5 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 53 mediante el tratamiento del producto de 62B con HCl. LC-MS (LCT2) m/z 239 [M+H⁺], R_t 0,59 min.

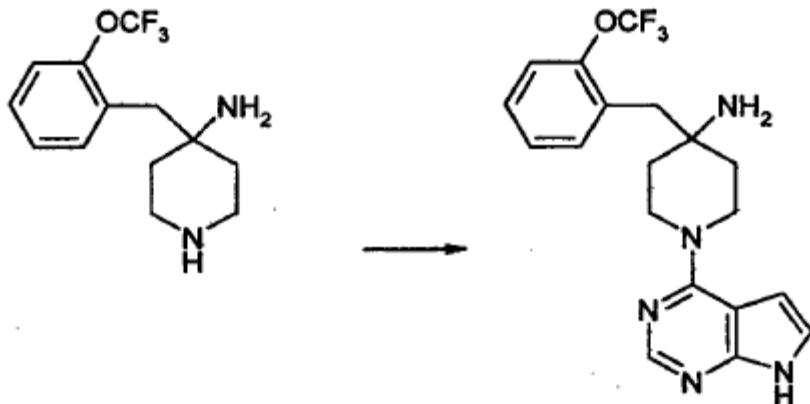
62D. [4-(4-Clorobencil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il]metilamina

- 10 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 53. LC-MS (LCT2) m/z 356 [M+H⁺], R_t 2,72 min.

RMN de ^1H (MeOD) δ 1,62-1,65 (4H, m), 2,44 (3H, s), 2,82 (2H, s), 3,74-3,78 (2H, m), 4,21-4,34 (2H, m), 6,61-6,62 (1H, m), 7,10-7,12 (1H, m), 7,17-7,19 (2H, m), 7,30-7,32 (2H, m), 8,12 (1H, s).

15 Ejemplo 63

1-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-(2-trifluorometoxi-bencil)piperidin-4-ilamina

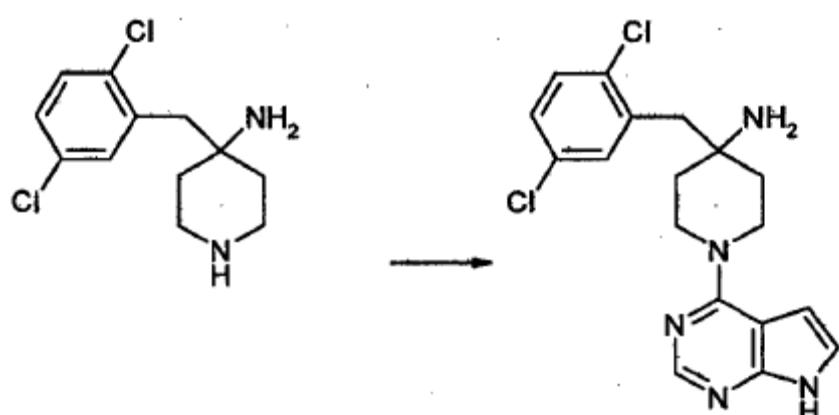


El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 53. LC-MS (LCT2) m/z 392 [M+H⁺], R_t 3,31 min.

- 20 RMN de ^1H (MeOD) δ 1,57-1,59 (2H, m), 1,74-1,78 (2H, m), 2,90 (2H, s), 3,73-3,78 (2H, m), 4,30-4,34 (2H, m), 6,59-6,61 (1H, m), 7,11-7,13 (1H, m), 7,33-7,44 (4H, m), 8,12 (1H, s).

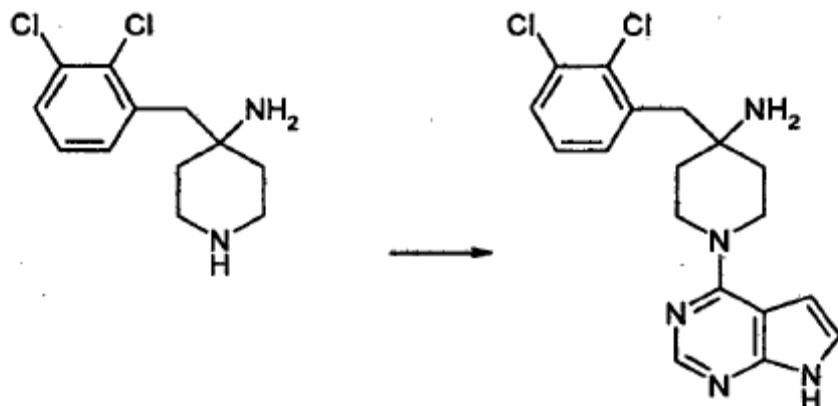
Ejemplo 64

4-(2,5-Diclorobencil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilamina



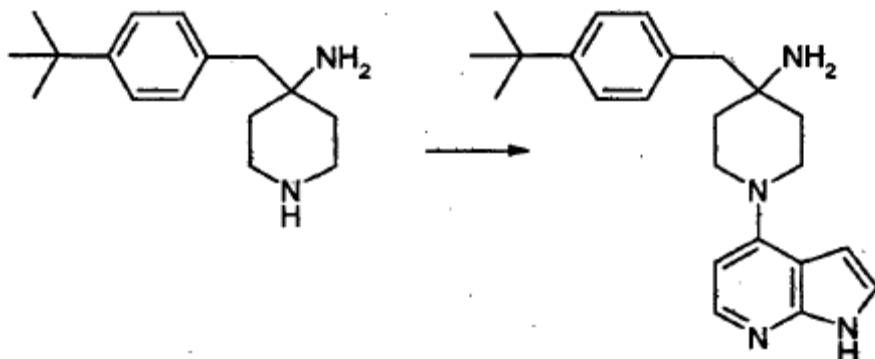
El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 53. LC-MS (LCT2) m/z 376 [M+H⁺], R_t 3,34 min.

- 30 RMN de ^1H (MeOD) δ 1,59-1,61 (2H, m), 1,79-1,84 (2H, m), 3,04 (2H, s), 3,64-3,69 (2H, m), 4,38-4,41 (2H, m), 6,59-6,60 (1H, m), 7,10-7,12 (1H, m), 7,21-7,25 (1H, m), 7,30-7,32 (1H, m), 7,41-7,43 (1H, m), 8,12 (1H, s).

Ejemplo 654-(2,3-Diclorobencil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilamina

5 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 53. LC-MS (LCT2) m/z 376 [M+H⁺], R_t 3,16 min.

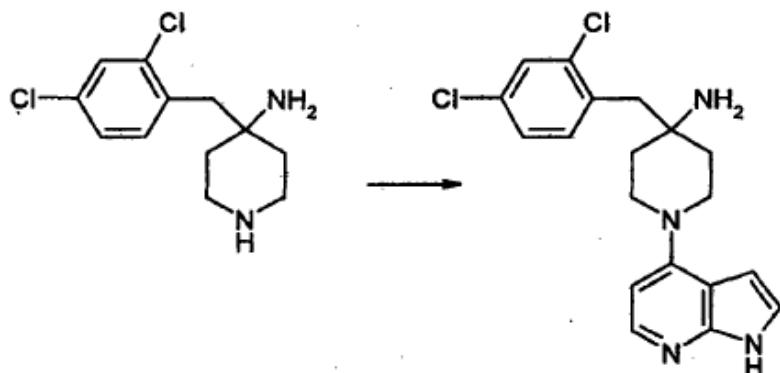
RMN de ¹H (MeOD) δ 1,58-1,61 (2H, m), 1,79-1,84 (2H, m), 2,95 (2H, s), 3,64-3,69 (2H, m), 4,38-4,41 (2H, m), 6,59-6,60 (1H, m), 7,10-7,11 (1H, m), 7,21-7,25 (1H, m), 7,36-7,43 (2H, m), 8,11 (1H, s).

10 Ejemplo 66 *4-(4-terc-Butilbencil)-1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)piperidin-4-ilamina

El compuesto del título se preparó de forma similar al Ejemplo 54. LC-MS (LCT2) m/z 363 [M+H⁺], R_t 3,19 min.

15 RMN de ¹H (MeOD) δ 1,33 (9H, s), 1,60-1,65 (2H, m), 1,85-1,92 (2H, m), 2,81 (2H, s), 3,48-3,52 (2H, m), 3,70-3,78 (2H, s), 6,52-6,52 (2H, m), 7,17-7,21 (3H, m), 7,38-7,40 (2H, m), 7,90-7,91 (1H, m).

20 Ejemplo 67 *4-(2,4-Diclorofenil)-1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)piperidin-4-ilamina

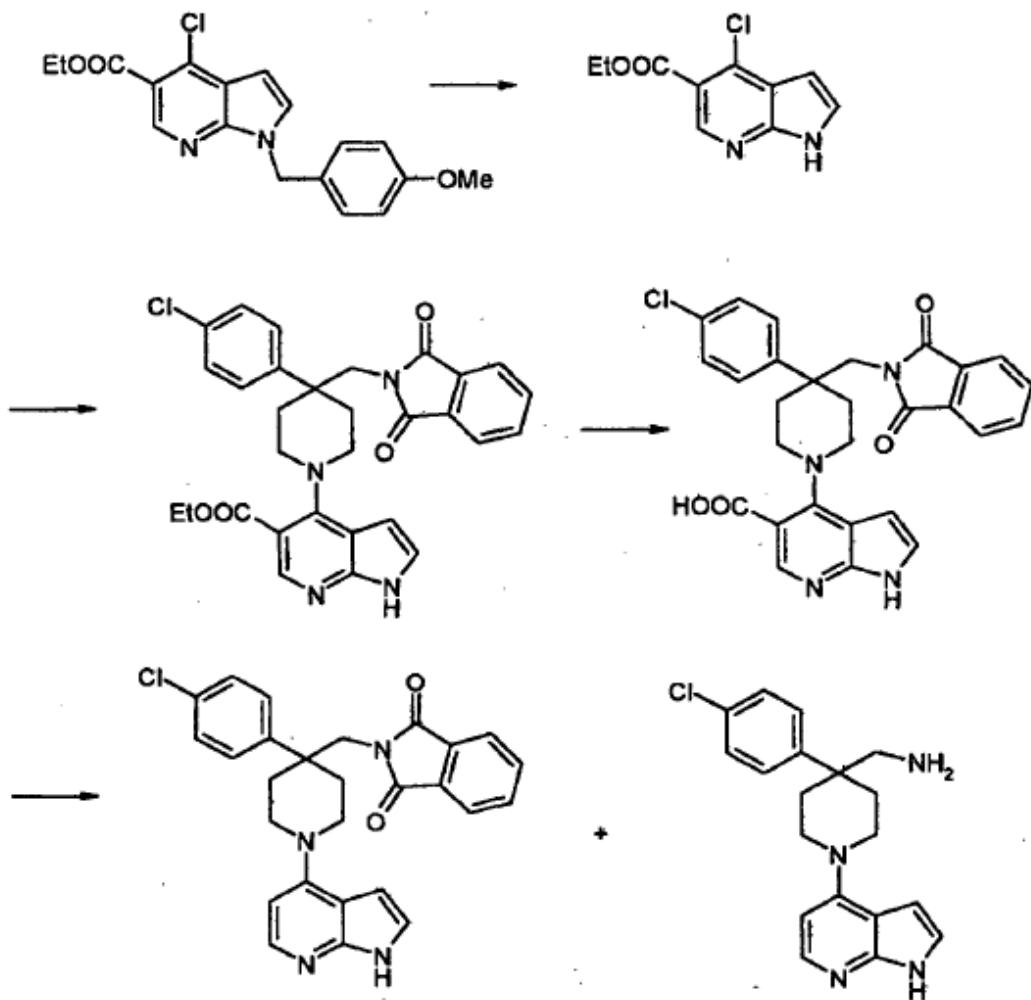


El compuesto del título se preparó de forma similar al Ejemplo 54. LC-MS (LCT2) m/z 375; 377; 379 [$M+H^+$], R_f 2,80 min.

- 5 RMN de 1H (MeOD) δ 1,52-1,55 (2H, m), 1,81-1,86 (2H, m), 2,90 (2H, s), 3,31-3,35 (2H, m), 3,68-3,70 (2H, m), 6,38-6,39 (2H, m), 7,06 (1H, d, J = 4), 7,21 (1H, dd, J = 8, 2Hz), 7,29 (1H, d, J = 8 Hz), 7,38 (1H, d, J = 2), 7,80 (1H, d, J = 6 Hz).

Ejemplo 68 *

- 10 C-[4-(4-Clorofenil)-1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-4-il]-metilamina



68A. Etiléster de ácido 4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxílico

- 15 A una solución de etiléster de ácido 4-cloro-1-(4-metoxibencil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxílico (preparado tal

como se describe en *J. Heterocycl. Chem.* 1972, 235 y *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2003, 2405) (3,48 g, 10 mmol) en TFA (20 ml), se añadieron H₂SO₄ conc. (1,5 ml) y anisol (3 ml) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó a esta temperatura durante 3 horas y luego se basificó lentamente mediante la adición de NaHCO₃ acuoso helado. Se extrajo la solución acuosa con acetato de etilo, y se secaron las capas orgánicas combinadas (Na₂SO₄) y se concentraron. Se filtró el residuo y se lavó con *n*-hexanos, dando un sólido amarillo (1,04 g, 46 %). LC-MS (LCT2) *m/z* 226 [M+H⁺], R_t 6,22 min.

68B. Etiléster de ácido 4-[4-(4-clorofenil)-4-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-ilmetil)piperidin-1-il]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-carboxílico

Una mezcla etiléster de ácido 4-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-carboxílico (34 mg, 0,15 mmol) y 2-[4-(4-clorofenil)piperidin-4-ilmetil]isoindol-1,3-diona (preparada mediante el tratamiento de clorhidrato de C-[4-(4-clorofenil)piperidin-4-il]metilamina, Ejemplo 14, Etapa C, con anhídrido ftálico en ácido acético a 120 °C) (54 mg, 0,15 mmol) y trietilamina (0,1 ml) en *n*-butanol (2 ml) se irradió en un reactor de microondas (300 W) durante 1 hora a 120 °C con enfriamiento simultáneo por aire. Se desmenuzaron los sólidos resultantes, se lavaron con metanol, se filtraron y se secaron, dando un sólido de color crema (49 mg, 60 %). LC-MS (LCT2) *m/z* 544 [M+H⁺], R_t 7,83 min.

68C. Ácido 4-[4-(4-clorofenil)-4-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-ilmetil)-piperidin-1-il]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-carboxílico

Se hidrolizó etiléster de ácido 4-[4-(4-clorofenil)-4-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-ilmetil)-piperidin-1-il]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-carboxílico (49 mg, 0,09 mmol) en una mezcla de NaOH 2 M (1 ml) y 1,4 dioxano (1 ml) a 80 °C durante una noche. Se acidificó la solución mediante la adición gota a gota de HCl conc. Se evaporaron los disolventes, y el sólido resultante se filtró y se lavó con agua, y luego se secó. Se obtuvo un sólido blanco (45 mg) que se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

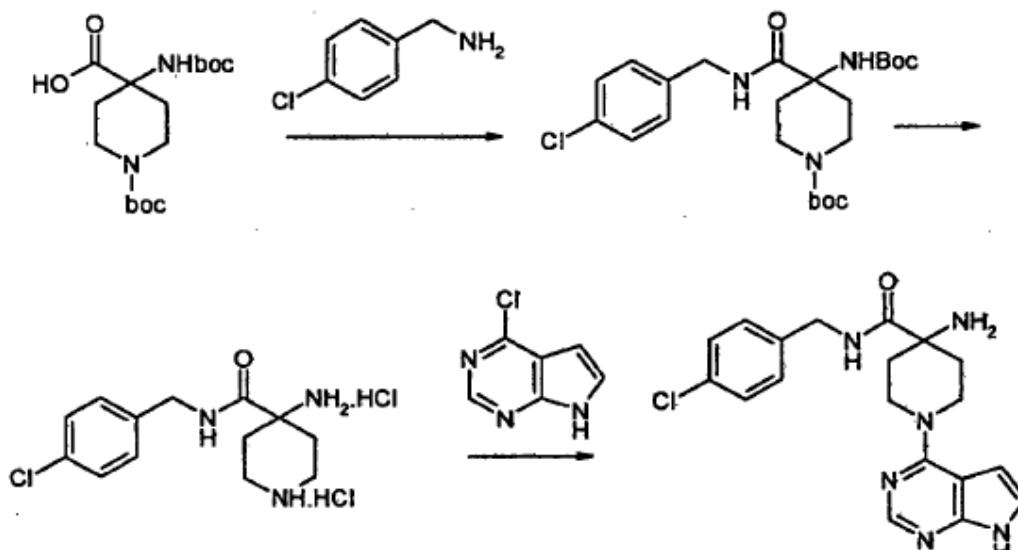
68D. C-[4-(4-Clorofenil)-1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)piperidin-4-il]-metilamina

Una mezcla de ácido 4-[4-(4-clorofenil)-4-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-ilmetil)-piperidin-1-il]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-carboxílico (12,8 mg, 0,025 mmol) y agua (1 ml) se irradió en un reactor de microondas (250W) durante 2 horas a 180 °C. Se filtró la suspensión resultante y se concentró el filtrado. La TLC preparatoria dio como resultado el producto (4 mg, 47 %). LC-MS (LCT2) *m/z* 342 [M+H⁺], R_t 2,19 min.

RMN de ¹H (MeOD) δ 2,00 (2H, m), 2,42 (2H, m), 2,85 (2H, s), 3,40 (2H, m), 4,00 (2H, m), 6,45 (1H, d, J = 5,8 Hz), 7,50 (4H, m), 8,06 (1H, d, J = 5,8 Hz), 8,2 (1H, s).

Ejemplo 69

4-Cloro-bencilmida de ácido 4-amino-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-carboxílico



69A. *terc*-Butiléster de ácido 4-*terc*-butoxicarbonilamino-4-(4-cloro-bencilmido)piperidini-1-carboxílico

A una mezcla de mono-*terc*-butiléster de ácido 4-*terc*-butoxicarbonilamino-piperidin-1,4-dicarboxílico (151 mg,

0,44 mmol) y HATU (220 mg, 0,58 mmol) se añadió DMF seca (1 ml) bajo nitrógeno. Se añadió *N*-etildiisopropilamina (0,38 ml, 2,1 mmol) a la solución y se agitó la mezcla de reacción durante 15 minutos. Se añadió 4-clorobencilamina (70 μ l, 0,57 mmol), y se agitó la solución durante 23 horas a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Se repartió la mezcla de reacción entre diclorometano (10 ml) y agua (10 ml). Se extrajo la fase acuosa adicionalmente con diclorometano (20 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas (Mg_2SO_4), se filtraron y se concentraron. Una cromatografía ultrarrápida en columna de sílice, eluyendo con metanol al 4 % en diclorometano, dio *terc*-butilester de ácido 4-*terc*-butoxicarbonilamino-4-(4-cloro-bencilcarbamoil)-piperidin-1-carboxílico (177 mg, 0,38 mmol, 86 %). LC-MS (LCT2) m/z 490 [$M+Na^+$], R_t 8,09 min.

10 69B. Diclorhidrato de 4-cloro-bencilamida de ácido 4-amino-piperidin-4-carboxílico

Se añadió una solución 4 M de HCl en dioxano (7,7 ml, 31 mmol) gota a gota a una solución de *terc*-butilester de ácido 4-*terc*-butoxicarbonilamino-4-(4-cloro-bencilcarbamoil)-piperidin-1-carboxílico (96 mg, 0,20 mmol) en metanol (7,7 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Se concentraron los disolventes, dando diclorhidrato de 4-cloro-bencilamida de ácido 4-amino-piperidin-4-carboxílico (71 mg, 0,20 mmol, 100 %), que se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

RMN de 1H (500 MHz, CD₃OD): δ 2,18 (2H, m), 2,64 (2H, m), 3,44 (4H, m), 4,47 (2H, s), 7,36 (4H, m).

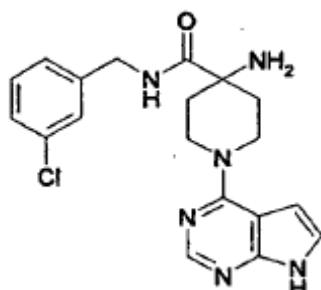
20 69C. 4-Cloro-bencilamida de ácido 4-amino-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-carboxílico

Se agitó una mezcla desgasificada de diclorhidrato de 4-cloro-bencilamida de ácido 4-amino-piperidin-4-carboxílico (48 mg, 0,13 mmol), 4-cloro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (21 mg, 0,12 mmol), trietilamina (126 μ l, 0,9 mmol) y *n*-butanol (1,2 ml) a 100 °C durante 18 horas. Se retiraron los disolventes por evaporación, y la mezcla en bruto se purificó primero en una resina ácida SCX-II, eluyendo con metanol y después con amoníaco/metanol 2 M, y a continuación mediante TLC preparatoria, eluyendo con metanol al 10 % en diclorometano, dando 4-cloro-bencilamida de ácido 4-amino-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-carboxílico (37 mg, 0,096 mmol, 80 %). LC-MS (LCT2) m/z 385 [$M+H^+$], R_t 2,84 min.

30 RMN de 1H (MeOD) δ 1,60-1,62 (2H, m), 2,19-2,25 (2H, m), 3,65-3,71 (2H, m), 4,38 (2H, s), 4,47-4,50 (2H, m), 6,65 (1H, d, J = 4 Hz), 7,14 (1H, d, J = 4 Hz), 7,27-7,33 (4H, m), 8,14 (1H, s).

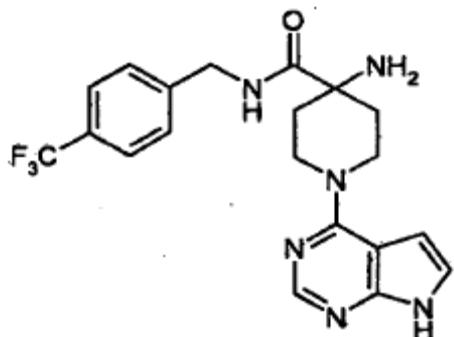
Ejemplo 70

35 3-Cloro-bencilamida de ácido 4-amino-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-carboxílico

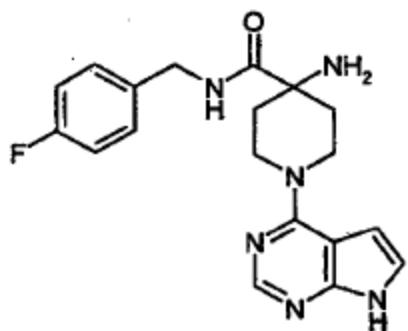


El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 69. LC-MS (LCT2) m/z 385 [$M+H^+$], R_t 2,94 min.

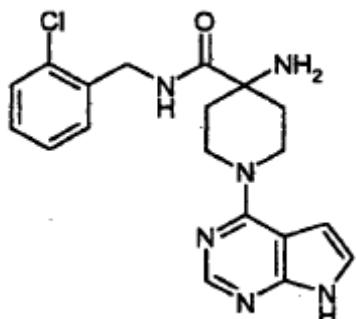
40 RMN de 1H (MeOD) δ 1,60-1,63 (2H, m), 2,20-2,25 (2H, m), 3,65-3,71 (2H, m), 4,39 (2H, s), 4,48-4,51 (2H, m), 6,65 (1H, d, J = 4 Hz), 7,14 (1H, d, J = 4 Hz), 7,22-7,32 (4H, m), 8,14 (1H, s).

Ejemplo 714-Trifluorometil-bencilamida de ácido 4-amino-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-carboxílico

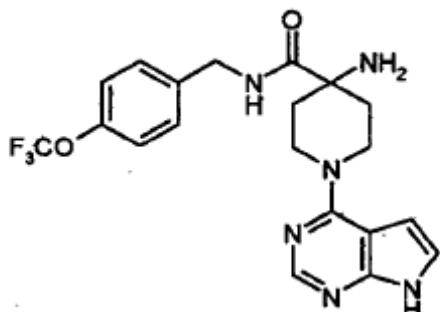
- 5 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 69. LC-MS (LCT2) m/z 419 [M+H⁺], R_t 3,26 min.
 RMN de ¹H (MeOD) δ 1,62-1,64 (2H, m), 2,20-2,26 (2H, m), 3,65-3,71 (2H, m), 4,48-4,51 (4H, m), 6,65 (1H, d, J = 4 Hz), 7,14 (1H, d, J = 4 Hz), 7,49 (2H, d, J = 8 Hz), 7,63 (2H, d, J = 8 Hz), 8,14 (1H, s).

Ejemplo 724-Fluorobencilamida de ácido 4-amino-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-carboxílico

- 15 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 69. LC-MS (LCT2) m/z 369 [M+H⁺], R_t 2,43 min.
 RMN de ¹H (MeOD) δ 1,59-1,62 (2H, m), 2,19-2,25 (2H, m), 3,65-3,70 (2H, m), 4,38 (2H, s), 4,47-4,50 (2H, m), 6,65 (1H, d, J = 4 Hz), 7,05 (2H, dd, J = 8,5 Hz), 7,14 (1H, d, J = 4 Hz), 7,30-7,33 (2H, m), 8,14 (1H, s).

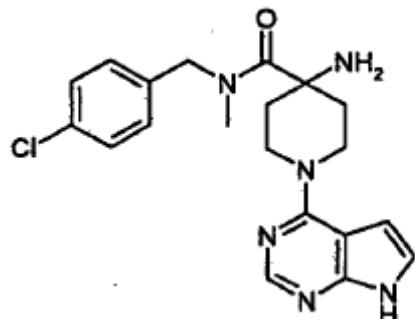
Ejemplo 732-Cloro-bencilamida de ácido 4-amino-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-carboxílico

- 20 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 69. LC-MS (LCT2) m/z 385 [M+H⁺], R_t 2,77 min.
 RMN de ¹H (MeOD) δ 1,61-1,64 (2H, m), 2,21-2,26 (2H, m), 3,66-3,71 (2H, m), 4,49-4,50 (4H, m), 6,65 (1H, d, J = 4 Hz), 7,14 (1H, d, J = 4 Hz), 7,27-7,41 (4H, m), 8,14 (1H, s).

Ejemplo 744-Trifluorometoxi-bencilamida de ácido 4-amino-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-carboxílico

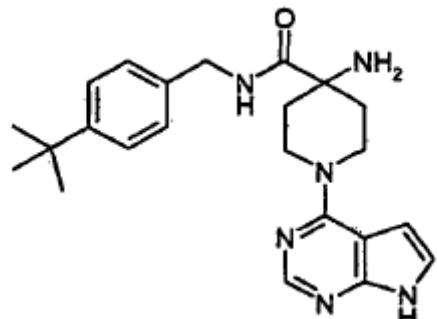
5 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 69. LC-MS (LCT2) m/z 435 [M+H⁺], R_t 3,55 min.

10 RMN de ¹H (MeOD) δ 1,61-1,63 (2H, m), 2,20-2,25 (2H, m), 3,66-3,71 (2H, m), 4,42 (2H, s), 4,48-4,51 (2H, m), 6,65 (1H, d, J = 4 Hz), 7,14 (1H, d, J = 4 Hz), 7,24 (2H, d, J = 7 Hz), 7,40 (2H, d, J = 7 Hz), 8,14 (1H, s).

Ejemplo 75(4-Cloro-bencil)metil-amida de ácido 4-amino-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-carboxílico

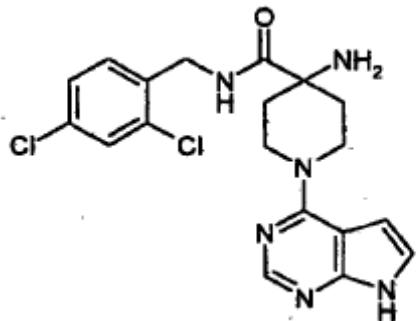
15 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 69. LC-MS (LCT2) m/z 399 [M+H⁺], R_t 3,13 min.

RMN de ¹H (MeOD) δ 1,76-1,78 (2H, m), 2,33-2,37 (2H, m), 3,18 (3H, s a), 4,02-4,11 (4H, m), 4,95 (2H, s), 6,62-6,64 (1H, m), 7,10-7,13 (1H, m), 7,22-7,26 (2H, m), 7,32-7,36 (2H, m), 8,13 (1H, s).

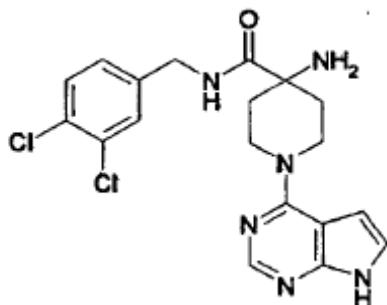
Ejemplo 764-terc-Butil-bencilamida de ácido 4-amino-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-carboxílico

25 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 69. LC-MS (LCT2) m/z 407 [M+H⁺], R_t 4,28 min.

RMN de ¹H (MeOD) δ 1,31 (9H, s), 1,56-1,63 (2H, m), 2,18-2,25 (2H, m), 3,60-3,70 (2H, m), 4,37 (2H, s), 4,40-4,50 (2H, m), 6,65 (1H, d, J = 4 Hz), 7,14 (1H, d, J = 4 Hz), 7,24 (2H, d, J = 8 Hz), 7,36 (2H, d, J = 8 Hz), 8,14 (1H, s).

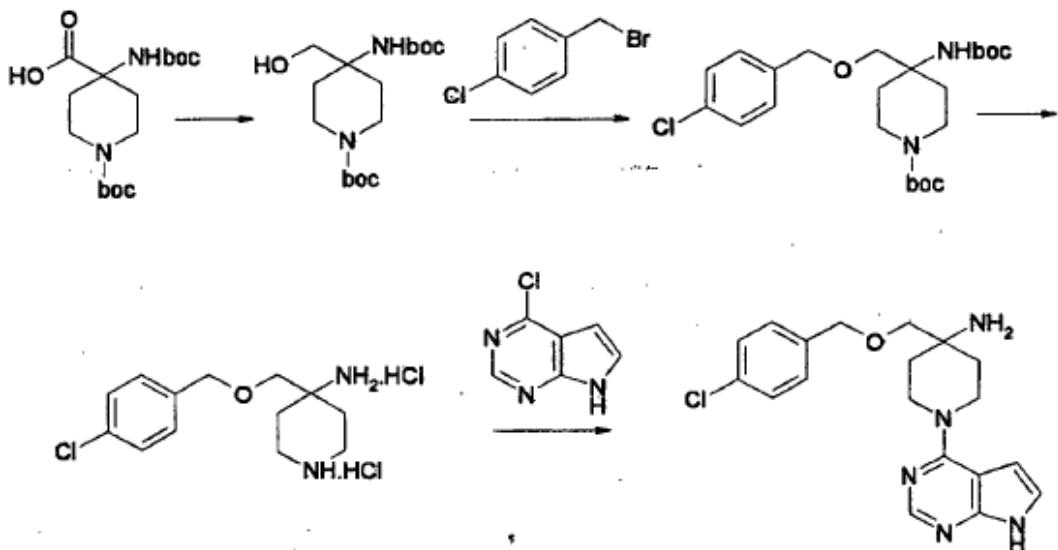
Ejemplo 772,4-Dicloro-bencilamida de ácido 4-amino-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-carboxílico

- 5 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 69. LC-MS (LCT2) *m/z* 419 [M+H⁺], *R_t* 3,69 min.
RMN de ¹H (MeOD) δ 1,62-1,64 (2H, m), 2,17-2,25 (2H, m), 3,65-3,71 (2H, m), 4,47-4,51 (4H, m), 6,65 (1H, d, *J* = 4 Hz), 7,14 (1H, d, *J* = 4 Hz), 7,31-7,33 (2H, m), 7,47-7,47 (1H, d, *J* = 1,5 Hz), 8,14 (1H, s).
- 10

Ejemplo 783,4-Dicloro-bencilamida de ácido 4-amino-1-(H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-carboxílico

- 15 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 69. LC-MS (LCT2) *m/z* 419 [M+H⁺], *R_t* 3,65 min.
RMN de ¹H (MeOD) δ 1,60-1,62 (2H, m), 2,18-2,24 (2H, m), 3,65-3,70 (2H, m), 4,37 (2H, s), 4,48-4,50 (2H, m), 6,64 (1H, d, *J* = 4 Hz), 7,13 (1H, d, *J* = 4 Hz), 7,22-7,24 (1H, m), 7,46-7,48 (2H, m), 8,14 (1H, s).

Ejemplo 794-(4-Cloro-benciloximetil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-piperidin-4-ilamina

79A. *terc*-Butiléster de ácido 4-*terc*-butoxicarbonilamino-4-hidroximetil-piperidin-1-carboxílico

- 5 Se añadió una solución 1 M de hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofuranano (1,66 ml, 1,66 mmol) gota a gota a una solución enfriada (0 °C) de mono-*terc*-butilester de ácido 4-*terc*-butoxicarbonilamino-piperidin-1,4-dicarboxílico (400 mg, 1,1 mmol) en tetrahidrofuranano seco (5 ml). Se agitó la solución durante 3 horas a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Se añadió agua (172 µl) e hidróxido de sodio acuoso al 10 % (232 µl), y la mezcla se agitó durante 2 horas. Se añadió más agua (172 µl), y se filtró la mezcla a través de un lecho corto de Celite y se lavó con dietiléter. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en columna de sílice, eluyendo con metanol al 10 % en diclorometano, dando *terc*-butilester de ácido 4-*terc*-butoxicarbonilamino-4-hidroximetil-piperidin-1-carboxílico (178 mg, 0,54 mmol, 49 %). LC-MS (LCT2) *m/z* 353 [M+Na⁺], *R_f* 6,67 min.
- 10 10 Se añadió una solución fría (0 °C) de *terc*-butilester de ácido 4-*terc*-butoxicarbonilamino-4-hidroximetil-piperidin-1-carboxílico (19 mg, 0,057 mmol) en DMF seca (0,2 ml), se añadió hidruro de sodio (suspensión al 60 % en aceite, 4,9 mg, 0,11 mmol) en pequeñas porciones. Se agitó la suspensión vigorosamente a 0 °C durante 15 minutos y después se añadió bromuro de 4-clorobencilo (14 mg, 0,066 mmol). Tras agitar durante 45 minutos a 0 °C, se calentó la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Cuando la TLC mostró que el material de partida se había consumido por completo, se repartió la mezcla de reacción entre acetato de etilo (5 ml) y agua (2 ml). La fase acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (5 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas (Mg_2SO_4), se filtraron y se concentraron. Una cromatografía ultrarrápida en columna de sílice, eluyendo con un metanol al 1 % en diclorometano, dio *terc*-butilester de ácido 4-*terc*-butoxicarbonilamino-4-(4-cloro-benciloximetil)piperidin-1-carboxílico (6 mg, 0,013 mmol, 22 %). LC-MS (LCT2) *m/z* 477 [M+Na⁺], *R_f* 8,74 min.
- 25 25 79C. Diclorhidrato de 4-(4-cloro-benciloximetil)-piperidin-4-ilamina

- 30 Se añadió una solución 4 M de HCl en dioxano (0,68 ml, 2,7 mmol) gota a gota a una solución de *terc*-butilester de ácido 4-*terc*-butoxicarbonilamino-4-(4-cloro-benciloximetil)-piperidin-1-carboxílico (12 mg, 0,028 mmol) en metanol (1 ml). Se agitó la solución a temperatura ambiente durante 17 horas. Se retiraron los disolventes por evaporación, dando diclorhidrato de 4-(4-cloro-benciloximetil)piperidin-4-ilamina (9,2 mg, 0,028 mmol, 100 %), que se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

- 35 RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 2,12-2,24 (4H, m), 3,22-3,32 (2H, m), 3,42-3,45 (2H, m), 3,75 (2H, s), 4,66 (2H, s), 7,38- 7,43 (4H, m).

79D. 4-(4-Cloro-benciloximetil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilamina

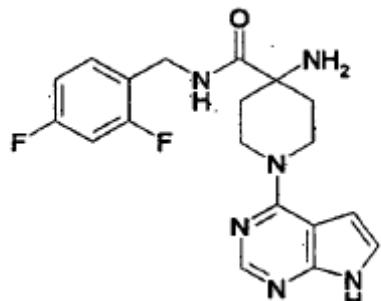
- 40 Se agitó una mezcla desgasificada de diclorhidrato de 4-(4-cloro-benciloximetil)-piperidin-4-ilamina (9,2 mg, 0,028 mmol), 4-cloro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (5,9 mg, 0,035 mmol), trietilamina (36 µl, 0,2 mmol) y *n*-butanol (0,35 ml) a 100 °C durante 17 horas. Se eliminaron los disolventes por evaporación. La mezcla en bruto se purificó en una resina ácida SCX-II, eluyendo con metanol y después con amoníaco/metanol 2 M, y luego mediante TLC preparatoria, eluyendo con un metanol al 10 % en diclorometano, dando 4-(4-cloro-benciloximetil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilamina (8,2 mg, 0,022 mmol, 78 %). LC-MS (LCT2) *m/z* 372 [M+H⁺], *R_f* 3,19 min.
- 45

RMN de ^1H (MeOD) δ 1,66-1,70 (2H, m), 1,86-1,88 (2H, m), 3,47 (2H, s), 3,95-3,98 (2H, m), 4,03-4,06 (2H, m), 4,57 (2H, s), 6,62 (1H, d, J = 4 Hz), 7,13 (1H, d, J = 4 Hz), 7,34-7,37 (4H, m), 8,14 (1H, s).

Ejemplo 80

5

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 4-amino-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-carboxílico

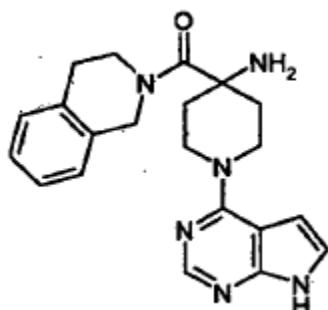


El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 69. LC-MS (LCT2) m/z 387 [M+H $^+$], R_t 2,46 min.

- 10 RMN de ^1H (MeOD) δ 1,59-1,61 (2H, m), 2,18-2,24 (2H, m), 3,66-3,71 (2H, m), 4,43 (2H, s), 4,46-4,49 (2H, m), 6,63 (1H, d, J = 4 Hz), 6,92-6,96 (2H, m), 7,13 (1H, d, J = 4 Hz), 7,84-7,87 (1H, m), 8,14 (1H, s).

Ejemplo 81

[4-Amino-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-piperidin-4-il]-[3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il]-metanona

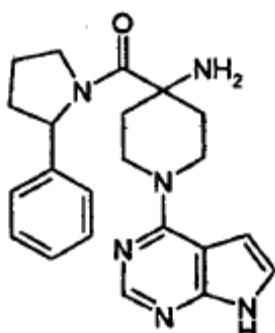


El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 69. LC-MS (LCT2) m/z 377 [M+H $^+$], R_t 2,73 min.

- 20 RMN de ^1H (CD₃OD) δ 1,70-1,80 (2H, m), 2,25-2,35 (2H, m), 2,80-2,95 (2H, m), 4,04-4,08 (6H, m), 4,90-5,00 (2H, m), 6,63 (1H, s), 7,05-7,16 (5H, m), 8,14 (1H, s).

Ejemplo 82

[4-Amino-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-il]-[2-fenil-pirrolidin-1-il]metanona



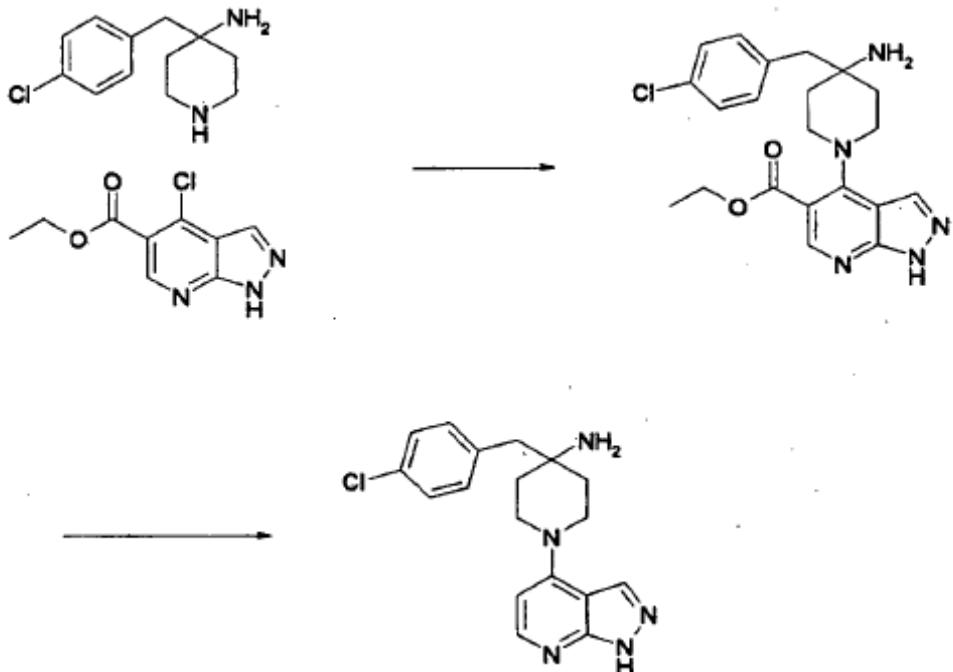
25

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 69. LC-MS (LCT2) m/z 391 [M+H $^+$], R_t 2,68 min.

- RMN de ^1H (CD₃OD) δ 1,50-2,31 (8H, m), 3,65-4,04 (5H, m), 4,20-4,40 (1H, m), 5,10-5,20 (1H, m), 6,63 (1H, s), 7,12-7,29 (6H, m), 8,11 (1H, s).

30

Ejemplo 83 *

4-(4-Clorobencil)-1-(1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)-piperidin-4-ilamina83A. Etiléster de ácido 4-[4-amino-4(4-clorobencil)-piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-carboxílico

Una mezcla de etiléster de ácido 4-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-carboxílico (Ejemplo 68A) (50 mg, 0,22 mmol), clorhidrato de 4-(4-clorobencil)-piperidin-4-ilamina (65 mg, 0,22 mmol) y trietilamina (150 µl) en *n*-butanol (1,5 ml) se irradió en un reactor de microondas (200 W) durante 1 hora a 100 °C. Tras enfriar, se evaporó el disolvente. Se disolvieron los sólidos obtenidos en acetato de etilo, se lavó la capa orgánica con bicarbonato de sodio acuoso y salmuera, y luego se secó (Na_2SO_4). La evaporación de la solución orgánica dio etiléster de ácido 4-[4-amino-4-(4-clorobencil)-piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-carboxílico en forma de un sólido blanquecino (80 mg, 87 %). LC-MS (LCT2) m/z 415 [$\text{M}+\text{H}^+$], R_t 3,99 min.

RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 1,30 (3H, t, J = 7 Hz), 1,36 (2H, m), 1,68 (2H, m), 2,68 (2H, s), 3,50 (2H, m), 3,60 (2H, m), 4,25 (2H, c, J = 7 Hz), 7,25 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,35 (2H, d, J = 8,3 Hz), 8,20 (1H, s), 8,40 (1H, s), 13,50 (1H, s).

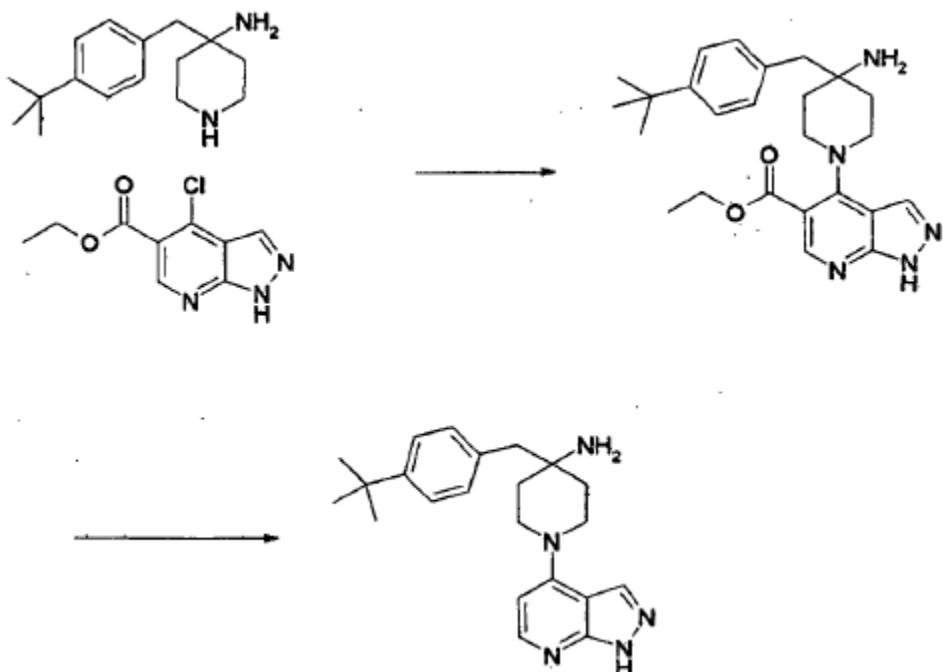
83B. 4-(4-Clorobencil)-1-(1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)piperidin-4-ilamina

Se suspendió etiléster de ácido 4-[4-amino-4-(4-clorobencil)-piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-carboxílico (55 mg, 0,13 mmol) en hidróxido de potasio 2 M (1,5 ml) y se irradió en un reactor de microondas (250 W) durante 2 horas a 120 °C. Tras enfriar, se añadió agua (2 ml) y se recogieron los sólidos formados por filtración. Se extrajo el filtrado con acetato de etilo (2 x 4 ml) y se secó (Na_2SO_4). Se evaporaron los extractos, y se combinaron los sólidos amarillos resultantes con el material previo y se disolvieron en acetona (10 ml) y *n*-hexanos (2 ml). Se concentraron los disolventes hasta que se produjo la precipitación. Se recogieron los sólidos por filtración y se lavaron con *n*-hexanos, dando 4-(4-clorobencil)-1-(1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)piperidin-4-ilamina en forma de un polvo amarillo claro (26 mg, 57 %). LCMS (LCT2) m/z 342 [$\text{M}+\text{H}^+$], R_t 2,07 min.

RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 1,38 (2H, m), 1,62 (2H, m), 2,65 (2H, s), 3,50 (2H, m), 3,85 (2H, m), 6,35 (1H, d, J = 5 Hz), 7,27 (2H, d, J = 8 Hz), 7,34 (2H, d, J = 8 Hz), 8,02 (1H, d, J = 5 Hz), 8,15 (1H, s), 13,13 (1H, s).

30

Ejemplo 84 *4-(4-terc-Butil-bencil)-1-(1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)-piperidin-4-ilamina

84A. Etiléster de ácido 4-[4-amino-4-(4-terc-butil-bencil)piperidin-1-il]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico

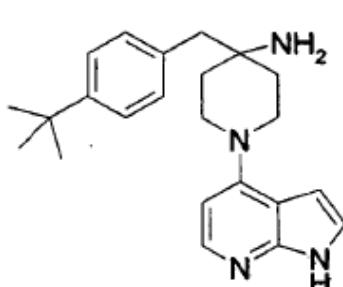
Una mezcla de etiléster de ácido 4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxílico (Ejemplo 68A) (50 mg, 0,22 mmol), 5 clorhidrato de 4-(4-terc-butil-bencil)piperidin-4-ilamina (70,8 mg, 0,22 mmol) y trietilamina (150 µl) en *n*-butanol (1,5 ml) se irradió en un horno microondas (200 W) durante 1 hora a 100 °C. Tras enfriar, se evaporó el disolvente y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc-MeOH 4:1), dando un sólido blanquecino (63 mg, 65 %). LC-MS (LCT2) *m/z* 436 [M+H⁺], *R_f* 5,01 min.

10 RMN de ¹H (*d*₆-DMSO) δ 1,38 (9H, s), 1,38 (3H, t, *J* = 7 Hz), 1,85 (4H, m), 3,0 (2H, s), 3,62 (2H, m), 3,70 (2H, m), 4,25 (2H, c, *J* = 7 Hz), 7,15 (2H, d, *J* = 8,2 Hz), 7,30 (2H, d, *J* = 8,2 Hz), 8,20 (1H, s), 8,40 (1H, s), 13,45 (1H, s).

84B. 4-(4-terc-Butil-bencil)-1-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-piperidin-4-ilamina

15 Se suspendió etiléster de ácido 4-[4-amino-4-(4-terc-butilbencil)-piperidin-1-il]-1H-pirazolo-[3,4-b]piridin-5-carboxílico (23 mg, 0,053 mmol) en hidróxido de potasio 2 M (1 ml) y se irradió en un reactor de microondas (250 W) durante 2 horas a 120 °C. Tras enfriar, se añadió agua (2 ml) y se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (2 x 4 ml). Se secaron las capas orgánicas (Na₂SO₄) y se concentraron, dando un sólido amarillo (9 mg, 47 %). LC-MS (LCT2) *m/z* 364 [M+H⁺], *R_f* 2,80 min.

20 RMN de ¹H (CD₃OD) δ 1,32 (9H, s), 1,63 (2H, m), 1,86 (2H, m), 2,80 (2H, s), 3,70 (2H, m), 3,95 (2H, m), 6,46 (1H, d, *J* = 5,8 Hz), 7,20 (2H, *J* = 8 Hz), 7,40 (2H, *J* = 8 Hz), 8,08 (1H, d, *J* = 5,8 Hz), 8,20 (1H, s).

Ejemplo 85 *4-(4-terc-Butil-bencil)-1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-4-ilamina

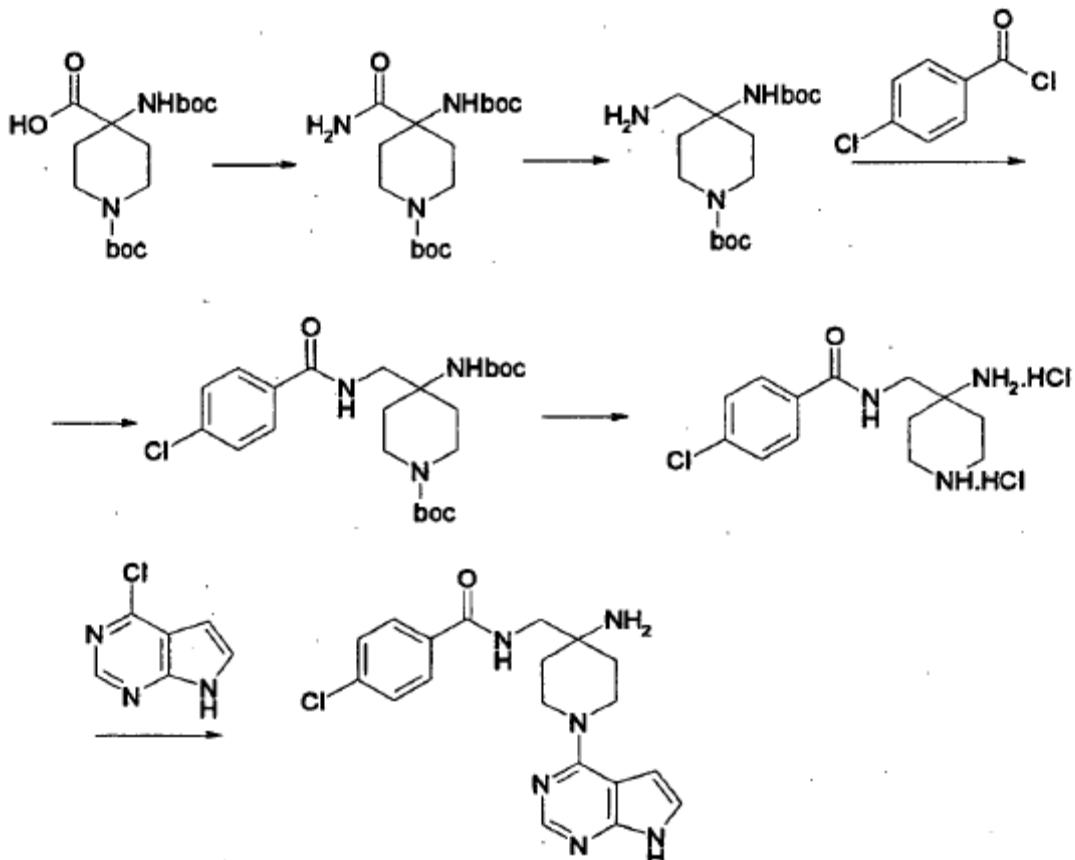
El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 54. LC-MS (LCT2) *m/z* 363 [M+H⁺], *R_f* 3,19 min.

30 RMN de ¹H (CD₃OD) δ 1,33 (9H, s), 1,60-1,65 (2H, m), 1,85-1,90 (2H, m), 2,81 (2H, s), 3,48-3,52 (2H, m), 3,72-3,78

(2H, m), 6,50-6,52 (2H, m), 7,17-7,21 (3H, m), 7,39 (2H, d, J = 8 Hz), 7,92 (1H, d, J = 5 Hz).

Ejemplo 86

5 *N*-[4-Amino-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-piperidin-4-ilmetil]-4-cloro-benzamida



86A. terc-Butiléster de ácido 4-terc-butoxicarbonilamino-4-carbamoil-piperidin-1-carboxílico

- 10 A una solución agitada de mono-terc-butiléster de ácido 4-terc-butoxicarbonilamino-piperidin-1,4-dicarboxílico (149 mg, 0,44 mmol) en DMF (9 ml), se añadieron hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (150 mg, 1,1 mmol) y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida (214 mg, 1,1 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 80 minutos y se añadió hidróxido de amonio (1,2 ml, sol. ac. de amoníaco). Tras agitar durante otras 20 horas a temperatura ambiente, se añadió salmuera (18 ml) y agua (3 ml) a la mezcla de reacción. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 12 ml) y se secaron las fases orgánicas combinadas (Mg_2SO_4), se filtraron y se concentraron, dando terc-butiléster de ácido 4-terc-butoxicarbonilamino-4-carbamoil-piperidin-1-carboxílico (147 mg, 0,43 mmol, 97 %). LC-MS (LCT2) m/z 366 [$M+Na^+$], R_t 6,63 min.

86B. terc-Butiléster de ácido 4-aminometil-4-terc-butoxicarbonilamino-piperidin-1-carboxílico

- 20 Se añadió una solución 1 M de complejo de borano en THF (2,25 ml, 2,25 mmol) a una solución fría (0 °C) de terc-butiléster de ácido 4-terc-butoxicarbonilamino-4-carbamoil-piperidin-1-carboxílico (107 mg, 0,3 mmol) en THF (4,3 ml). Tras agitar durante 5 minutos a 0 °C, se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta la temperatura ambiente. Se siguió calentando la mezcla de reacción hasta 60 °C y se agitó durante una noche. Se enfrió hasta la temperatura ambiente la mezcla de reacción, y se añadió metanol (5,1 ml). Tras agitar durante 30 minutos, se retiraron los disolventes por evaporación. Se repartió la mezcla de reacción entre una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 ml) y diclorometano (10 ml). Despues de una extracción adicional de la fase acuosa con diclorometano (20 ml), se secaron las fases orgánicas combinadas (Mg_2SO_4), se filtraron y se concentraron. Una cromatografía ultrarrápida en columna de sílice, eluyendo con metanol al 5 % en diclorometano, dio terc-butiléster de ácido 4-aminometil-4-terc-butoxicarbonilamino-piperidin-1-carboxílico (5,5 mg, 0,017 mmol, 6 %). LC-MS (LCT2) m/z 352 [$M+Na^+$], R_t 7,16 min.

86C. terc-Butiléster de ácido 4-terc-butoxicarbonilamino-4-[(4-cloro-benzoilamino)metil]piperidin-1-carboxílico

A una solución de terc-butiléster de ácido 4-aminometil-4-terc-butoxicarbonilamino-piperidin-1-carboxílico (12,2 mg,

0,037 mmol) y trietilamina (16 μ l, 0,12 mmol) en diclorometano seco (4 ml), se añadió cloruro de 4-clorobenzoilo (5 μ l, 0,037 mmol). Tras agitar durante 18 horas a temperatura ambiente, se repartió la mezcla de reacción entre diclorometano (2 ml) y agua (1 ml) con hidróxido de sodio acuoso al 10 % (0,1 ml). Se separaron las dos capas y se extrajo la fase acuosa adicionalmente con diclorometano (2 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas (Mg_2SO_4), se filtraron y se concentraron. La TLC preparatoria, eluyendo con metanol al 10 %-diclorometano, dio *terc*-butilester de ácido 4-*terc*-butoxicarbonilamino-4-[(4-cloro-benzoilamino)methyl]piperidin-1-carboxílico (6 mg, 0,013 mmol, 35 %). LC-MS (LCT2) m/z 490 [M+Na $^+$], R_f 8,20 min.

86D. Diclorhidrato de N-(4-amino-piperidin-4-ilmetil)-4-cloro-benzamida

Se añadió una solución 4 M de HCl en dioxano (0,3 ml, 1,2 mmol) gota a gota a una solución de *terc*-butilester de ácido 4-*terc*-butoxicarbonilamino-4-[(4-cloro-benzoilamino)-methyl]-piperidin-1-carboxílico (5,8 mg, 0,012 mmol) en metanol (0,5 ml). Se agitó la solución a temperatura ambiente durante 17 horas. Se concentraron los disolventes, dando diclorhidrato de N-(4-amino-piperidin-4-ilmetil)-4-cloro-benzamida (6,1 mg, cuantitativo), que se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

RMN de 1H (CD₃OD) 2,23-2,30 (4H, m), 3,46-3,61 (4H, m), 3,89 (2H, s), 7,58 (2H, d, J = 7 Hz), 8,03 (2H, d, J = 7 Hz).

86E. N-[4-Amino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilmetil]-4-cloro-benzamida

Se agitó una mezcla desgasificada de diclorhidrato de N-(4-aminopiperidin-4-ilmetil)-4-cloro-benzamida en bruto (6,1 mg), 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (2,6 mg, 0,016 mmol), trietilamina (16 μ l, 0,09 mmol) y *n*-butanol (0,3 ml) a 100 °C durante 17 horas. Se concentraron los disolventes. Se purificó la mezcla en bruto primero en una resina ácida SCX-II, eluyendo con metanol, y después con amoníaco-metanol 2 M, y luego mediante TLC preparatoria, eluyendo con metanol al 15 %-diclorometano, dando N-[4-amino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilmetil]-4-cloro-benzamida (3,3 mg, 0,009 mmol, 69 % en 2 etapas). LC-MS (LCT2) m/z 385 [M+H $^+$], R_f 2,58 min.

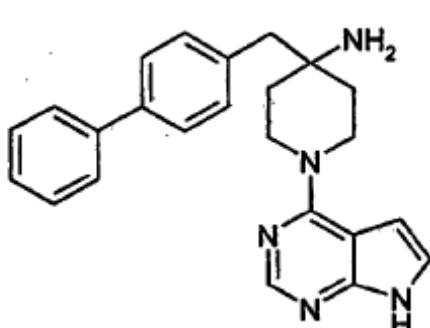
RMN de 1H (CD₃OD) δ 1,79-1,81 (2H, m), 1,95-1,97 (2H, m), 3,67 (2H, s), 4,20-4,17 (4H, m), 6,72 (1H, d, J = 5 Hz), 7,23 (1H, d, J = 5 Hz), 7,58 (2H, d, J = 7 Hz), 7,96 (2H, d, J = 7 Hz), 8,24 (1H, s).

Ejemplos 87 a 90

Los compuestos de los Ejemplos 87 a 90 se prepararon siguiendo los métodos anteriormente descritos, o métodos análogos a los mismos.

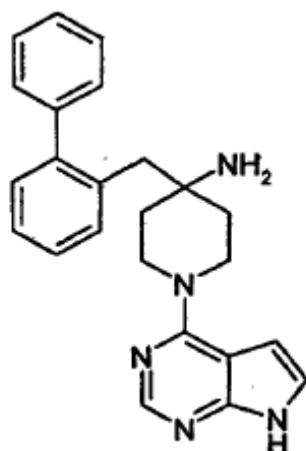
Ejemplo 87

4-Bifenil-4-ilmetil-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilamina



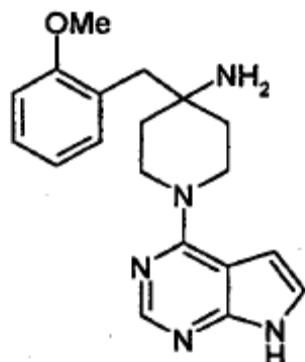
Ejemplo 88

4-Bifenil-2-ilmetil-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilamina



Ejemplo 89

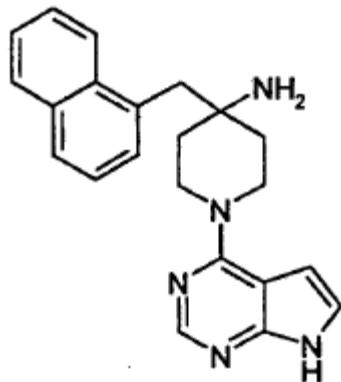
4-(2-Metoxibencil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilamina



5

Ejemplo 90

4-Naftalen-1-ilmetil-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilamina

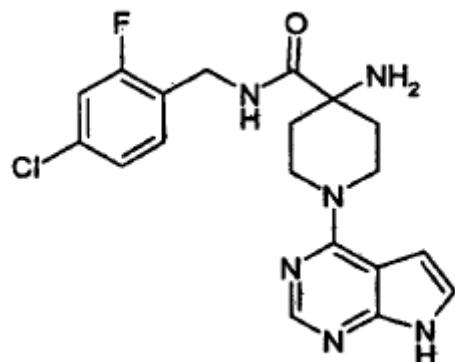


10 Ejemplos 91 a 94

Los compuestos de los Ejemplos 91 a 94 se prepararon siguiendo los métodos anteriormente descritos, o métodos análogos a los mismos.

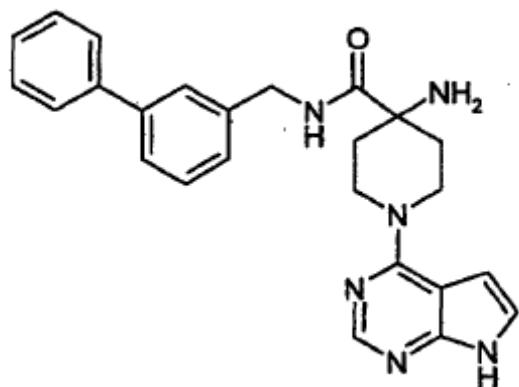
15 Ejemplo 91

4-Cloro-2-fluoro-bencilamida de ácido 4-amino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-carboxílico



Ejemplo 92

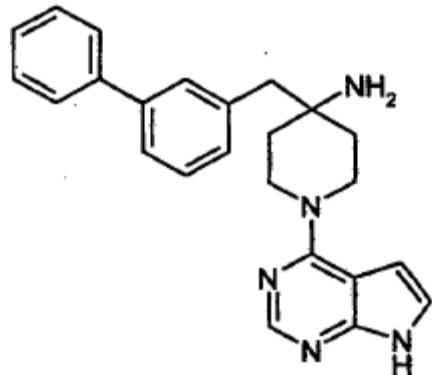
(Bifenil-3-ilmetil)amida de ácido 4-amino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-carboxílico



5

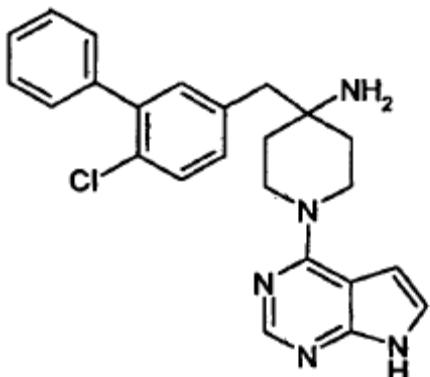
Ejemplo 93

4-Bifenil-3-ilmetil-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilamina



10 Ejemplo 94

4-(6-Cloro-bifenil-3-ilmetil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilamina

**Actividad biológica****Ejemplo 95**

- 5 Medición de la actividad inhibidora de la quinasa PKA (Cl_{50})

Los compuestos para el uso de la invención se pueden ensayar en cuanto a la actividad inhibidora de las PK usando el dominio catalítico de la PKA de Upstate Biotechnology (#14-440) y el péptido específico de la PKA de 9 restos (GRTGRRNSI), también de Upstate Biotechnology (#12-257), como sustrato. En un tampón que incluye MOPS 20 mM pH 7,2, ATP/ $\gamma^{33}\text{P}$ -ATP 40 μM y sustrato 50 mM, se usa una concentración enzimática final 1 nM. Se añaden los compuestos en solución en dimetilsulfóxido (DMSO) hasta una concentración final de DMSO del 2,5 %. Se deja que la reacción avance durante 20 minutos antes de añadir un exceso de ácido ortofosfórico para inactivar la actividad. Después se separa el $\gamma^{33}\text{P}$ -ATP no incorporado de las proteínas fosforiladas en una placa de filtro Millipore MAPH. Se lavan las placas, se añade material de escintilación y se someten las placas a recuento en un Packard Topcount.

Se calcula el % de inhibición de la actividad de la PKA y se representa un gráfico para determinar la concentración del compuesto de ensayo necesaria para inhibir el 50 % de la actividad de la PKA (Cl_{50}).

20 Siguiendo el protocolo descrito anteriormente, se ha encontrado que los valores de Cl_{50} de los compuestos de los Ejemplos 1, 3, 6, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 17-20, 25, 26, 28, 31-32, 38, 40, 42 y 44 son inferiores a 10 μM , mientras que los compuestos de los Ejemplos 4, 5, 7 y 9 tienen en cada caso valores de Cl_{50} inferiores a 50 μM .

Ejemplo 96

- 25 Medición de la actividad inhibidora de la quinasa PKB (Cl_{50})

La inhibición de la actividad de la proteína quinasa B (PKB) por los compuestos se puede determinar esencialmente de acuerdo con lo descrito por Andjelkovic *et al.* (*Mol. Cell. Biol.* 19, 5061-5072 (1999)), pero usando una proteína de fusión descrita como PKB-PIF y descrita detalladamente por Yang *et al.* ("Nature Structural Biology" 9, 940-944 (2002)). Se purifica la proteína y se activa con PDK1 como se describe en Yang *et al.* Como sustrato, se usa el péptido AKTide-2T (H-A-R-K-R-E-R-T-Y-S-F-G-H-H-A-OH) obtenido de Calbiochem (#123900). En un tampón que incluye MOPS 20 mM, pH 7,2, ATP/ $\gamma^{33}\text{P}$ -ATP 30 μM y sustrato 25 μM , se usa una concentración enzimática final 0,6 nM.

35 Se añaden los compuestos en una solución de DMSO hasta una concentración final de DMSO del 2,5 %. Se deja que la reacción avance durante 20 minutos antes de añadir un exceso de ácido ortofosfórico para inactivar la actividad. Se transfiere la mezcla de reacción a una placa de filtro de fosfocelulosa donde se une el péptido y el ATP no usado se elimina por lavado. Después del lavado, se añade material de escintilación y se mide la actividad incorporada mediante recuento de centelleo.

40 Se calcula el % de inhibición de la actividad de la PKB y se representa un gráfico para determinar la concentración del compuesto de ensayo necesaria para inhibir el 50 % de la actividad de la PKB (Cl_{50}).

45 Siguiendo el protocolo anteriormente descrito, se ha encontrado que los valores de Cl_{50} de los compuestos de los Ejemplos 1 a 4, 6, 8 y 10 a 52 son inferiores a 10 μM , mientras que los compuestos de los Ejemplos 5, 7 y 9 tienen, en cada caso, valores Cl_{50} inferiores a 50 μM .

Ejemplo 97

Actividad antiproliferativa

La actividad antiproliferativa de los compuestos para el uso de la invención se determina midiendo la capacidad de los compuestos para inhibir el crecimiento celular en una serie de líneas celulares. La inhibición del crecimiento celular se mide usando el ensayo con Azul de Alamar (Nociari, M. M, Shalev, A., Benias, P., Russo, C. "Journal of Immunological Methods" 1998, 213, 157-167). El método se basa en la capacidad de las células viables para reducir la resazurina en su producto fluorescente resofurina. Para cada ensayo de proliferación, se disponen las células sobre placas de 96 pocillos y se dejan recuperar durante 16 horas antes de añadir compuestos inhibidores durante otras 72 horas. Al final del período de incubación, se añade Azul de Alamar al 10 % (v/v) y se incuba durante otras 6 horas antes de determinar el producto fluorescente a 535 nM ex/590 nM em. En el caso de las células no proliferantes, las células se mantienen en confluencia durante 96 horas antes de añadir los compuestos inhibidores durante otras 72 horas. La cantidad de células viables se determina mediante el ensayo con Azul de Alamar como se describe anteriormente. Todas las líneas celulares se obtienen de la ECACC (Colección Europea de Cultivos Celulares) o la ATCC.

En particular, los compuestos para el uso de la invención se ensayaron contra la línea celular PC3 (referencia ATCC: CRL-1435) derivada de adenocarcinoma de próstata humano. Se encontró que muchos compuestos para el uso de la invención tienen valores de IC_{50} inferiores a 25 μM en este ensayo, y los compuestos preferidos tienen valores IC_{50} inferiores a 15 μM .

Formulaciones farmacéuticasEjemplo 98(i) Formulación de comprimidos

Se prepara una composición para comprimidos que contiene un compuesto de fórmula (I) mezclando 50 mg del compuesto con 197 mg de lactosa (BP) como diluyente, y 3 mg de estearato de magnesio como lubricante, y se comprime para formar un comprimido de forma conocida.

(ii) Formulación de cápsulas

Se prepara una formulación de cápsulas mezclando 100 mg de un compuesto de fórmula (I) con 100 mg de lactosa, e introduciendo la mezcla resultante en cápsulas de gelatina dura opaca convencionales.

(iii) Formulación inyectable I

Se puede preparar una composición parenteral para la administración por inyección disolviendo un compuesto de fórmula (I) (por ejemplo, en forma de sal) en agua que contiene propilenglicol al 10 %, dando una concentración del compuesto activo del 1,5 % en peso. A continuación, se esteriliza la solución por filtración, se introduce en una ampolla y se sella.

(iv) Formulación inyectable II

Se prepara una composición parenteral para inyección disolviendo en agua un compuesto de fórmula (I) (por ejemplo, en forma de sal) (2 mg/ml) y manitol (50 mg/ml), sometiendo la solución a filtración estéril e introduciéndola en viales o ampollas de 1 ml sellables.

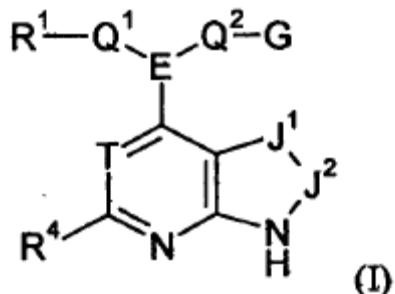
(v) Formulación de inyección subcutánea

Se prepara una composición para administración subcutánea mezclando un compuesto de fórmula (I) con aceite de maíz de calidad farmacéutica, dando una concentración de 5 mg/ml. La composición se esteriliza y se introduce en un recipiente adecuado.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto para su uso como inhibidor de la proteína quinasa B y para uso en el tratamiento de un trastorno proliferativo, siendo el compuesto un compuesto de fórmula (I):

5



o sales, solvatos, tautómeros o *N*-óxidos del mismo, donde

10 T es N;

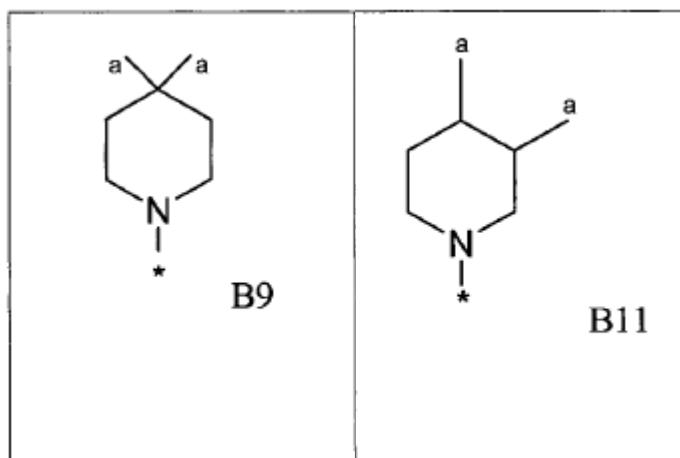
J¹-J² representa un grupo HC=CH;E es un grupo piperidina donde el átomo de nitrógeno del anillo de piperidina está unido al grupo bicíclico y donde el grupo piperidina no está sustituido o está sustituido por hasta 4 grupos sustituyentes R¹⁰;

15 tanto Q1 como Q2 representan un enlace; o uno de Q1 y Q2 representa una enlace, y el otro representa un grupo de enlazador de hidrocarburo saturado que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, en donde uno de los átomos de carbono en el grupo enlazador está opcionalmente reemplazado por un átomo de oxígeno o nitrógeno;

G es NR²R³;20 R¹ es hidrógeno, o un grupo arilo o heteroarilo, con la condición de que cuando R¹ sea hidrógeno y G sea NR²R³, entonces Q² es un enlace, donde R¹ es un grupo arilo o heteroarilo, y R¹ no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁰;R² y R³ se seleccionan, de manera independiente, entre hidrógeno, hidrocábilo (C₁₋₄) y acilo (C₁₋₄), yR⁴ es hidrógeno,25 R¹⁰ está seleccionado entre halógeno, hidroxi, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, amino, mono- o dihidrocábilamino (C₁₋₄), grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros por anillo; un grupo R^a-R^b, donde R^a es un enlace, O, CO, X¹C(X²), C(X²)X¹, X¹C(X²)X¹, S, SO, SO₂, NR^c, SO₂NR^c o NR^cSO₂; y R^b está seleccionado entre hidrógeno, grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros de anillo, y un grupo hidrocábilo (C₁₋₈) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxi, oxo, halógeno, ciano, nitro, carboxi, amino, mono- o di- hidrocábilamino (C₁₋₄), grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros por anillo, y donde uno o más átomos de carbono del grupo hidrocábilo (C₁₋₈) se reemplazan opcionalmente por O, S, SO, SO₂, NR^c, X¹C(X²), C(X²)X¹ o X¹C(X²)X¹; siempre que cuando el grupo sustituyente R¹⁰ comprenda o incluya un grupo carbocíclico o heterocíclico, dicho grupo carbocíclico o heterocíclico puede no estar sustituido o estar sustituido a su vez con uno o más grupos sustituyentes R¹⁰ adicionales, donde (i) dichos grupos sustituyentes R¹⁰ adicionales incluyen grupos carbocíclicos o heterocíclicos que no están sustituidos a su vez; o (ii) dichos grupos sustituyentes R¹⁰ adicionales no incluyen grupos carbocíclicos o heterocíclicos, sino que están seleccionados de otro modo entre los grupos enumerados anteriormente en la definición de R¹⁰; y30 R^c está seleccionado entre hidrógeno e hidrocábilo (C₁₋₄); yX¹ es O, S o NR^c, y X² es =O, =S o =NR^c.

40

2. Un compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde E está seleccionado entre B9 y B11.



5 donde los puntos de unión a los grupos Q¹ y Q² están mostrados como ^a y los puntos de unión al grupo bicíclico están mostrados como *.

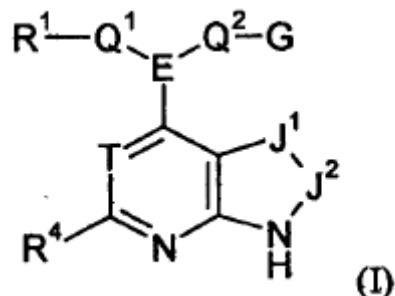
3. Un compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde NR²R³ es un grupo amino.

10 4. Un compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, que es 4-cloro-bencilamida de ácido 4-amino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-carboxílico o una sal del mismo.

15 5. Un compuesto para el uso de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores, donde el compuesto es para su uso en el tratamiento o la prevención de tumores con delecciones o mutaciones de inactivación en la PTEN, o pérdida de expresión de la PTEN o reorganizaciones en el gen TCL-1 (linfocito T); o tumores que tienen anomalías que conducen a una señal de vía de PKB regulada positivamente, donde las anomalías están seleccionadas entre la 20 sobreexpresión de una o más subunidades PI3K, la sobreexpresión de una o más isoformas de PKB, o mutaciones en PI3K, PDK1 o PKB que conducen a un aumento de la actividad basal de la enzima en cuestión, o la regulación positiva o sobreexpresión o activación por mutación de un receptor de un factor de crecimiento; o un carcinoma de vejiga, mama, colon, riñón, epidérmico, hígado, pulmón, esófago, vesícula biliar, ovario, páncreas, estómago, cuello 25 uterino, endometrio, tiroides, próstata, o piel, un tumor hematopoyético de génesis linfoide; un tumor hematopoyético de génesis mieloide; cáncer folicular de tiroides; un tumor de origen mesenquimático; un tumor del sistema nervioso central o periférico; melanoma; seminoma; teratocarcinoma; osteosarcoma; xenoderoma pigmentosum; queratoacantoma; cáncer folicular de tiroides; o sarcoma de Kaposi; o cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de colon, cáncer de próstata, cáncer de esófago, cáncer escamoso y carcinomas de pulmón de células no pequeñas; o cáncer de endometrio y glioma.

6. Una combinación para uso en el tratamiento de un trastorno proliferativo que comprende:

(i) un compuesto de fórmula (I):



30 o sales, solvatos, tautómeros o N-óxidos del mismo, donde

T es N;

J¹-J² representa un grupo HC=CH;

35 E es un grupo piperidina donde el átomo de nitrógeno del anillo de piperidina está unido al grupo bicíclico y donde el grupo piperidina no está sustituido o está sustituido por hasta 4 grupos sustituyentes R¹⁶; tanto Q¹ como Q² representan un enlace; o uno de Q¹ y Q² representa una enlace, y el otro representa un grupo de enlazador de hidrocarburo saturado que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, en donde uno de los

átomos de carbono en el grupo enlazador está opcionalmente reemplazado por un átomo de oxígeno o nitrógeno;

G es NR^2R^3 ;

5 R¹ es hidrógeno, o un grupo arilo o heteroarilo, con la condición de que cuando R¹ sea hidrógeno y G sea NR^2R^3 , entonces Q² es un enlace, donde R¹ es un grupo arilo o heteroarilo, y R¹ no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁰;

R² y R³ se seleccionan, de manera independiente, entre hidrógeno, hidrocarbilo (C₁₋₄) y acilo (C₁₋₄), y R⁴ es hidrógeno;

10 R¹⁰ está seleccionado entre halógeno, hidroxi, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, amino, mono- o dihidrocarbilamino (C₁₋₄), grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros por anillo; un grupo R^a-R^b, donde R^a es un enlace, O, CO, X¹C(X²), C(X²)X¹, X¹C(X²)X¹, S, SO, SO₂, NR^c, SO₂NR^c o NR^cSO₂; y R^b está seleccionado entre hidrógeno, grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros de anillo, y un grupo hidrocarbilo (C₁₋₈) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxi, oxo, halógeno, ciano, nitro, carboxi, amino, mono- o di- hidrocarbilamino (C₁₋₄), grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros por anillo, y donde uno o más átomos de carbono del grupo hidrocarbilo (C₁₋₈) se reemplazan opcionalmente por O, S, SO, SO₂, NR^c, X¹C(X²), C(X²)X¹ o X¹C(X²)X¹; siempre que cuando el grupo sustituyente R¹⁰ comprenda o incluya un grupo carbocíclico o heterocíclico, dicho grupo carbocíclico o heterocíclico puede no estar sustituido o estar sustituido a su vez con uno o más grupos sustituyentes R¹⁰ adicionales, donde (i) dichos grupos sustituyentes R¹⁰ adicionales incluyen grupos carbocíclicos o heterocíclicos que no están sustituidos a su vez; o (ii) dichos grupos sustituyentes R¹⁰ adicionales no incluyen grupos carbocíclicos o heterocíclicos, sino que están seleccionados de otro modo entre los grupos enumerados anteriormente en la definición de R¹⁰; y

15 R^c está seleccionado entre hidrógeno e hidrocarbilo (C₁₋₄); y

20 25 X¹ es O, S o NR^c, y X² es =O, =S o =NR^c y

(ii) uno o más compuestos distintos para el tratamiento de un determinado estado patológico.

30 35 7. Una combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 6, donde el uno o más compuestos distintos para el tratamiento de un determinado estado patológico son para el tratamiento de una enfermedad neoplásica tal como un cáncer.

40 45 8. Una combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 6 ó 7, donde el uno o más compuestos distintos o tratamientos no quimioterapéuticos están seleccionados entre:

- Inhibidores de topoisomerasa I
- Antimetabolitos
- Agentes de reconocimiento de la tubulina
- Inhibidores del aglutinante de ADN y topo II
- Agentes de alquilación
- Anticuerpos monoclonales
- Antihormonas
- Inhibidores de la transducción de señales
- Inhibidores de proteasomas
- Metiltransferasas de ADN
- Citocinas y retinoides

50 55 9. Una combinación para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, donde el compuesto de fórmula (I) y uno o más compuestos distintos:

- (i) se administran simultáneamente;
- (ii) se administran secuencialmente;
- (iii) se formulan conjuntamente en una forma de dosificación; o
- (iv) se formulan por separado y se presentan conjuntamente en forma de un kit, opcionalmente, con instrucciones para su uso.