

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 878 130**

(51) Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)
C07D 473/34 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/4523 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/52 (2006.01)
A61K 31/522 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.04.2007 E 18182786 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.05.2021 EP 3421471**

(54) Título: **Derivados de purina y deazapurina como compuestos farmacéuticos**

(30) Prioridad:

25.04.2006 GB 0608176
25.04.2006 GB 0608179

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.11.2021

(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:

DAVIES, THOMAS, GLANMOR;
BOYLE, ROBERT, GEORGE;
COLLINS, IAN y
GARRETT, MICHELLE, DAWN

(74) Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 878 130 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de purina y deazapurina como compuestos farmacéuticos

Campo de la técnica

Esta invención se refiere a compuestos de deazapurina para uso en metástasis tumorales.

5 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)).

10 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.

15 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 20 proteínas diana. Estas fosforilaciones actúan como conmutadores 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.

25 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 30 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 35 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 40 estos señales proapoptóticas o la supresión de señales de supervivencia no reguladas constituyen un medio interesante de tratamiento del cáncer.

45 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 50 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.

Proteína quinasa p70S6K

55 La proteína quinasa ribosómica de 70 kDa p70S6K (también conocida como SK6, quinasa p70/p85 S6, quinasa p70/p85 ribosómica S6 y pp70s6k) es un miembro de la subfamilia de proteínas quinasas AGC. p70S6K es una serina-treonina quinasa que es un componente de la vía fosfatidilinositol 3 quinasa (PI3K)/AKT. p70S6K está corriente abajo de PI3K y la activación se produce a través de la fosforilación en varios sitios en respuesta a numerosos mitógenos, hormonas y factores de crecimiento. Esta respuesta puede estar bajo el control de mTOR, ya que la rapamicina actúa

- para inhibir la actividad de p70S6K y bloquea la síntesis de proteínas, específicamente como resultado de una disminución de la traducción de las proteínas ribosómicas que codifican estos ARNm. p70S6K también está regulado por PI3K y su objetivo AKT corriente abajo. La wortmanina y la rapamicina provocan una disminución en la fosforilación de p70S6K en sitios dependientes de la vía PI3K. La p70S6K mutante es inhibida por la wortmanina pero no por la rapamicina, lo que sugiere que la vía PI3K puede exhibir efectos sobre la p70S6K independientemente de la regulación de la actividad de mTOR.
- La enzima p70S6K modula la síntesis de proteínas mediante la fosforilación de la proteína ribosómica S6. La fosforilación de S6 se correlaciona con un aumento de la traducción de los ARNm que codifican los componentes del aparato de traducción, incluidas las proteínas ribosómicas y los factores de elongación de la traducción cuya expresión aumentada es esencial para el crecimiento y la proliferación celular. Estos ARNm contienen un trácto de oligopirimidina en su inicio transcripcional 5' (denominado 5'TOP), que se ha demostrado que es esencial para su regulación a nivel de traducción.
- Además de su participación en la traducción, la activación de p70S6K también se ha implicado en el control del ciclo celular, la diferenciación celular neuronal, la regulación de la motilidad celular y una respuesta celular que es importante en las metástasis tumorales, la respuesta inmune y la reparación tisular. Los anticuerpos contra p70S6K anulan la respuesta mitógena impulsada por la entrada de fibroblastos de rata en la fase S, lo que indica que la función de p70S6K es esencial para la progresión de la fase G1 a la S en el ciclo celular. Además, se ha identificado la inhibición de la proliferación del ciclo celular en la fase G1 a S del ciclo celular por rapamicina como consecuencia de la inhibición de la producción de la forma activada hiperfosforilada de p70S6K.
- El supresor de tumores LKB1 activa AMPK que fosforila el complejo TSC1/2 en la vía mTOR/p70S6K, por lo tanto alimenta a p70S6K a través de una vía independiente de PKB. Las mutaciones en LKB1 causan el síndrome de Peutz-Jeghers (PJS), donde los pacientes con PJS tienen 15 veces más probabilidades de desarrollar cáncer que la población general. Además, 1/3 de los adenocarcinomas de pulmón albergan mutaciones inactivadoras de LKB1.
- Un papel de p70S6K en la proliferación de células tumorales y la protección de las células de la apoptosis se basa en su participación en la transducción, sobreexpresión y activación de señales del receptor del factor de crecimiento en tejidos tumorales. Por ejemplo, los análisis Northern y Western revelaron que la amplificación del gen PS6K estaba acompañada por los correspondientes aumentos en la expresión de ARNm y proteínas, respectivamente (Cancer Res. (1999) 59: 1408-11 - Localization of PS6K to Chromosomal Region 17q23 and Determination of Its Amplification in Breast Cancer).
- El cromosoma 17q23 se amplifica en hasta el 20% de los tumores de mama primarios, en el 87% de los tumores de mama que contienen mutaciones de BRCA2 y en el 50% de los tumores que contienen mutaciones de BRCA1, así como en otros tipos de cáncer tales como el de páncreas, vejiga y neuroblastoma (véase M Barlund, O Monni, J Kononen, R Cornelison, J Torhorst, G Sauter, O-P Kallioniemi and Kallioniemi A, Cancer Res., 2000, 60:5340-5346). It has been shown that 17q23 amplifications in breast cancer involve the PAT1, RAD51C, PS6K, and SIGMA1B genes (Cancer Res. (2000): 60, pp. 5371-5375).
- El gen p70S6K se ha identificado como un objetivo de amplificación y sobreexpresión en esta región, y se ha observado una asociación estadísticamente significativa entre amplificación y mal pronóstico.
- Se observó inhibición clínica de la activación de p70S6K en pacientes con carcinoma renal tratados con CCI-779 (éster de rapamicina), un inhibidor de la quinasa mTOR corriente arriba. Se informó de una asociación lineal significativa entre la progresión de la enfermedad y la inhibición de la actividad de p70S6K.
- p70S6K se ha implicado en enfermedades y trastornos metabólicos. Se informó que la ausencia de p70S6K protege contra la obesidad inducida por la edad y la dieta al tiempo que mejora la sensibilidad a la insulina. El papel de p70S6K en enfermedades y trastornos metabólicos tales como obesidad, diabetes, síndrome metabólico, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperaminoacidemia e hiperlipidemia se sustenta en los hallazgos.
- Quinasas ROCK
- La familia de quinasas ROCK comprende dos miembros conocidos: ROCK1 y ROCK2:
- ROCA 1. Sinónimos: proteína quinasa asociada a Rho 1; p160 ROCK; P160 ROK; p160 ROCK-1, proteína quinasa 1 asociada a Rho, espiral enrollada que contiene; Rho quinasa 1; ROK beta.
- ROCK2. Sinónimos: proteína quinasa 2 asociada a Rho; p164 ROCK; p164 ROK; p164 ROCK-2; Proteína quinasa 2, Rho quinasa 2 que contiene espiral enrollada asociada a Rho; ROK alpha.
- El proceso de metástasis implica una reestructuración del citoesqueleto así como adherencias célula-célula y célula-matríz que permiten que las células se desprendan de la masa tumoral, invadan el tejido local y finalmente se extiendan por todo el cuerpo. Estos efectos sobre la morfología celular y la adhesión están regulados por miembros de la familia Rho GTPasa.

- La RhoA activada es capaz de interactuar con varias proteínas efectoras, incluidas las quinasas ROCK ROCK1 y ROCK2. ROCK1 y ROCK2 pueden ser activadas por el complejo RhoA-GTP mediante asociación física. Las ROCK activadas fosforilan una serie de sustratos y desempeñan un papel importante en las funciones celulares fundamentales. Los sustratos para las ROCK incluyen la subunidad de unión a miosina de la fosfatasa de cadena ligera de miosina (MBS, también denominada MYPT1), aducina, moesina, cadena ligera de miosina (MLC), LIM quinasa y el factor de transcripción FHL. La fosforilación de estos sustratos modula la actividad biológica de las proteínas y proporciona un medio para alterar la respuesta de una célula a los estímulos externos.
- 5 La expresión elevada de RhoA y RhoC, así como las proteínas efectoras Rho ROCK1 y ROCK2, se observan comúnmente en cánceres humanos, incluso en la progresión de tumores de células germinales testiculares, carcinomas de mama pequeños con capacidad metastásica, invasión y metástasis de cáncer de vejiga, tumor progresión en el carcinoma de ovario.
- 10 La progresión de los tumores a formas invasivas y metastásicas requiere que las células tumorales experimenten cambios morfológicos dramáticos, un proceso regulado por Rho GTPasas. La contractilidad de la actomiosina es un mecanismo por el cual las células ejercen una fuerza locomotora contra su entorno. La señalización corriente abajo de la pequeña Rho GTPasa aumenta la contractilidad a través de la regulación mediada por ROCK de la fosforilación de la cadena ligera de miosina-II (MLC2).
- 15 Se cree que las quinasas ROCK participan en la inducción de adherencias focales y fibras de estrés y median en la sensibilización al calcio de la contracción del músculo liso mejorando la fosforilación de la cadena ligera reguladora de miosina.
- 20 20 Los estudios *in vivo* también han demostrado que la inhibición de ROCK redujo la capacidad de invasión de varias líneas de células tumorales. En algunos estudios se han utilizado inhibidores de ROCK, TALES como Y-27632 o WF-536, para demostrar estas propiedades.
- 25 Se ha sugerido el uso de inhibidores de ROCK en el tratamiento de una variedad de enfermedades. Estos incluyen enfermedades cardiovasculares tales como hipertensión, insuficiencia cardíaca crónica y congestiva, hipertrofia cardíaca, reestenosis, insuficiencia renal crónica y aterosclerosis. Además, debido a sus propiedades relajantes musculares, los inhibidores también pueden ser adecuados para el asma, la disfunción eréctil masculina, la disfunción sexual femenina y el síndrome de vejiga I hiperactiva.
- 30 30 Se ha demostrado que los inhibidores de ROCK poseen propiedades antiinflamatorias. Por tanto, se pueden utilizar como tratamiento para enfermedades neuroinflamatorias tales como apoplejía, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica y dolor inflamatorio, así como otras enfermedades inflamatorias tales como artritis reumatoide, síndrome del intestino irritable y enfermedad inflamatoria del intestino. Basándose en sus efectos inductores de crecimiento de neuritas, los inhibidores de ROCK podrían ser fármacos útiles para la regeneración neuronal, induciendo nuevo crecimiento axonal y recableado axonal a través de lesiones dentro del CNS. Por tanto, es probable que los inhibidores de ROCK sean útiles para el tratamiento regenerativo de trastornos del CNS tales como lesión de la médula espinal, lesión neuronal aguda (apoplejía, lesión cerebral traumática), enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer y otros trastornos neurodegenerativos. Dado que los inhibidores de ROCK reducen la proliferación celular y la migración celular, podrían ser útiles en el tratamiento del cáncer y la metástasis tumoral. Finalmente, existe evidencia que sugiere que los inhibidores de ROCK suprimen el reordenamiento citoesquelético tras la invasión del virus, por lo que también tienen un valor terapéutico potencial en aplicaciones antivirales y antibacterianas. Los inhibidores de ROCK también son útiles para el tratamiento de la resistencia a la insulina y la diabetes.
- 35 40 Inhibidor de ROC Y-27632
- 45 La adhesión de las células tumorales a las capas de células huésped y la posterior migración transcelular son etapas fundamentales en la invasión y metástasis del cáncer. La pequeña Rho GTPasa controla la adhesión celular y la motilidad a través de la reorganización del citoesqueleto de actina y la regulación de la contractilidad de la actomiosina. Las células de hepatoma MM1 de rata cultivadas migran de una manera mediada por Rho dependiente de suero, a través de una monocapa de células mesoteliales *in vitro*. Entre varias proteínas aisladas como supuestas moléculas diana de Rho, se cree que las quinasas ROCK participan en la inducción de adherencias focales y fibras de estrés en células cultivadas, y median la sensibilización al calcio de la contracción del músculo liso al mejorar la fosforilación de la cadena ligera reguladora de miosina. La transfección de células MM1 con ADNC que codifica un mutante activo dominante de ROCK confería actividad invasiva independientemente del suero y Rho. Por el contrario, la expresión de un mutante ROCK dominante negativo, deficiente en quinasa, atenuó sustancialmente el fenotipo invasivo.
- 50 55 Un inhibidor de ROCK específico (Y-27632) bloqueó tanto la activación de actomiosina mediada por Rho como la actividad invasiva de estas células. Además, la administración continua de este inhibidor mediante bombas osmóticas redujo considerablemente la diseminación de las células MM1 implantadas en la cavidad peritoneal de ratas singénicas. Estos resultados indican que ROCK juega un papel esencial en la invasión de células tumorales y demuestran su potencial como diana terapéutica para la prevención de la invasión del cáncer y la metástasis.
- VEGF indujo la activación de RhoA y reclutó a RhoA en la membrana celular de las EC humanas. Este aumento en la

- actividad de RhoA es necesario para la reorganización inducida por VEGF del citoesqueleto de actina F, como se demuestra por la transfección adenoviral de RhoA dominante negativa. Rho quinasa mediaba este efecto de RhoA, como se demostró con el uso de Y-27632, un inhibidor específico de Rho quinasa. La inhibición de la Rho quinasa impidió la migración de EC potenciada por VEGF en respuesta a heridas mecánicas pero no tuvo ningún efecto sobre la migración de EC basal. Además, en un modelo in vitro de angiogénesis, la inhibición de RhoA o Rho quinasa atenuó el crecimiento interno de EC mediado por VEGF en una matriz de fibrina tridimensional. CONCLUSIONES: Los cambios citoesqueléticos inducidos por VEGF en las EC requieren RhoA y Rho quinasa, y la activación de la señalización de RhoA/Rho quinasa está involucrada en la migración y angiogénesis de las EC in vitro inducidas por VEGF.
- Y-27632 puede relajar el músculo liso y aumentar el flujo sanguíneo vascular. Y-27632 es una molécula pequeña que puede ingresar a las células y no es tóxica en ratas después de la administración oral de 30 mg/kg durante 10 días. Las dosis efectivas para el uso de este compuesto son aproximadamente 30 µM. Reduce la presión arterial en ratas hipertensas, pero no afecta la presión arterial en ratas normales. Esto ha conducido a la identificación de antagonistas de señalización de Rho en el tratamiento de la hipertensión (Somlyo, 1997 Nature 389: 908; Uehata et al., 1997 Nature 389: 990).
- El uso de un inhibidor específico de ROCK, Y-27632 (Uehata, et al., Nature, 389, 990 994, 1997, Davies, et al., Biochemical Journal., 351, 95-105, 2000, and Ishizaki, et al., Molecular Pharmacology., 57, 976-983, 2000), ha demostrado un papel para esta enzima en la regulación independiente de Ca²⁺ de la contracción en varios tejidos, incluido el vascular (Uehata, et al., Nature., 389, 990 -994, 1997), vía aérea (Ilikuka et al., European Journal of Pharmacology., 406, 273-279, 2000) y genital (Chitaley et al., Nature Medicine., 7 (1), 119-122, 2001) músculos lisos. Además, Jezior et al. British Journal of Pharmacology., 134, 78-87, 2001 han demostrado que Y-27632 atenúa las contracciones provocadas por betanecol en el músculo liso de la vejiga urinaria de conejo aislado.
- El inhibidor de la quinasa Rho Y-27632 se ha probado para las siguientes aplicaciones de enfermedades:
- Hipertensión (Uehata et al., 1997 IBID; Chitaley et al., 2001a IBID; Chrissobolis y 15 Sobey, 2001 C. Circ. Res 88: 774)
- Asma (Iizuka et al., 2000 Eur. J. Pharmacol 406: 273; Nakahara et al. Eur. J. Pharmacol 389: 103, 2000)
- Vasoconstricción pulmonar (Takamura et al., 2001 Hepatology 33: 577)
- Enfermedad vascular (Miyata et al., 2000 Thromb Vasc Biol 20: 2351; Robertson et al., 2000 Br. J. Pharmacol 131: 5)
- Disfunción eréctil del pene (Chitaley et al., 2001 b Nature Medicine 7: 119; Mills et al., 2001 J. Appl. Physiol. 91: 1269; Rees et al., Br. J. Pharmacol 133: 455 2001)
- Glaucoma (Honjo et al., 2001 Methods Enzymol 42: 137; Rao et al., 2001 Invest. Ophthalmol. Urs. Sci. 42: 1029)
- Transformación celular (Sahai et al., 1999 Curr. Biol. 9: 136-5)
- Metástasis de cáncer de próstata (Somlyo et al., 2000 BBRC 269: 652)
- Carcinoma hepatocelular y metástasis (Imamura et al., 2000; Takamura et al., 2001)
- Fibrosis hepática (Tada y col., 2001 J. Hepatol 34: 529; Wang y col., 2001 Am. J. Respir. Cell Mol Biol. 25: 628)
- Fibrosis renal (Ohlci et al., J. Heart Lung Transplant 20: 956 2001)
- Cardioprotección y supervivencia del aloinjerto (Ohlci et al., 2001 IBID)
- Vasoespasmo cerebral (Sato y col., 2000 Circ. Res 87: 195).
- ROCK Quinasa y enfermedad cardiovascular
- Existe una creciente evidencia de que los ROCK, los objetivos corriente abajo inmediatos de la pequeña proteína de unión a trifosfato de guanosina Rho, pueden contribuir a la enfermedad cardiovascular. Las ROCK juegan un papel central en diversas funciones celulares tales como la contracción del músculo liso, la formación de fibras de estrés y la migración y proliferación celular. La hiperactividad de las ROCK se observa en isquemia cerebral, vasoespasmo coronario, hipertensión, inflamación vascular, arteriosclerosis y aterosclerosis. Por lo tanto, las ROCK pueden ser un objetivo terapéutico importante y aún relativamente inexplorado en las enfermedades cardiovasculares. Estudios experimentales y clínicos recientes que utilizan inhibidores de ROCK como Y-27632 y fasudil han revelado un papel fundamental de las ROCK en el desarrollo embrionario, la inflamación y la oncogénesis. Esta revisión se centrará en el papel potencial de las ROCK en las funciones celulares y discutirá las perspectivas de los inhibidores de ROCK como terapia emergente para las enfermedades cardiovasculares.
- La contractilidad anormal del músculo liso puede ser una causa principal de estados patológicos tales como la hipertensión, y un relajante del músculo liso que modula este proceso sería útil terapéuticamente. La contracción del

músculo liso está regulada por la concentración citosólica de Ca²⁺ y por la sensibilidad al Ca²⁺ de los miofilamentos: la primera activa la quinasa de cadena ligera de miosina y la segunda se logra en parte mediante la inhibición de la miosina fosfatasa.

Las vías de señalización de Rho en las células del músculo liso vascular están muy activadas en la hipertensión, una afección asociada con una variedad de enfermedades vasculares, que incluyen lesiones por reestenosis y aterosclerosis.

La hipertensión es un trastorno cardiovascular caracterizado por un aumento de la resistencia vascular periférica y/o remodelación estructural vascular. Recientemente, la evidencia creciente de modelos animales hipertensos sugiere que la pequeña Rho GTPasa y su efecto corriente abajo, Rho-quinasa, juegan un papel importante en la patogénesis de la hipertensión. La activación de la vía Rho/Rho-quinasa es esencial para la contractilidad del músculo liso en la hipertensión. Se ha observado una mayor expresión de RhoA y una actividad de RhoA mejorada en las aortas de ratas hipertensas, tales como ratas espontáneamente hipertensas genéticamente e hipertensión inducida por éster metílico de N(omega)-nitro-L-arginina.

ROCK Quinasa y enfermedades neurológicas

Se ha observado una activación anormal de la vía Rho/ROCK en diversos trastornos del sistema nervioso central. La lesión del cerebro y la médula espinal de los vertebrados adultos activa las ROCK, lo que inhibe el crecimiento y el brote de neuritas. La inhibición de ROCK da como resultado una regeneración acelerada y una recuperación funcional mejorada después de una lesión de la médula espinal en mamíferos, y la inhibición de la vía Rho/ROCK también ha demostrado ser eficaz en modelos animales de apoplejía, enfermedades inflamatorias y desmielinizantes, enfermedad de Alzheimer y dolor neuropático. Por tanto, los inhibidores de ROCK tienen potencial para prevenir la neurodegeneración y estimular la neuroregeneración en diversos trastornos neurológicos. El desarrollo de una neurona requiere una serie de etapas que comienzan con la migración desde su lugar de nacimiento y el inicio del crecimiento del proceso, y finalmente conduce a la diferenciación y la formación de conexiones que le permiten comunicarse con los objetivos apropiados. En los últimos años, ha quedado claro que la familia Rho de GTPasas y moléculas relacionadas desempeñan un papel importante en diversos aspectos del desarrollo neuronal, incluido el crecimiento y diferenciación de neuritas, la búsqueda de caminos de axones y la formación y mantenimiento de la columna dendrítica.

Un denominador común tanto para la inhibición del crecimiento de neuritas como para la repulsión de neuritas son los reordenamientos de actina dentro del cono de crecimiento. La familia Rho de pequeñas GTPasas es fundamental para la regulación del citoesqueleto de actina en células neuronales y no neuronales. Los miembros de la familia Rho hacen un ciclo entre una forma unida a GDP inactiva y una forma unida a GTP activa. Varias líneas de evidencia sugieren que la manipulación del estado de actividad de Rho GTPasas puede modular el colapso del cono de crecimiento y la inhibición del crecimiento de neuritas.

Más recientemente, desde el punto de vista del comportamiento, la inactivación de la vía Rho puede inducir una rápida recuperación de la locomoción y una recuperación progresiva de la coordinación extremidad anterior-posterior. Estos hallazgos proporcionan evidencia de que la vía de señalización Rho es un objetivo potencial para intervenciones terapéuticas después de una lesión de la médula espinal.

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

El documento WO 99/65909 (Pfizer) divulga 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.

El documento WO 2004/074287 (Astra Zeneca) divulga 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.

El documento WO 02/18348 (F. Hoffmann, La Roche) divulga 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.

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

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

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

El documento WO 2004/043380 (Harvard College *et al.*) divulga agentes formadores de imágenes marcados con

tecnecio y renio que contienen ligandos quelantes de iones metálicos de piperidina disustituida.

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

5 El documento EP 1568699 (Eisai) divulga 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.

10 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) divulgan 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.

15 El documento US 6162804 (Merck) divulga una clase de compuestos de bencimidazol y aza-bencimidazol que tienen actividad inhibidora de la tirosina quinasa.

El documento WO 2005/117909 (Elixix Inc) divulga una clase de derivados de purina sustituidos que inhiben, regulan y/o modulan quinasas, particularmente p70S6 y/o Akt quinasas.

20 15 El documento WO 01/46196 (Sugen Inc.) divulga 7-aza-indolin-2-onas y su uso como inhibidores de proteína quinasa.

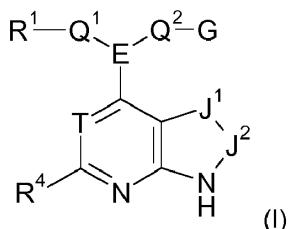
El documento EP 1444982 (Merckle GmbH) divulga el uso de derivados de purina como inhibidores selectivos de quinasas.

Sumario de la invención

20 La presente invención se basa en el descubrimiento de una novedosa aplicación médica para compuestos que tienen la fórmula (I) como se define en el presente documento.

En particular, los presentes inventores han descubierto ahora que los compuestos de fórmula (I) encuentran aplicación en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o afección en la que está indicada la modulación (por ejemplo, inhibición) de la quinasa ROCK o proteína quinasa P70S6K.

25 25 Por consiguiente, en un aspecto, la invención proporciona un compuesto para uso en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o afección que es metástasis tumoral; en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (I):



o sales, solvatos, tautómeros o N-óxidos de los mismos, en los que

T es N;

J¹-J² representa un grupo HC = CH;

30 30 E es un grupo piperidina en el que el átomo de nitrógeno del anillo de piperidina está unido al grupo bicíclico y en el que el grupo piperidina no está sustituido o está sustituido con hasta 4 grupos sustituyentes R¹⁰;

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

35 35 G es NR²R³;

R¹ es hidrógeno o un grupo arilo o heteroarilo, con la condición de que cuando R¹ es hidrógeno, entonces Q² es un enlace, en el que cuando R¹ es un grupo arilo o heteroarilo, R¹ no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁰;

R² y R³ se seleccionan independientemente de hidrógeno; hidrocarbilo C₁₋₄ y acilo C₁₋₄; y

40 40 R⁴ es hidrógeno;

R¹⁰ se selecciona de halógeno, hidroxi, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, amino, mono o di-hidrocírculoamino C₁₋₄,

carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros en el anillo; un grupo R⁸-R^b en el que R⁸ 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 se selecciona de hidrógeno, grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros del anillo, y un grupo hidrocarbilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, oxo, halógeno, ciano, nitro, carboxi, amino, mono - o

- 5 di-hidrocarbilamino C₁₋₄, grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros del anillo y en los que uno o más átomos de carbono del grupo hidrocarbilo C₁₋₈ pueden estar opcionalmente reemplazados por O, S, SO, SO₂, NR^c, X¹C(X²), C(X²)X¹ o X¹C(X²)X¹; con la condición de que cuando el grupo sustituyente R¹⁰ comprende o incluye un grupo carbocíclico o heterocíclico, el dicho grupo carbocíclico o heterocíclico puede estar sin sustituir o puede estar él mismo sustituido con uno o más grupos sustituyentes adicionales R¹⁰ donde (i) dichos grupos sustituyentes R¹⁰ adicionales incluyen carbocíclicos o grupos heterocíclicos, que en sí mismos no están sustituidos adicionalmente; o (ii) dichos grupos sustituyentes adicionales R¹⁰ no incluyen grupos carbocíclicos o heterocíclicos, pero por lo demás se seleccionan de los grupos listados anteriormente en la definición de R¹⁰; y
- 10

R^c se selecciona de hidrógeno e hidrocarbilo C₁₋₄; y

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

15 Preferencias generales y definiciones

La siguiente condición opcional puede aplicarse en cualquier combinación a cualquiera de las fórmulas (I), (II), (IIa), (III), (V), (VII) y cualquier subgroupo y realización como se define en este documento.

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

- 20 Como se usa en este documento, los términos "quinasas ROCK" y "ROCK(s)" son términos genéricos sinónimos que abarcan a todos los miembros de la familia de quinasas ROCK, por lo que incluyen tanto ROCK1 como ROCK2 como especies dentro del género. Las referencias, entre otras cosas, a los inhibidores de la quinasa ROCK, la modulación de la quinasa ROCK y la actividad de la quinasa ROCK deben interpretarse en consecuencia.

- 25 El término "proteína Rho" es un término de la técnica utilizado para definir una gran familia de proteínas de unión a GTP que están implicadas en la regulación de la organización de actina, incluidas RhoA y RhoC.

Como se usa en el presente documento, el término "vía de señalización Rho" define cualquier vía de señalización celular en la que están implicados uno o más miembros de las proteínas Rho. Particularmente relevantes para la invención son las vías de señalización Rho en las que una quinasa ROCK (por ejemplo, ROCK1 y/o ROCK2) es un efecto próximo (por ejemplo, un socio de unión) para una o más proteínas Rho, y tales vías de señalización Rho se prefieren en realizaciones de la invención definidas, entre otras cosas, por referencia a una ruta de señalización Rho.

- 30
- 35 Tal como se usa en el presente documento, el término "modulación", tal como se aplica a la quinasa ROCK o proteína quinasa p70S6K tal como se describe en el presente documento, pretende definir un cambio en el nivel de actividad biológica de las quinasas. Por tanto, la modulación abarca cambios fisiológicos que provocan un aumento o una disminución de la actividad quinasa. En el último caso, la modulación puede describirse como "inhibición". La modulación puede surgir directa o indirectamente, y puede estar mediada por cualquier mecanismo y a cualquier nivel fisiológico, incluido, por ejemplo, a nivel de expresión génica (que incluye, por ejemplo, transcripción, traducción y/o modificación postraduccional), a nivel de expresión de genes que codifican elementos reguladores que actúan directa o indirectamente sobre los niveles de actividad quinasa, o al nivel de actividad enzimática (por ejemplo, ROCK o p70S6K) (por ejemplo, mediante mecanismos alostéricos, inhibición competitiva, inactivación del sitio activo, perturbación de las vías inhibidoras de la retroalimentación, etc.). Por lo tanto, la modulación puede implicar una expresión elevada/suprimida o una sobreexpresión o subexpresión de la quinasa, incluida la amplificación de genes (es decir, múltiples copias de genes) y/o una expresión aumentada o disminuida por un efecto transcripcional, así como actividad hiper- (o hipó-) y (des)activación de la quinasa (incluida (des)activación) por mutaciones. Los términos "modulado" y "modular" deben interpretarse en consecuencia.
- 40

- 45 Tal como se usa en el presente documento, el término "mediado", tal como se usa junto con las quinasas (es decir, las ROCK y la proteína quinasa p70S6K) como se describe en el presente documento (y se aplica, por ejemplo, a diversos procesos fisiológicos, enfermedades, estados, afecciones, terapias, tratamientos o intervenciones) está destinado a operar de forma limitativa para que los diversos procesos, enfermedades, estados, condiciones, tratamientos e intervenciones a los que se aplica el término sean aquellos en los que la quinasa juega un papel biológico. En los casos en que el término se aplica a una enfermedad, estado o afección, el papel que desempeña la quinasa puede ser directo o indirecto y puede ser necesario y/o suficiente para la manifestación de los síntomas de la enfermedad, estado o afección (o su etiología o progresión). Por tanto, la actividad de la quinasa (y en particular los niveles aberrantes de la actividad de la quinasa, por ejemplo, la sobreexpresión de la quinasa) no tiene por qué ser necesariamente la causa próxima de la enfermedad, estado o afección: más bien, se contempla que las enfermedades mediadas por ROCK o proteína quinasa p70S6K, los estados o condiciones incluyen aquellos que tienen etiologías multifactoriales y progresiones complejas en las que la quinasa está solo parcialmente involucrada. En los casos en que el término se aplica al tratamiento, profilaxis o intervención (por ejemplo, en los "tratamientos mediados por ROCK", "profilaxis mediada por ROCK", "tratamientos mediados por proteína quinasa p70S6K" y "profilaxis mediada
- 50
- 55

por p70S6K" de la invención), el papel que juega la quinasa puede ser directo o indirecto y puede ser necesario y/o suficiente para el funcionamiento del tratamiento, la profilaxis o el resultado de la intervención. Muchos procesos, enfermedades, estados, afecciones, terapias, tratamientos o intervenciones fisiológicos mediados por ROCK implican la vía de señalización Rho (como se define en el presente documento) y, por lo tanto, pueden denominarse procesos fisiológicos, enfermedades, estados, condiciones, terapias, tratamientos o intervenciones.

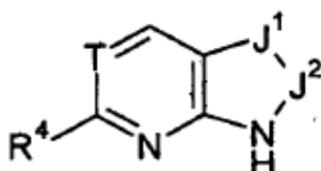
5 El término "indicado" es un término de la técnica utilizado en este documento en relación con una enfermedad, afección, sujeto o población de pacientes para transmitir la conveniencia o necesidad clínica de una intervención particular en relación con esa enfermedad, afección, sujeto o población de pacientes. Por tanto, las referencias en el 10 presente documento a una enfermedad, afección, sujeto o población de pacientes "en la que se indica la modulación (por ejemplo, inhibición) de la quinasa ROCK" están destinadas a definir aquellas enfermedades, etc. en las que la modulación de la quinasa ROCK es clínicamente deseable o necesaria. Este podría ser el caso, por ejemplo, cuando la modulación de la quinasa ROCK sería paliativa, preventiva o (al menos parcialmente) curativa.

15 El término "intervención" es un término de la técnica utilizado aquí para definir cualquier agencia que efectúe un cambio fisiológico en cualquier nivel. Por tanto, la intervención puede comprender la inducción o represión de cualquier proceso fisiológico, evento, ruta bioquímica o evento celular/bioquímico. Las intervenciones de la invención típicamente afectan (o contribuyen a) la terapia, el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o afección.

20 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.

25 Cualquier referencia a la Fórmula (I) en el presente documento se debe considerar también como una referencia a las fórmulas (II), (IIIa), (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:



25 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, 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.

30 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 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 40 presente documento.

45 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.

50 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.

5 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.

10 Los ejemplos de grupos heteroarilo de seis miembros incluyen, pero sin limitación, piridina, pirazina, piridazina, pirimidina y triazina.

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

- 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;
- 15 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;
- 20 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;
- 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;
- 25 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.

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, benzoxazol, benzoisoxazol, benzotiazol, benzoisotiazol, isobenzofurano, indol, isoindol, indolizina, indolina, isoindolina, purina (por ejemplo, adenina, guanina), indazol, benzodioxol y pirazolopiridina.

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.

35 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.

Ejemplos de grupos arilo carbocíclicos incluyen grupos fenilo, naftilo, indenilo y tetrahidronaftilo.

40 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.

45 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-.

Los grupos heterocíclicos pueden contener, por ejemplo, restos éter cílicos (por ejemplo, como en tetrahidrofurano y dioxano), restos tioéter cílicos (por ejemplo, como en tetrahidrotiofeno y ditiano), restos amina cílicos (por ejemplo, como en pirrolidina), restos amida cílicos (por ejemplo, como en pirrolidona), restos urea cílicos (por ejemplo, como en imidazolidin-2-ona), restos tiourea cílicos, tioamidas cílicas, tioésteres cílicos, restos de ésteres cílicos (por ejemplo, como en butirolactona), sulfonas cílicas (por ejemplo, como en sulfolano y sulfoleno), sulfóxidos cílicos, sulfonamidas cílicas y combinaciones de las mismas (por ejemplo, morfolina y tiomorfolina, y su S-óxido y S,S-dióxido).

Ejemplos de grupos heterocíclicos no aromáticos monocíclicos incluyen grupos heterocíclicos monocíclicos de 5, 6 y 7 miembros. 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 (2*H*-pirano o 4*H*-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

- 10 *N*-metilpiperazina, *N*-etylpirerazina y *N*-isopropilpiperazina. En general, los grupos heterocíclicos no aromáticos preferidos incluyen piperidina, pirrolidina, acetidina, morfolina, piperazina y *N*-alquilpiperazinas.
- 15 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.

- 20 Los grupos carbocíclicos no aromáticos preferidos son anillos monocíclicos, y lo más preferentemente anillos monocíclicos saturados.

Ejemplos típicos son anillos carbocíclicos saturados de tres, cuatro, cinco y seis miembros, por ejemplo, anillos ciclopentilo y ciclohexilo opcionalmente sustituidos.

- 25 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.

- 30 Otros ejemplos de grupos cílicos 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.

- 35 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-hidrocítilamino (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 hidrocítilo (C₁₋₈) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxi, oxo, halógeno, ciano, nitro, carboxi, amino, mono- o di-hidrocítilamino (C₁₋₄), grupos carbocíclicos y heterocíclicos de 3 a 12 miembros por anillo y donde uno o más átomos de carbono del grupo hidrocítilo (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 hidrocítilo (C₁₋₄); y

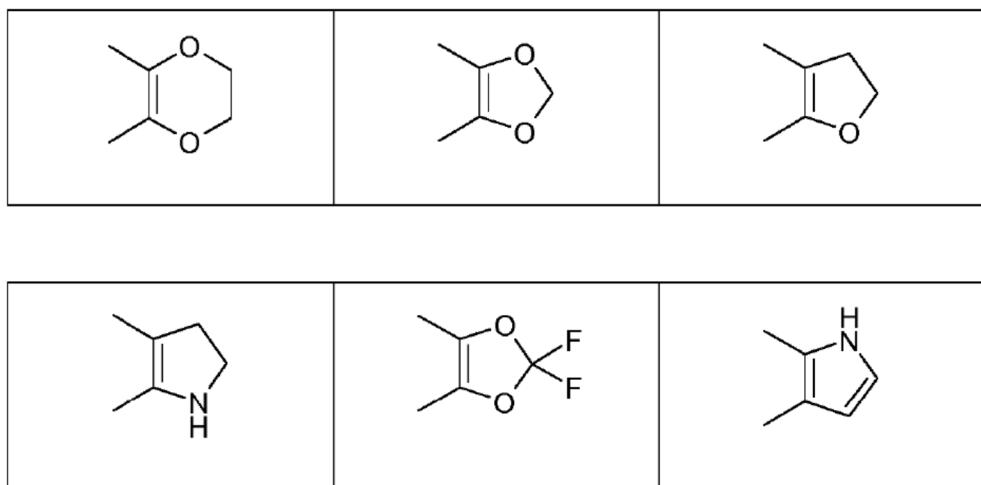
- 45 X¹ es O, S o NR^c y X² es =O, =S o =NR^c.

- 50 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), como se define en este documento, 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), como se define en este documento, 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.

- 55 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-hidrocílico (C₁₋₄), grupos carbocílicos y heterocílicos 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 carbocílicos y heterocílicos que tienen de 3 a 7 miembros
- 5 por anillo, y un grupo hidrocílico (C₁₋₈) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxi, oxo, halógeno, ciano, nitro, carboxi, amino, mono- o di-hidrocílico (C₁₋₄), grupos carbocílicos y heterocílicos que tienen de 3 a 7 miembros por anillo y donde uno o más átomos de carbono del grupo hidrocílico (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;
- 10 R^c está seleccionado entre hidrógeno e hidrocílico (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, ciclopípilamino, grupos carbocílicos y heterocílicos 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 carbocílicos y heterocílicos que tienen de 3 a 7 miembros por anillo y un grupo hidrocílico (C₁₋₈) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxi, oxo, halógeno, ciano, amino, mono- o di-alquil (C₁₋₄)-amino, grupos carbocílicos y heterocílicos que tienen de 3 a 7 miembros por anillo y donde uno o más átomos de carbono del grupo hidrocílico (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
- 15 20 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,
- 25 25 ciano,
- amino, mono- o di-alquil (C₁₋₄)-amino,
- ciclopípilamino,
- 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;
- 30 30 un grupo R^a-R^b;
- 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;
- 35 40 R^b está seleccionado además de entre un grupo hidrocílico (C₁₋₈) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxi, oxo, halógeno, ciano, amino, mono- o di-alquil (C₁₋₄)-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 hidrocílico (C₁₋₈) pueden estar opcionalmente reemplazados por O, S o NR^c; siempre que R^a no sea un enlace cuando R^b sea hidrógeno; y
- 45 R^c está seleccionado entre hidrógeno y alquilo (C₁₋₄).
- 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:



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

En la definición de los compuestos de fórmula (I) anterior y como se usa de aquí en adelante, el término “hidrocarbilo” 5 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.

En ciertos casos, como se definen en el presente documento, uno o más de los átomos de carbono que constituyen 10 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 carbocíclico, alquenilo, alquinilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo y aralquilo carbocíclico, 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 15 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.

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 20 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 “hidrocarbilo*xi*”), se refiere a un grupo hidrocarburo no aromático que no contiene ningún enlace múltiple tal como $C=C$ y $C=C=C$.

Los grupos hidrocarbilo particulares son grupos hidrocarbilo saturados tales como los grupos alquilo y cicloalquilo 25 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 30 ejemplos particulares son grupos alquilo (C_{1-6}) tales como grupos alquilo (C_{1-4}) (por ejemplo, grupos alquilo (C_{1-3}) o grupos alquilo (C_{1-2})).

Ejemplos de grupos cicloalquilo son aquellos derivados de ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, cíclohexano y 35 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 (C_{3-6}).

Ejemplos de grupos alquenilo incluyen, pero sin limitación, etenilo (vinilo), 1-propenilo, 2-propenilo (alilo), isopropenilo, 40 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 (C_{2-6}) tales como grupos alquenilo (C_{2-4}).

Ejemplos de grupos cicloalquenilo incluyen, pero sin limitación, cicloprenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclopentadienilo y ciclohexenilo. En el subgrupo de grupos cicloalquenilo, los grupos cicloalquenilo tendrán de 3 a 8 45 átomos de carbono, siendo algunos ejemplos particulares los grupos cicloalquenilo (C_{3-6}).

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 (C_{2-6}), tales como grupos alquinilo (C_{2-4}).

Ejemplos de grupos arilo carbocíclicos incluyen grupos fenilo, naftilo, indano e indeno, sustituidos y no sustituidos.

- 5 Ejemplos de grupos cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, aralquilo carbocíclico, aralquenilo y aralquinilo incluyen grupos fenetilo, bencilo, estirilo, feniletinilo, ciclohexilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopropilmetilo y ciclopentenilmetilo.

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, nitro, amino, mono o di-hidrocabilamino (C_{1-4}) 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.

- 10 15 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).
- 20 25

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.

- 30 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.
- 35

- 40 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), como se define en este documento, 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.
- 45

- 50 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 (C_{1-8}) opcionalmente sustituido como se ha definido anteriormente en el presente documento. Los ejemplos de grupos hidrocarbilo, carbocíclicos y heterocíclicos son los indicados anteriormente.

- 55 Cuando R^a es O y R^b es un grupo hidrocarbilo (C_{1-8}), R^a y R^b forman juntos un grupo hidrocabiloxi. Los grupos hidrocabiloxi preferidos incluyen grupos hidrocabiloxi saturados tales como alcoxi (por ejemplo, alcoxi (C_{1-6}), más habitualmente alcoxi (C_{1-4}) tal como etoxi y metoxi, en particular, metoxi), cicloalcoxi (por ejemplo, cicloalcoxi (C_{3-6}) tal como ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi y ciclohexiloxi) y cicloalquilalcoxi (por ejemplo, cicloalquil (C_{3-6})-alcoxi (C_{1-2}) tal como ciclopropilmetoxi).

Los grupos hidrocabiloxi 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 (C_{1-2}) (por ejemplo, como en metoxietoxi),

hidroxialquilo (C_{1-2}) (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 (C_{1-4})-piperazinas, cicloalquil (C_{3-7})-piperazinas, tetrahidropirano o tetrahidrofurano, y el grupo alcoxi es un grupo alcoxi (C_{1-4}), más normalmente un grupo alcoxi (C_{1-3}) tal como metoxi, etoxi o *n*-propoxi.

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 (C_{1-4}) y *n*-alcoxcarbonilo (C_{1-4}). Ejemplos particulares incluyen pirrolidinetoxi, piperidinetoxi y piperazinetoxi.

- 10 Cuando R^a es un enlace y R^b es un grupo hidrocarbilo (C_{1-8}), 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), aciloxi (C_{1-8}) (por ejemplo, acetoximetilo y benciloximetilo), amino y mono- y di-alquilamino (por ejemplo, aminoetilo, metilaminoetilo, dimetilaminometilo, dimetilaminoetilo y *terc*-butilaminometilo), alcoxi (por ejemplo, alcoxi (C_{1-2}) 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).

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 (C_{1-4})-piperazina, cicloalquil (C_{3-7})-piperazina, tetrahidropirano o tetrahidrofurano, y el grupo alquilo es alquilo (C_{1-4}), más normalmente un grupo alquilo (C_{1-3}) tal como metilo, etilo o *n*-propilo. Los ejemplos específicos de grupos alquilo sustituidos con un grupo cíclico incluyen pirrolidinometilo, pirrolidinopropilo, morfolinometilo, morfolinoetilo, morfolinopropilo, piperidinilmethyl, piperazinometilo y formas sustituidas en N de los mismos según lo definido en el presente documento.

Ejemplos particulares de grupos alquilo sustituidos con grupos arilo y grupos heteroarilo incluyen grupos bencilo, fenetilo y piridilmetilo.

- 30 Cuando R^a es SO_2NR^c , R^b puede ser, por ejemplo, hidrógeno o un grupo hidrocarbilo (C_{1-8}) opcionalmente sustituido o un grupo carbocíclico o heterocíclico. Los ejemplos de R^a - R^b donde R^a es SO_2NR^c incluyen grupos aminosulfonilo, alquil (C_{1-4})-aminosulfonilo y dialquil (C_{1-4})-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.

35 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. Ejemplos particulares incluyen metilsulfonilo, fenilsulfonilo y toluensulfonilo.

40 Cuando R^a es NR^c , R^b puede ser, por ejemplo, hidrógeno o un grupo hidrocarbilo (C_{1-8}) opcionalmente sustituido o un grupo carbocíclico o heterocíclico. Los ejemplos de R^a - R^b donde R^a 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, ciclopripilamino, ciclopentilamino y ciclohexilamino).

Realizaciones específicas de y preferencias para E, T, G, Q¹, Q², J¹, J² y R¹ y R⁴

T

En la fórmula (I) como se define aquí, T es nitrógeno.

R⁴

- 45 R⁴ es hidrógeno.

Q¹ y Q²

Q¹ y Q² representan un enlace; o uno de Q¹ y Q² representa un enlace y el otro representa un grupo enlazador hidrocarburo saturado que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, en el que uno de los átomos de carbono en el grupo enlazador puede opcionalmente ser reemplazado por un átomo de oxígeno o nitrógeno.

- 50 Q¹ es un enlace o un grupo enlazador de hidrocarburo saturado que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, en el que uno de los átomos de carbono en el grupo enlazador puede opcionalmente ser reemplazado por un átomo de oxígeno o nitrógeno.

Q² es un enlace o un grupo enlazador de hidrocarburo saturado que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, en el que

uno de los átomos de carbono en el grupo enlazador puede ser opcionalmente reemplazado por un átomo de oxígeno o nitrógeno.

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

- 5 enlace, y el otro representa un grupo enlazador de hidrocarburo saturado que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, en el que uno de los átomos de carbono en el grupo enlazador puede ser opcionalmente reemplazado por un oxígeno o átomo de nitrógeno.

Cuando Q¹ o Q² es un grupo hidrocarburo saturado, el grupo hidrocarburo es típicamente un grupo alquíleno tal como (CH₂)_n donde n es 1, 2 o 3, siendo un ejemplo particular CH₂. Uno de los átomos de carbono en el grupo alquíleno Q¹ se puede reemplazar opcionalmente por, por ejemplo, un átomo de oxígeno, y un ejemplo de tal grupo es CH₂-O-CH₂.

En otro grupo de compuestos para su uso de acuerdo con la invención, el grupo enlazador Q² puede tener una configuración ramificada en el átomo de carbono unido al grupo NR²R³, cuando está presente, es decir, el átomo de carbono unido al grupo NR²R³ puede estar unido a un par de grupos gem-dimetilo.

15 Q¹ y Q² pueden estar unidos al mismo átomo del grupo E, o a diferentes átomos. 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 NR²R³.

R² y R³ se seleccionan independientemente de hidrógeno, hidrocarbilo C₁₋₄ y acilo C₁₋₄.

20 En cada uno de los grupos y subgrupos de compuestos anteriores, el grupo hidrocarbilo que forma parte de NR²R³ es típicamente un grupo alquilo, más usualmente un grupo alquilo C₁, C₂ o C₃, por ejemplo un grupo metilo.

En un subgrupo particular de compuestos, R² y R³ se seleccionan independientemente de hidrógeno y metilo y, por tanto, NR²R³ puede ser un grupo amino, metilamino o dimetilamino.

En una realización, NR²R³ es un grupo amino. En otra realización particular, NR²R³ es un grupo metilamino.

R¹

25 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.

En un subgrupo de compuestos, R¹ es hidrógeno.

En otro subgrupo de compuestos, R¹ es un grupo arilo o heteroarilo.

30 Cuando R¹ es arilo o heteroarilo, puede ser monocíclico o bicíclico y, en una realización particular, es monocíclico. 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.

Ejemplos de dichos grupos incluyen fenilo, naftilo, tienilo, furano, pirimidina y piridina, prefiriéndose actualmente fenilo.

35 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.

En una realización, el grupo arilo o heteroarilo R¹ no está sustituido.

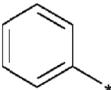
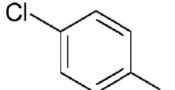
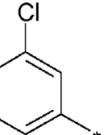
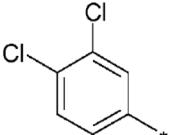
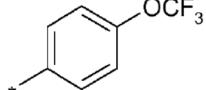
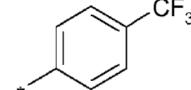
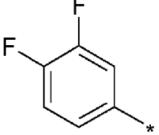
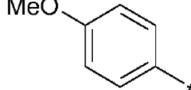
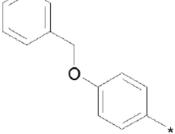
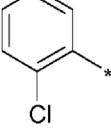
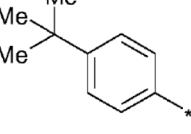
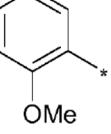
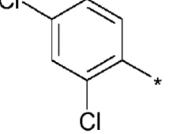
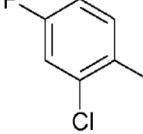
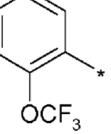
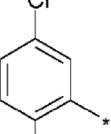
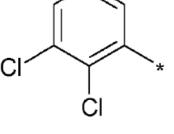
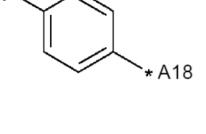
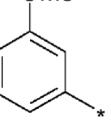
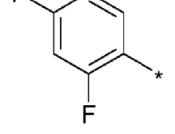
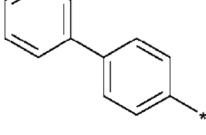
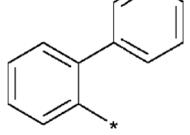
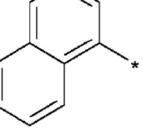
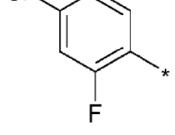
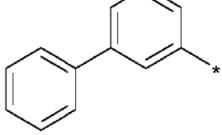
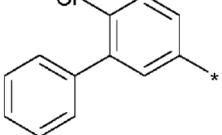
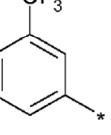
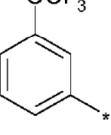
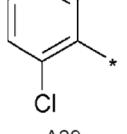
En otra realización, el grupo arilo o heteroarilo R¹ está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre los enumerados en uno cualquiera de los grupos R¹⁰, R^{10a}, R^{10b} y R^{10c} anteriores

40 Un grupo particular de sustituyentes para el grupo arilo o heteroarilo R¹ consiste en hidroxi, aciloxi (C₁₋₄), flúor, cloro, bromo, trifluorometilo, ciano; 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 o seis miembros que contienen uno o dos heteroátomos seleccionados entre N, O y S, estando los grupos heteroarilo

45 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, hidrocarbiloxy (C₁₋₂) e hidrocarbilo (C₁₋₂), opcionalmente sustituidos en cada caso con metoxi o hidroxi.

Otro grupo particular de sustituyentes para el grupo arilo (por ejemplo, fenilo) o heteroarilo R¹ consiste en hidroxi,

- aciloxi (C_{1-4}), flúor, cloro, bromo, trifluorometilo, ciano, hidrocarbiloxi (C_{1-4}) e hidrocarbilo (C_{1-4}), opcionalmente sustituidos, en cada caso, con alcoxi (C_{1-2}) o hidroxi; acilamino, 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 (C_{1-4}); fenilo, piridilo y fenoxi, estando los grupos fenilo, piridilo y fenoxi opcionalmente sustituidos, en cada caso, con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre aciloxi (C_{1-2}), flúor, cloro, bromo, trifluorometilo, ciano, hidrocarbiloxi (C_{1-2}) e hidrocarbilo (C_{1-2}), opcionalmente sustituidos, en cada caso, con metoxi o hidroxi.
- 5 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.
- 10 En una realización, R^1 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 (C_{1-4}), flúor, cloro, bromo, trifluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, benciloxi, ciano, hidrocarbiloxi (C_{1-4}) e hidrocarbilo (C_{1-4}), opcionalmente sustituidos, en cada caso, con alcoxi (C_{1-2}) o hidroxi.
- 15 En otra realización, el grupo R^1 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 (C_{1-4}), flúor, cloro, bromo, trifluorometilo, ciano, hidrocarbiloxi (C_{1-4}) e hidrocarbilo (C_{1-4}), opcionalmente sustituidos, en cada caso, con alcoxi (C_{1-2}) o hidroxi.
- 20 En otra realización, el grupo R^1 puede tener uno o dos sustituyentes seleccionados entre flúor, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, benciloxi, metilo y metoxi.
- En una realización adicional, el grupo R^1 puede tener uno o dos sustituyentes seleccionados entre flúor, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, benciloxi, *terc*-butilo, metilo y metoxi.
- Por ejemplo, R^1 puede tener uno o dos sustituyentes seleccionados entre flúor, cloro, trifluorometilo, metilo y metoxi.
- 25 Cuando R^1 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.
- En un subgrupo de compuestos, el grupo R^1 es un grupo fenilo que tiene un sustituyente en posición *para* seleccionado entre flúor, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, benciloxi, metilo y metoxi.
- 30 En otro subgrupo de compuestos, el grupo R^1 es un grupo fenilo que tiene un sustituyente *terc*-butilo en la posición *para*.
- En otro subgrupo de compuestos, el grupo R^1 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 R^1 es un grupo fenilo que tiene un sustituyente en posición *para* seleccionado entre flúor, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, metilo y metoxi.
- 35 Cuando R^1 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.
- En la siguiente Tabla 1, se muestran ejemplos particulares de grupos R^1 , indicándose el punto de unión con Q^1 (o E cuando Q^1 es un enlace) mediante un asterisco.

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.

Los 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.

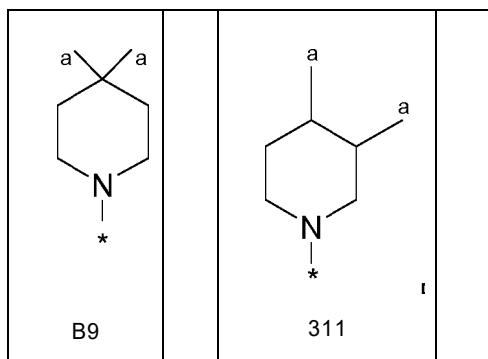
Preferentemente, el grupo Q² y el grupo bicíclico están unidos al grupo E en una orientación relativa *meta* o *para*; es decir, Q² y el grupo bicíclico no están unidos a miembros de anillo adyacentes del grupo E. Los ejemplos de dicho grupo E incluye 1,4-piperidinilo.

Los grupos E pueden no estar sustituidos o pueden tener hasta 4 sustituyentes R¹⁰ como se define aquí anteriormente.

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 (*).

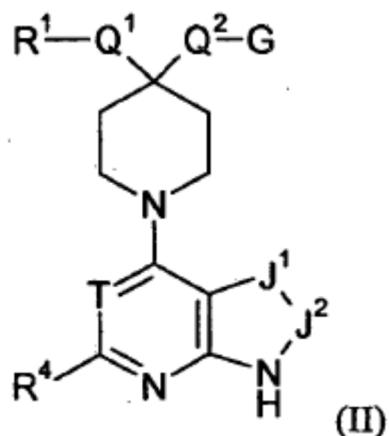
Tabla 2:



Un grupo E preferente es el grupo B9.

20 Subgrupos particulares y preferidos de fórmula (I)

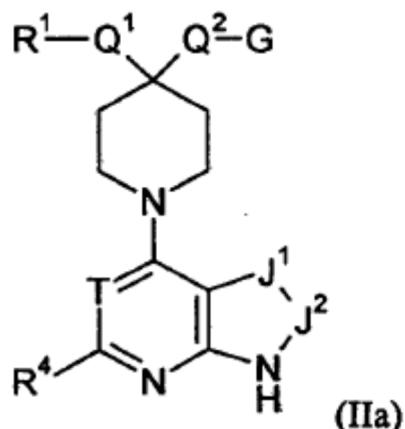
Un subgrupo de compuestos de fórmula (I) tiene la fórmula general (II):



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 alquíleno (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.

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



5 o una sal, un solvato, un tautómero o un N-óxido de la misma;

siendo R¹ un grupo arilo o heteroarilo;

G-es NR²R³;

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.

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}.

20 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, hidrocarbilo (C₁₋₄) e hidrocarbilo (C₁₋₄), estando los grupos 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, piperezincarbonilo, 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, hidrocarbilo (C₁₋₂) e hidrocarbilo (C₁₋₂), estando los grupos hidrocarbilo (C₁₋₂) e hidrocarbilo (C₁₋₂) opcionalmente sustituidos, en cada caso, con metoxi o hidroxi.

30 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, piperezincarbonilo, 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, hidrocarbilo (C₁₋₂) e hidrocarbilo (C₁₋₂) opcionalmente sustituidos, en cada caso, por metoxi o hidroxi.

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 (C_{1-4}), flúor, cloro, bromo, trifluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, benciloxi, ciano, hidrocabiloxi (C_{1-4}) e hidrocarbilo (C_{1-4}), opcionalmente sustituidos, en cada caso, con alcoxi (C_{1-2}) o hidroxi.

Más preferentemente, el grupo R¹ 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.

- 10 En un subgrupo de los compuestos de cada una de las fórmulas (II) y (IIa), el grupo R¹ 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.

15 En un subgrupo particular de compuestos de cada una de las fórmulas (II) y (IIa), el grupo R¹ es un grupo fenilo monosustituido que tiene un sustituyente *terc*-butilo en posición *para*.

En otro subgrupo particular de compuestos de cada una de las fórmulas (II) y (IIa), el grupo R¹ es un grupo fenilo monosustituido que tiene un sustituyente cloro en posición *para*.

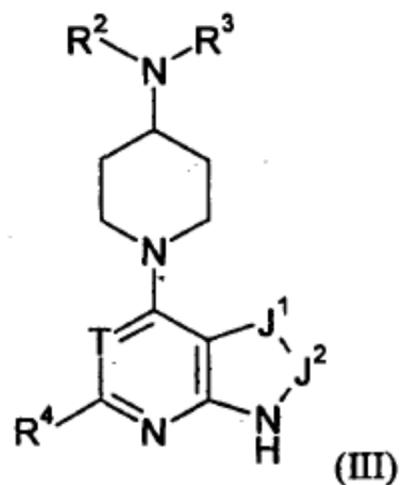
- En un subgrupo de compuestos adicional de cada una de las fórmulas (II) y (IIa), R¹ es un grupo diclorofenilo, siendo algunos ejemplos particulares de los mismos 2,4-diclorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo y 2,3-diclorofenilo.

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

- Q¹ es un enlace o un grupo alquíleno (C₁₋₂) y Q² es un enlace o un grupo metileno donde al menos uno de Q¹ y Q² representan un enlace; y/o

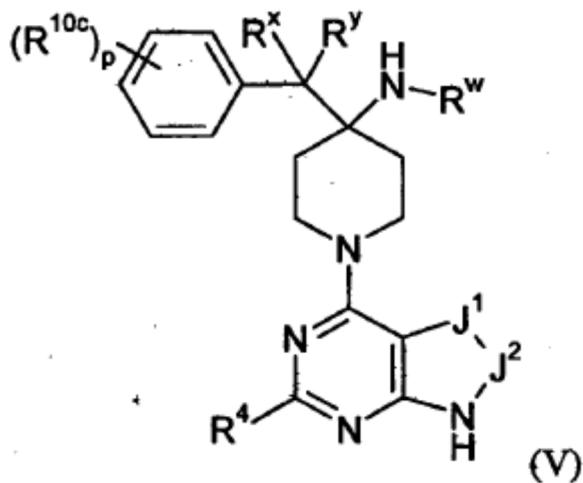
- G es NH_2 o NHMe .

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



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):



donde J^1 , J^2 , R^4 , 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 hidrogeno. Adicionalmente p es 0, 1, 2 o 3.

- 5 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 R^{10} y sus realizaciones, subgrupos y ejemplos.

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

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.

- 10 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.

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

En una realización, p es 1.

En otra realización, p es 2.

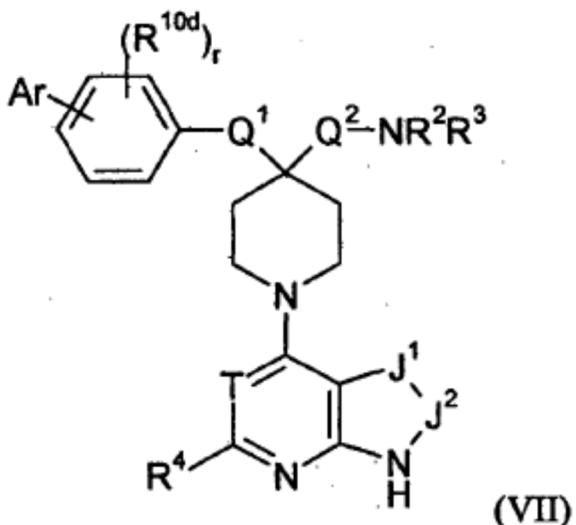
- 15 Cuando p es 1, el anillo de fenilo puede estar 2-sustituido, 3-sustituido o 4-sustituido.

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.

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.

- 20 Otro subgrupo de compuestos para el uso de acuerdo con 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 son como 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 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 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 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 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 acuerdo con la invención son como se ilustran en los ejemplos que figuran más adelante, e incluyen:

- 1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-piperidin-4-ilamina;
- 25 C-[4-(4-cloro-fenil)-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;
- 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;
- 30 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;
- 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-cloro-fenil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-piperidin-4-ilmetil]-metil-amina;
- 5 [4-(4-clorofenil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-piperidin-4-ilmetil]-isopropilamina;
- [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;
- 10 4-(3,4-diclorobencil)-1-(9*H*-purin-6-il)piperidin-4-il amina;
- 1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-(4-trifluorometoxibencil)piperidin-4-ilamina;
- 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-*tert*-Butilbencil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilamina;
- 15 4-(3-metoxibencil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilamina;
- 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;
- 4-(2,6-diclorobencil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilamina;
- 20 [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;
- 4-clorobencilmida del ácido 4-amino-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-piperidine-4-carboxílico;
- 25 3-clorobencilmida del ácido 4-amino-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-piperidine-4-carboxílico;
- 4-trifluorometilbencilmida del ácido 4-amino-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-piperidine-4-carboxílico;
- 4-fluorobencilmida del ácido 4-amino-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-piperidine-4-carboxílico;
- 2-clorobencilmida del ácido 4-amino-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-piperidine-4-carboxílico;
- 4-trifluorometoxibencilmida del ácido 4-amino-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-piperidine-4-carboxílico;
- 30 (4-cloro-bencil)-metil-amida del ácido 4-amino-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-piperidine-4-carboxílico;
- 4-*tert*-butilbencilmida del ácido 4-amino-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-piperidine-4-carboxílico;
- 2,4-diclorobencilmida del ácido 4-amino-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-piperidine-4-carboxílico;
- 3,4-diclorobencilmida del ácido 4-amino-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-piperidine-4-carboxílico; y
- 4-(4-cloro-bencilogimetil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-piperidin-4-ilamina;
- 35 [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-fenil-pirrolidin-1-il)-metanona;
- N-[4-amino-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-piperidin-4-ilmetil]-4-cloro-benzamida;

- 4-bifenil-4-ilmetil-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperidin-4-ilamina;
- 4-bifenil-2-ilmetil-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperidin-4-ilamina;
- 4-(2-metoxi-bencil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperidin-4-ilamina;
- 4-naftalen-1-ilmetil-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperidin-4-ilamina;
- 5 4-cloro-2-fluorobencilamida del ácido 4-amino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperidine-4-carboxílico; (bifenil-3-ilmetil)-amida del ácido 4-amino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperidine-4-carboxílico;
- 4-bifenil-3-ilmetil-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperidin-4-ilamina; y
- 4-(6-cloro-bifenil-3-ilmetil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperidin-4-ilamina; y
- sales, solvatos, tautómeros y *N*-óxidos de los mismos.
- 10 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.
- 15 15 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), (IIIa), (III), (V), y los subgrupos y realizaciones de las mismas a no ser que el contexto indique lo contrario.
- 20 20 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.
- 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, cáprico, 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, mágico, (-)-L-mágico, 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, tiocianíco, toluensulfónico (por ejemplo, *p*-toluenosulfónico), undecilénico y valérico, y también aminoácidos acilados y resinas de intercambio catiónico.
- 25 35 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, meglamina y trometamina, así como aminoácidos tales como lisina y arginina. Un ejemplo de ión amonio cuaternario común es N(CH₃)⁴⁺.
- 40 45 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) como se define en el presente documento.
- Por lo general, las formas salinas de los compuestos para el uso de acuerdo con 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, también encuentran aplicación en relación con

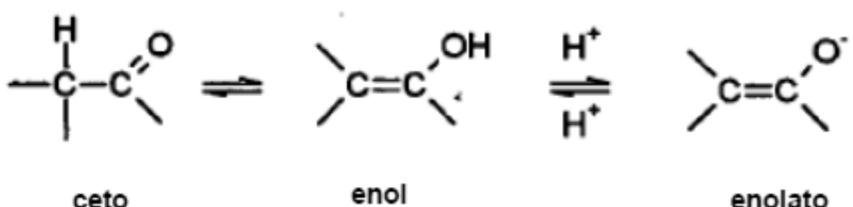
la invención.

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.

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

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 diclorometano.

- 10 15 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) como se define en el presente documento.
- 20 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.



- 25 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.

- 30 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.

- 35 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.
- 40 45 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).

- Los compuestos para el uso de acuerdo con 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 ¹²C, ¹³C y ¹⁴C, y ¹⁶O y ¹⁸O, respectivamente.

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.

- Ésteres tales como ésteres de ácido carboxílico y ésteres aciloxi de los compuestos de fórmula (I) que portan un grupo ácido carboxílico o hidroxi son divulgados como referencia. En la invención, la fórmula (I) incluye dentro de su alcance 5 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 $-C(=O)OR$, donde R es un sustituyente éster, por ejemplo, un grupo alquilo (C₁₋₇), un grupo heterociclico (C₃₋₂₀) o un grupo arilo (C₅₋₂₀), preferentemente un grupo alquilo (C₁₋₇). Ejemplos particulares de grupos éster incluyen, pero sin limitación, -C(=O)OCH₃, -C(=O)OCH₂CH₃, -C(=O)OC(CH₃)₃ y -C(=O)OPh. Los ejemplos de grupos aciloxi (éster inverso) están representados por -OC(=O)R, donde R es un sustituyente aciloxi, por ejemplo, un grupo alquilo (C₁₋₇), un grupo heterociclico (C₃₋₂₀) o un grupo arilo (C₅₋₂₀), preferentemente un grupo alquilo (C₁₋₇). Ejemplos particulares de grupos aciloxi incluyen, pero sin limitación, -OC(=O)CH₃ (acetoxi), -OC(=O)CH₂CH₃, -OC(=O)C(CH₃)₃, -OC(=O)Ph y -OC(=O)CH₂Ph.
- 10 La fórmula (I) también engloba cualquier forma polimórfica de los compuestos, o solvatos (por ejemplo, hidratos), 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), como se define en este documento, que, sin embargo, no es parte de la invención.

Por ejemplo, algunos profármacos son ésteres del compuesto activo (por ejemplo, un éster metabólicamente lóbil y 20 fisiológicamente aceptable). Durante el metabolismo, el grupo éster (-C(=O)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 (-C(=O)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.

Ejemplos de dichos ésteres metabólicamente lábiles incluyen aquellos de fórmula -C(=O)OR, donde R es:

- 25 alquilo (C₁₋₇)
 (por ejemplo, -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -sBu, -iBu, -tBu);
 aminoalquilo (C₁₋₇)
 (por ejemplo, aminoetilo; 2-(*N,N*-dietilamino)etilo; 2-(4-morfolin)etilo); y aciloxi-alquilo (C₁₋₇),
 (por ejemplo, aciloximetilo,
 30 aciloxietilo,
 pivaloiloximetilo,
 acetoximetilo,
 1-acetoxietilo,
 1-(1-metoxi-1-metil)etil-carboniloxietilo,
 35 1-(benzoxoli)etilo; isopropoxi-carboniloxi-metilo,
 1-isopropoxi-carboniloxietilo; ciclohexil-carboniloximetilo,
 1-ciclohexil-carboniloxietilo,
 ciclohexiloxi-carboniloximetilo,
 1-ciclohexiloxi-carboniloxietilo,
 40 (4-tetrahidropiraniloxi)carboniloximetilo,
 1-(4-tetrahidropiraniloxi)carboniloxietilo,
 (4-tetrahidropiranil)carboniloximetilo; y
 1-(4-tetrahidropiranil)carboniloxietilo).

Además, algunos profármacos se activan enzimáticamente produciendo el compuesto activo o un compuesto que, 45 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),

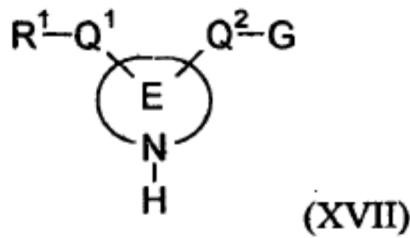
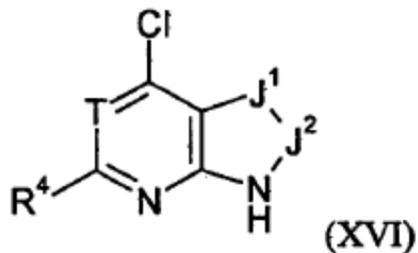
la terapia con profármaco enzimático dirigido a polímero (PDEPT), la terapia con profármaco enzimático dirigido a ligando (LIDEPPT), etc.). Por ejemplo, el profármaco puede ser un derivado de azúcar u otro conjugado de glucósido, o puede ser un derivado de éster de aminoácido.

Métodos de preparación de los compuestos de fórmula (I)

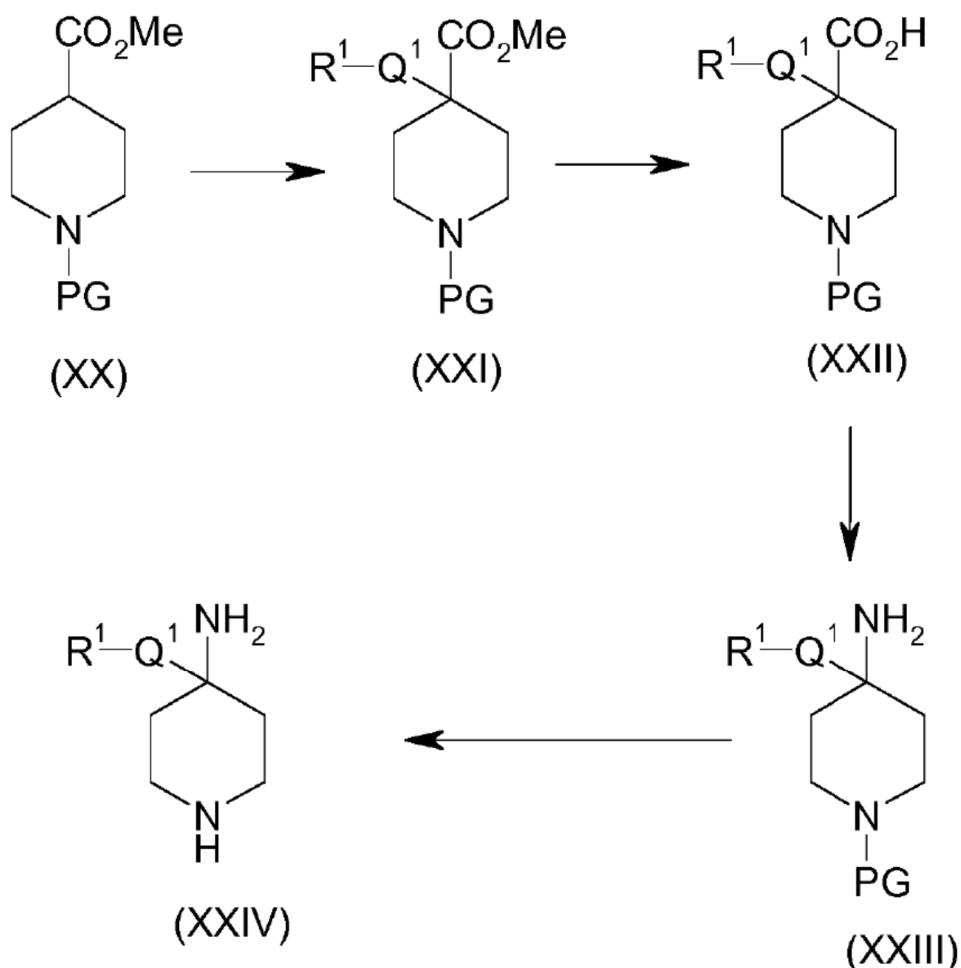
- 5 En el presente apartado, las referencias a los compuestos de fórmula (I) incluyen las fórmulas (II), (III), (V), (VII) y cada uno de los subgrupos y realizaciones de las mismas según lo definido en el presente documento, a no ser que el contexto requiera lo contrario.

La invención puede proporcionar un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como se define en el presente documento.

- 10 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 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.



- 15 Por lo general, la reacción se lleva a cabo en un disolvente polar tal como un alcohol (por ejemplo, etanol, propanol o *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 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.
- 20 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.
- 25



Esquema 1

En el Esquema 1, en primer lugar, se protege una 1,4-metoxicarbonilpiperidina de forma convencional, por ejemplo, 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 carboximetiléster 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 R¹Q¹-Hal, donde Hal es un halógeno, preferentemente bromo, y Q¹ es un grupo hidrocarburo saturado. Despues, se hidroliza el éster (XXI), 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 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. Despues se desprotege 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) como se define en el presente documento.

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 (XXI), en la que Q² es CH₂ y G es OH. El alcohol se puede oxidar en el aldehído usando 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 HNR²R³, dando un compuesto de fórmula (XVII) en la que Q² es CH₂ y G es HNR²R³.

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.*

- 5 *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.

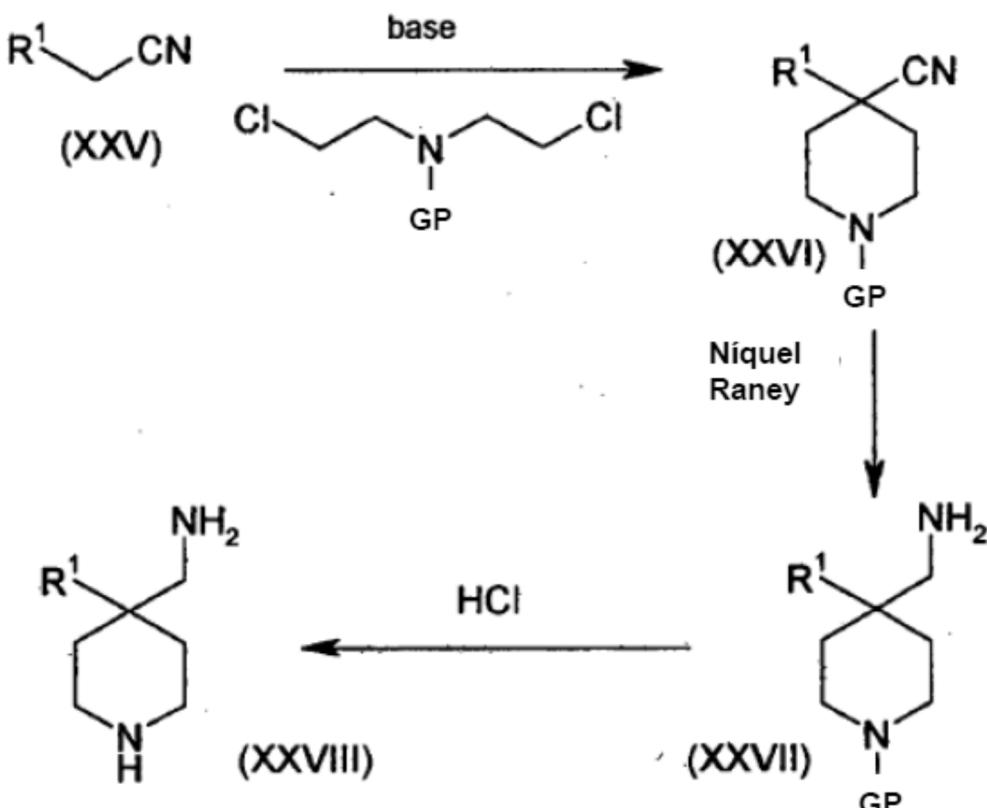
Por lo general, la reacción de acoplamiento se lleva a cabo en un disolvente no acuoso, no prótico, tal como acetonitrilo, dioxano, sulfóxido de dimetilo, diclorometano, dimetilformamida o *N*-metilpirrolidina, o en un disolvente acuoso, opcionalmente junto con uno o más codisolvientes miscibles. La 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.

- 20 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.

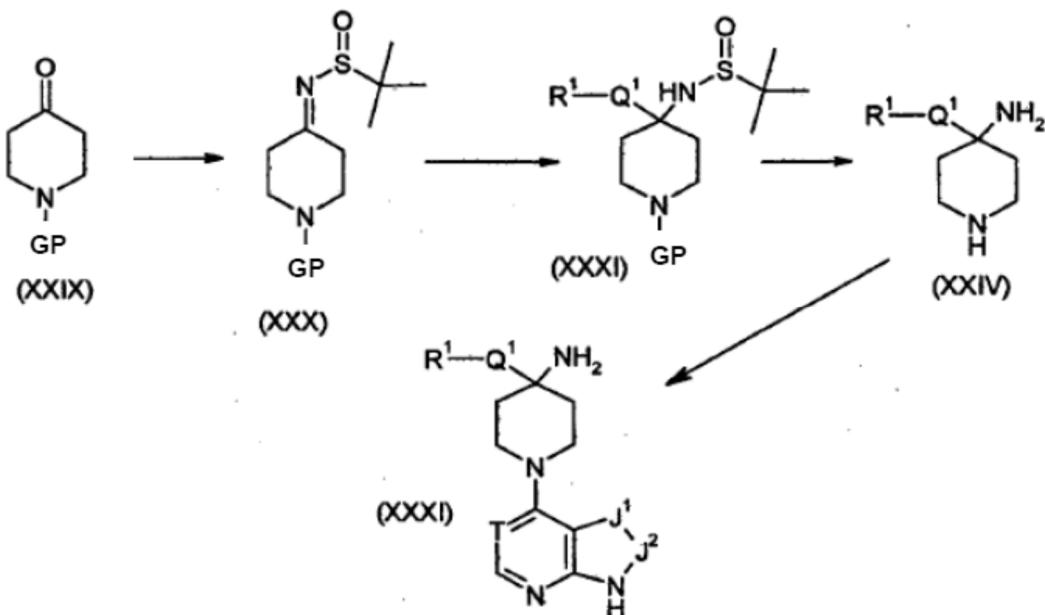
- 25 La amida resultante (no mostrada) se puede reducir usando un agente reductor de hidruro tal como hidruro de litio y aluminio en presencia de cloruro de aluminio, dando la amina correspondiente.

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-protectora (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.
- 5 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.



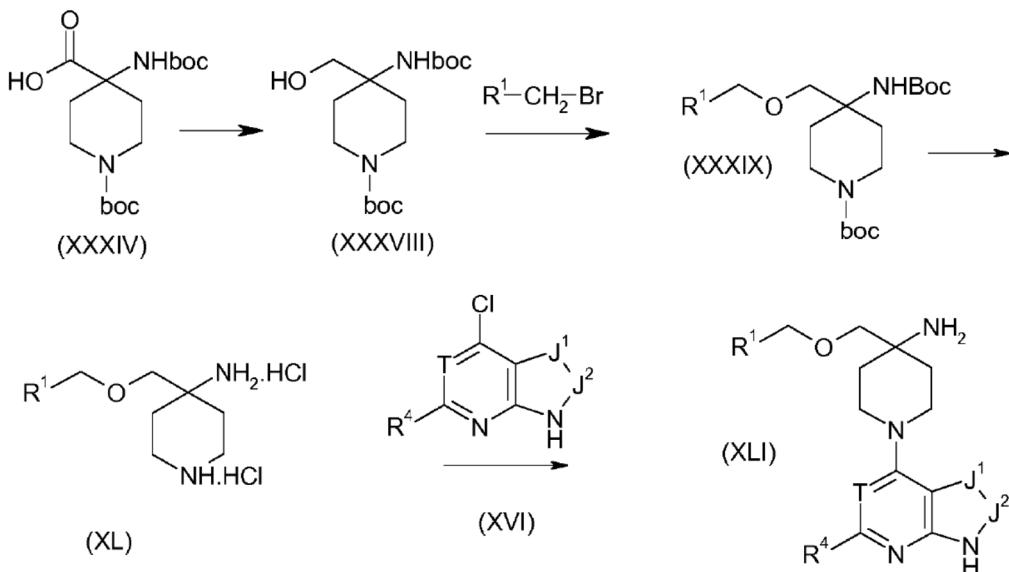
10

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 *tert*-butilsulfinimida en presencia de tetraetóxido de titanio, en un disolvente polar seco tal como THF, dando la sulfinimina (XXX). Por lo general, la reacción se lleva a cabo bajo calentamiento, por ejemplo, a la temperatura de refluxo del disolvente. A continuación, se hace reaccionar la sulfinimina (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 sulfinamida (XXXI). El grupo *tert*-butilsulfinilo 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.
- 15 20

- 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 *tert*-butilsulfinilo (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.
- 25

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 4.



Esquema 4

- En el Esquema 4, 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, 5 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 arilmetilo o de heteroarilmetilo $\text{R}^1\text{-CH}_2\text{Br}$ 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 10 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).

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.

- Los compuestos en los que NR^2R^3 es un grupo NH_2 se pueden convertir en la alquilamina correspondiente mediante 15 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.

- Por ejemplo, en "Advanced Organic Chemistry", de Jerry March, IV edición, 119, Wiley Interscience, Nueva York, 20 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

- En muchas de las reacciones anteriormente descritas, puede ser necesario proteger uno o más grupos para evitar que 25 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.

- 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 (difenilmétileter) o un tritiléter (trifenilmétileter); un trimetilsililéter o un 30 *t*-butildimetilsililéter; o un acetiléster (-OC(=O)CH₃, -OAc). Un grupo aldehído o cetona se puede proteger, por ejemplo, como un acetal ($\text{R}-\text{CH}(\text{OR})_2$) o un cetal ($\text{R}_2\text{C}(\text{OR})_2$), respectivamente, en el que el grupo carbonilo ($>\text{C}=\text{O}$) se convierte en un diéter ($>\text{C}(\text{OR})_2$), 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-nitroveratriloxyamida (-NH-Nvoc), como una 2-trimetilsililetiloxiamida (-NH-Teoc), como una 2,2,2-tricloroetiloxiamida (-NH-Troc), como una alloxiamida (-NH-Alloc), o como una 2-(fenilsulfonil)etiloxiamida (-NH-Psec). 35

Otros grupos protectores para aminas, tales como aminas cíclicas y grupos N-H heterocíclicos incluyen grupos toluenulfonilo (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*-butilester); un haloalquil (C₁₋₇)-éster (por ejemplo, un trihaloalquil (C₁₋₇)-éster); un tri-alquil (C₁₋₇)-

- 5 sililalquil (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 tioéster (-SR), por ejemplo, como: un benciltiioéster; un acetamidometiléster (-S-CH₂NHC(=O)CH₃).

Aislamiento y purificación de los compuestos para el uso de acuerdo con la invención

- 10 Los compuestos para el uso de acuerdo con 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

15 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 highthroughput preparative liquid chromatography/mass spectrometer platform for the preparative purification and analytical analysis of compound libraries"; *J Comb Chem.*; 2003; 5(3); 322-9.

Formulaciones farmacéuticas

- 25 Si bien es posible que el compuesto para uso de acuerdo con la invención se administre solo, es preferible presentarlo como una composición farmacéutica (por ejemplo, una formulación) que comprende al menos un compuesto activo para el uso de acuerdo con 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.

30 Por lo tanto, la presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas para el uso en el tratamiento de la profilaxis de la metástasis tumoral, 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.

- 35 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.

40 Las composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de fórmula (I) se pueden formular de acuerdo con técnicas conocidas, véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA, EE. UU.

- 45 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. La administración puede ser mediante inyección en bolo, infusión a corto plazo o infusión a largo plazo y puede ser mediante administración pasiva o mediante la utilización de una bomba de infusión adecuada.

50 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral incluyen soluciones inyectables estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos, codisolvientes, mezclas de disolventes orgánicos, agentes complejantes de ciclodextrina, agentes emulsionantes (para formar y estabilizar formulaciones de emulsión), liposomas componentes para formar liposomas, polímeros gelificables para formar geles poliméricos, protectores de liofilización y combinaciones de agentes para, entre otras cosas, estabilizar el ingrediente activo en una forma soluble y hacer que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor pretendido. Las formulaciones farmacéuticas para administración parenteral también pueden tomar la forma de suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes (R. G. Strickly, Solubilizing Excipients in oral and injectable formulations, *Pharmaceutical Research*, Vol 21(2) 2004, p 201-230).

Los liposomas son vesículas esféricas cerradas compuestas por membranas de bicapa lipídica externa y un núcleo acuoso interno y con un diámetro total de <100 µm. Dependiendo del nivel de hidrofobicidad, los liposomas pueden solubilizar fármacos moderadamente hidrófobos si el fármaco se encapsula o se intercala dentro del liposoma. Los fármacos hidrófobos también pueden solubilizarse mediante liposomas si la molécula de fármaco se convierte en parte integral de la membrana de la bicapa lipídica y, en este caso, el fármaco hidrófobo se disuelve en la porción lipídica de la bicapa lipídica.

- 5 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.

- 10 La formulación farmacéutica se puede preparar liofilizando un compuesto de fórmula (I) como se define en el presente documento, o subgrupos del mismo. La liofilización se refiere al procedimiento de secar por congelación una composición. Por tanto, el secado por congelación y la liofilización se utilizan aquí como sinónimos.

Se pueden preparar soluciones y suspensiones extemporáneas para inyección a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos.

- 15 Las composiciones farmacéuticas para inyección parenteral también pueden comprender soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas estériles farmacéuticamente aceptables, así como polvos estériles para reconstitución en soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes de su uso. Ejemplos de portadores, diluyentes, disolventes o vehículos acuosos y no acuosos adecuados incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares), carboximetilcelulosa y mezclas adecuadas de los mismos, aceites

- 20 vegetales (tales como aceite de oliva), y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. Se puede mantener la fluidez adecuada, por ejemplo, mediante el uso de materiales de revestimiento tales como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones y mediante el uso de tensioactivos.

Las composiciones también pueden contener adyuvantes tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. La prevención de la acción de los microorganismos puede garantizarse

- 25 mediante la inclusión de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, ácido fenolsóbico y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos tales como azúcares, cloruro de sodio y similares. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable puede producirse mediante la inclusión de agentes que retrasan la absorción tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

- 30 La composición farmacéutica puede estar preferentemente en una forma adecuada para administración i.v., por ejemplo mediante inyección o infusión. Para la administración intravenosa, la solución se puede dosificar tal cual o se puede inyectar en una bolsa de infusión (que contiene un excipiente farmacéuticamente aceptable, tal como solución salina al 0,9% o dextrosa al 5%), antes de la administración.

La composición farmacéutica puede estar también preferentemente en una forma adecuada para la administración subcutánea (s.c.).

- 35 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.

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

- 40 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.

- 45 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.

50 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 Eudragit™) se puede diseñar para liberar el componente activo en un lugar deseado dentro del tracto

- 55 gastrointestinal. Así pues, se puede seleccionar un recubrimiento que se degrade en determinadas condiciones de pH dentro del tracto gastrointestinal, liberando así el compuesto selectivamente en el estómago, o en el ileon 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.
- 5 Las composiciones farmacéuticas comprenden de aproximadamente 1% a aproximadamente 95%, preferentemente de aproximadamente 20% a aproximadamente 90% de ingrediente activo. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden estar, por ejemplo, en forma de dosis unitaria, tal como en forma de ampollas, viales, supositorios, grageas, comprimidos o cápsulas. Pueden obtenerse composiciones farmacéuticas para administración oral combinando el ingrediente activo con vehículos sólidos, granulando si se desea una mezcla resultante y procesando la mezcla, si se desea o es necesario, después de la adición de excipientes apropiados, en comprimidos, núcleos de grageas o cápsulas. También es posible que se incorporen en soportes plásticos que permitan que los ingredientes activos se difundan o se liberen en cantidades medidas.
- 10 Los compuestos para uso según de acuerdo con la invención también se pueden formular como dispersiones sólidas. Las dispersiones sólidas son fases dispersas homogéneas extremadamente finas de dos o más sólidos. Las 15 soluciones sólidas (sistemas molecularmente dispersos), un tipo de dispersión sólida, son bien conocidas por su uso en tecnología farmacéutica (véase (Chiou and Riegelman, J. Pharm. Sci., 60, 1281-1300 (1971)) y son útiles para aumentar tasas de disolución y aumento de la biodisponibilidad de fármacos poco solubles en agua.
- 20 También se divultan como referencia formas de dosificación sólidas que comprenden la solución sólida descrita anteriormente. Las formas de dosificación sólidas incluyen comprimidos, cápsulas y comprimidos masticables. Se 25 pueden mezclar excipientes conocidos con la solución sólida para proporcionar la forma de dosificación deseada. Por ejemplo, una cápsula puede contener la solución sólida mezclada con (a) un desintegrante y un lubricante, o (b) un desintegrante, un lubricante y un tensioactivo. Un comprimido puede contener la solución sólida mezclada con al menos un desintegrante, un lubricante, un tensioactivo y un deslizante. El comprimido masticable puede contener la 30 solución sólida mezclada con un agente de carga, un lubricante y, si se desea, un agente edulcorante adicional (tal como un edulcorante artificial) y sabores adecuados.
- Las formulaciones farmacéuticas se pueden presentar a un paciente en "paquetes para pacientes" que contienen un ciclo completo de tratamiento en un solo paquete, usualmente un empaque tipo blíster. Los paquetes para pacientes tienen una ventaja sobre las recetas tradicionales, en las que un farmacéutico divide el suministro de un medicamento para el paciente de un suministro a granel, en el sentido de que el paciente siempre tiene acceso al prospecto 35 contenido en el paquete para el paciente, que normalmente falta en las recetas del paciente. Se ha demostrado que la inclusión de un prospecto mejora el cumplimiento por parte del paciente de las instrucciones del médico.
- 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.
- 40 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.
- 45 Las composiciones para la administración por inhalación pueden adoptar la forma de formulaciones 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.
- 50 Los compuestos de fórmula (I) se presentarán generalmente en forma de dosificación unitaria y, como tales, normalmente contendrán suficiente compuesto para proporcionar un nivel deseado de actividad biológica. Por ejemplo, una formulación puede contener de 1 nanogramo a 2 gramos de ingrediente activo, por ejemplo de 1 nanogramo a 2 miligramos de ingrediente activo. Dentro de este rango, sub-rangos particulares de compuestos son de 0,1 miligramos a 2 gramos de ingrediente activo (más generalmente de 10 miligramos a 1 gramo, por ejemplo, 50 miligramos a 500 miligramos), o 1 microgramo a 20 miligramos (por ejemplo, 1 microgramo a 10 miligramos, por ejemplo, 0,1 miligramos a 2 miligramos de ingrediente activo).
- 55 Para las formulaciones orales, una forma de dosificación unitaria puede contener de 1 miligramo a 2 gramos, más típicamente de 10 miligramos a 1 gramo, por ejemplo de 50 miligramos a 1 gramo, p. 100 miligramos por 1 gramo de compuesto activo.
- 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.

Usos terapéuticos

Los compuestos de fórmula (I) modulan (por ejemplo, inhiben) la actividad de la quinasa ROCK o de la proteína quinasa p70S6K. Por lo tanto, los compuestos encuentran aplicación en: (a) el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o afección en la que está indicada la modulación (por ejemplo, inhibición) de la quinasa ROCK o proteína quinasa p70S6K; y/o (b) el tratamiento de un sujeto o población de pacientes en la que está indicada la modulación (por ejemplo, inhibición) de la quinasa ROCK o la proteína quinasa p70S6K; y/o (c) el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o afección en la que está indicada la modulación (por ejemplo, inhibición) de la vía de señalización Rho; y/o (d) el tratamiento de un sujeto o población de pacientes en el que está indicada la modulación (por ejemplo, inhibición) de la vía de señalización Rho.

10 Enfermedades y afecciones aplicables relacionadas con la modulación de la quinasa ROCK

Por tanto, la invención encuentra aplicación en relación con el tratamiento y la profilaxis de la metástasis tumoral.

Por tanto, la invención encuentra aplicación en relación con el cáncer (por ejemplo, cáncer mediado por ROCK), especialmente cuando el cáncer (por ejemplo, un cáncer mediado por ROCK) se selecciona de: (a) tumores testiculares de células germinales; (b) carcinomas de mama pequeños con capacidad metastásica; (c) cáncer de vejiga; (d) cáncer de ovario; (e) cáncer de próstata; y (f) carcinoma hepatocelular.

15 Las enfermedades y afecciones aplicables son, por tanto, la metástasis de cualquiera de los cánceres definidos en el presente documento.

La solicitud de referencia también describe la aplicación en relación con enfermedades o afecciones cardiovasculares, particularmente aquellas seleccionadas de: (a) hipertensión; (b) disfunción cardíaca (por ejemplo, insuficiencia cardíaca crónica y congestiva); (c) hipertrofia cardíaca; (d) reestenosis; (e) disfunción renal (por ejemplo, insuficiencia renal crónica); (f) aterosclerosis (arteriosclerosis); (g) cardioprotección; (h) supervivencia del aloinjerto; (i) isquemia cerebral; (j) vasoespasmo coronario; y (k) inflamación vascular.

20 Otras enfermedades y afecciones aplicables como referencia incluyen disfunción muscular (por ejemplo, músculo liso), por ejemplo seleccionada de: (a) asma; (b) disfunción eréctil del pene; (c) disfunción sexual femenina; (d) síndrome de vejiga I hiperactiva; y (e) músculo liso anormal (por ejemplo, asociado con hipertensión).

25 Otras enfermedades y afecciones aplicables como referencia incluyen inflamación, en la que, por ejemplo, la inflamación comprende o se manifiesta por: (a) artritis reumatoide; (b) síndrome del intestino irritable; (c) enfermedad inflamatoria intestinal; (d) inflamación vascular, y (e) una enfermedad o afección neuroinflamatoria.

30 Pueden seleccionarse ejemplos adicionales de enfermedades o afecciones neuroinflamatorias de: (a) apoplejía; (b) esclerosis múltiple; (c) enfermedad de Alzheimer; (d) enfermedad de Parkinson; (e) esclerosis lateral amiotrófica; y (f) dolor inflamatorio.

35 Otras enfermedades y afecciones aplicables como referencia incluyen enfermedades o afecciones del CNS, incluidas las seleccionadas de: (a) lesión o traumatismo de la médula espinal; (b) lesión o trauma cerebral; (c) lesión neuronal aguda (por ejemplo, apoplejía o lesión cerebral traumática); (d) enfermedad de Parkinson; (e) enfermedad de Alzheimer; (f) afecciones o enfermedades neurodegenerativas; (g) apoplejía (por ejemplo, asociado con hipertensión); (h) vasoespasmo cerebral; (i) inhibición del crecimiento y brote de neuritas; (j) regeneración inhibida de neuritas; (k) recuperación funcional postraumática comprometida; (l) enfermedades o trastornos desmielinizantes; (m) enfermedades o trastornos inflamatorios del CNS; (n) dolor neuropático; y (o) neurodegeneración.

40 Otras enfermedades o afecciones del CNS aplicables como referencia incluyen aquellas seleccionadas de: síndrome de Down y angiopatía β-amiloide, tales como, pero no limitados a angiopatía amiloide cerebral, hemorragia cerebral hereditaria, trastornos asociados con deterioro cognitivo, tales como, pero no limitados a MCI ("deterioro cognitivo leve"), enfermedad de Alzheimer, pérdida de memoria, síntomas de déficit de atención asociados con la enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración asociada con enfermedades tales como la enfermedad de Alzheimer o demencia, incluida la demencia de origen vascular y degenerativo mixto, demencia presenil, demencia senil y demencia asociada

45 con enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva o degeneración basal cortical, enfermedad de Parkinson, demencia frontotemporal tipo de Parkinson, complejo de demencia de Parkinson de Guam, demencia por VIH, enfermedades con patologías asociadas del ovillo neurofibrilar, demencia pugilística, esclerosis lateral amiotrófica, degeneración corticobasal, síndrome de Down, enfermedad de Huntington, parkinsonismo postencefalítico, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Pick, enfermedad de Niemann-Pick, apoplejía,

50 traumatismo craneoencefálico y otras enfermedades neurodegenerativas crónicas, enfermedad bipolar, trastornos afectivos, depresión, ansiedad, esquizofrenia, trastornos cognitivos, caída del cabello, medicación anticonceptiva, estados predementados, Deterioro de la memoria asociado a la edad, deterioro cognitivo relacionado con la edad, deterioro cognitivo sin demencia, deterioro cognitivo leve, deterioro neurocognitivo leve, olvido tardío, deterioro de la memoria y deterioro cognitivo, demencia vascular, demencia con cuerpos de Lewy, demencia frontotemporal y alopecia androgenética.

55 Sin embargo, otras enfermedades y afecciones aplicables como referencia incluyen: (a) resistencia a la insulina; (b)

protección del injerto (por ejemplo, protección del injerto cardiovascular o inflamatoria); (c) diabetes; (d) asma; (e) vasoconstricción pulmonar; (f) glaucoma; y (g) fibrosis (por ejemplo, fibrosis hepática y fibrosis renal).

Otras enfermedades y afecciones aplicables para referencia incluyen enfermedades o afecciones infecciosas, que incluyen infestaciones, enfermedades o infecciones por metazoos, protozoos, hongos, priones, virales o bacterianos, ejemplos adicionales de la enfermedad o afección infecciosa pueden comprender reordenamiento citoesquelético mediado por patógenos.

Trastornos proliferativos (incluidos cánceres): la invención dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas encuentra aplicación como un medio para prevenir el crecimiento o inducir la apoptosis de neoplasias y, por lo tanto, resultará útil para tratar o prevenir trastornos proliferativos tales como cánceres. Ejemplos de tales anomalías incluyen, pero no se limitan a, la sobreexpresión de uno o más de los miembros de la vía de señalización Rho, o mutaciones en dichos miembros que conducen a un aumento en la actividad basal de la(s) quina(s) ROCK o la vía de señalización Rho (que puede por ejemplo, estar asociada con regulación positiva o sobreexpresión o activación mutacional de un receptor de factor de crecimiento, tal como un factor de crecimiento seleccionado del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR), receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), receptor del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1R) y del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR)).

La solicitud también divulga como referencia el tratamiento de otras afecciones que resultan de trastornos en la proliferación o supervivencia tales como infecciones virales y enfermedades neurodegenerativas, por ejemplo.

Ejemplos de cánceres que pueden inhibirse incluyen, pero no se limitan a, un carcinoma, por ejemplo un carcinoma de vejiga, mama, colon (por ejemplo, carcinomas colorectales tales como adenocarcinoma de colon y adenoma de colon), riñón, epidérmico, hígado, pulmón, por ejemplo, adenocarcinoma, cáncer de pulmón de células pequeñas y carcinomas de pulmón de células no pequeñas, esófago, vesícula biliar, ovario, páncreas, por ejemplo carcinoma pancreático exocrino, estómago, cuello uterino, endometrio, tiroides, próstata o piel, por ejemplo carcinoma de células escamosas; una neoplasia maligna hematopoyética, por ejemplo, leucemia mieloide aguda, leucemia promielocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfocítica crónica y otras enfermedades linfoproliferativas de células B, síndrome mielodisplásico, enfermedades linfoproliferativas de células T, incluidas las derivadas de células asesinas naturales, Linfoma de Hodgkin y enfermedad de Hodgkin; mieloma múltiple sensible y refractario a bortezomib; enfermedades hematopoyéticas de proliferación celular anormal, ya sean premalignas o estables, tales como enfermedades mieloproliferativas que incluyen policitemia vera, trombocitemia esencial y mielofibrosis primaria; linfoma de células pilosas o linfoma de Burkett; un tumor hematopoyético de linaje mieloide, por ejemplo, leucemias mielógenas agudas y crónicas, síndrome mielodisplásico o leucemia promielocítica; cáncer folicular de tiroides; un tumor de origen mesenquimatoso, por ejemplo fibrosarcoma o habdomiosarcoma; un tumor del sistema nervioso central o periférico, por ejemplo, astrocitoma, neuroblastoma, glioma o schwannoma; melanoma; seminoma; teratocarcinoma; osteosarcoma; xenoderoma pigmentosum; queratoctantoma; cáncer folicular de tiroides; o sarcoma de Kaposi.

Los subconjuntos 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. Un subconjunto adicional de cánceres incluye cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de endometrio y glioma.

Trastornos inmunitarios: los trastornos inmunitarios incluyen, pero no se limitan a afecciones autoinmunes y enfermedades inflamatorias crónicas, por ejemplo, lupus eritematoso sistémico, glomerulonefritis autoinmune mediada, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal y diabetes mellitus autoinmune, reacciones de hipersensibilidad al ecema, asma, COPD, rinitis y enfermedad del tracto respiratorio superior.

Otros usos terapéuticos: Los procesos fisiológicos mediados por ROCK juegan un papel en la apoptosis, proliferación, diferenciación y, por lo tanto, los compuestos también podrían ser útiles en el tratamiento de las siguientes enfermedades distintas del cáncer y las asociadas con disfunción inmunológica; infecciones virales, por ejemplo, virus del herpes, virus de la viruela, virus de Epstein-Barr, virus de Sindbis, adenovirus, VIH, VPH, VHC y HCMV; prevención del desarrollo del SIDA en personas infectadas por el VIH; enfermedades cardiovasculares, por ejemplo, hipertrofia cardíaca, reestenosis, aterosclerosis; trastornos neurodegenerativos, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, demencia relacionada con el SIDA, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrópica, retinitis pigmentosa, atropía muscular espinal y degeneración cerebelosa; glomerulonefritis; síndromes mielodisplásicos, infartos de miocardio asociados a lesión isquémica, 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.

La solicitud de referencia también divulga enfermedades resultantes de la resistencia e insensibilidad a la insulina, y la interrupción del almacenamiento de glucosa, energía y grasa, tales como enfermedades metabólicas y obesidad.

Enfermedades y afecciones aplicables relacionadas con la modulación de la proteína quinasa p70S6K

La invención se refiere exclusivamente a los compuestos para uso en el tratamiento o profilaxis de metástasis tumorales según se reivindica. La solicitud describe diversas enfermedades y afecciones aplicables adicionales dentro

- de (a) y (c)- (n) solo como referencia: (a) cáncer (por ejemplo, cáncer mediado por p70S6K); (b) metástasis tumorales; (c) disfunción inmunológica; (d) daño tisular (por ejemplo, derivado de inflamación); (e) amplificación del cromosoma 17q23 (o condiciones que surjan de la misma o estén asociadas con ella); (f) síndrome de Peutz-Jeghers (o afecciones derivadas del mismo o asociadas con el mismo); (g) mutación(es) de LKB1 (o afecciones que surjan de las mismas o asociadas con ellas); (h) mutación(es) de BRCA1 (o afecciones que surjan de las mismas o asociadas con ellas); (i) mutación(es) de BRCA2 (o afecciones que surjan de las mismas o asociadas con ellas); (j) programas apoptóticos disfuncionales; (k) transducción, sobreexpresión y activación de la señal del receptor del factor de crecimiento en tejido tumoral; (l) una enfermedad o trastorno metabólico; (m) los asociados con la proliferación y/o el metabolismo celular anormales; y (n) trastornos neuronales.
- 5 10 En tales realizaciones, la enfermedad o afección que surge de o está asociada con la amplificación del cromosoma 17q23 puede seleccionarse de: (a) tumores de mama primarios; (b) tumores (por ejemplo, tumores de mama) que contienen mutaciones BRCA2; (c) tumores (por ejemplo, tumores de mama) que contienen mutaciones BRCA1; (d) tumores pancreáticos; (e) tumores de vejiga; y (f) neuroblastomas.
- 15 La enfermedad o afección que surge de o está asociada con la mutación o mutaciones de LKB1 puede ser un adenocarcinoma de pulmón que contenga mutaciones de LKB1 (por ejemplo, mutación o mutaciones de LKB1 inactivantes).
- La enfermedad o afección que surge de o está asociada con la mutación o mutaciones BRCA1/2 puede ser cáncer de mama.
- 20 Trastornos proliferativos (incluidos cánceres): la invención dentro del alcance reivindicado encuentra aplicación como un medio para prevenir el crecimiento o inducir la apoptosis de neoplasias y, por lo tanto, resultará útil para tratar o prevenir trastornos proliferativos tales como cánceres. Ejemplos de tales anomalías incluyen, pero no se limitan a, la sobreexpresión de p70S6K (o los otros síndromes descritos en este documento).
- Los compuestos serán útiles para tratar otras afecciones que resultan de trastornos en la proliferación o supervivencia tales como infecciones virales y enfermedades neurodegenerativas, por ejemplo.
- 25 Por tanto, los compuestos dentro del uso reivindicado encuentran una amplia aplicación en el tratamiento de enfermedades en las que existe un trastorno de proliferación, apoptosis o diferenciación.
- 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; malignidad hematopoyética, por ejemplo, leucemia mieloide aguda, leucemia promielocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfocítica crónica y otras enfermedades linfoproliferativas de células B, síndrome mielodisplásico, enfermedades linfoproliferativas de células T, incluidas las derivadas de células asesinas naturales, linfoma no Hodgkin y enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple sensible y refractario a bortezomib; enfermedades hematopoyéticas de proliferación celular anormal, ya sean premalignas o estables, tales como enfermedades mieloproliferativas que incluyen policitemia vera, trombocitemia esencial y mielofibrosis primaria; leucemia de células pilosas o linfoma de Burkett; tumores hematopoyéticos de génesis mieloide, por ejemplo, leucemia mielógena aguda y crónica, síndrome mielodisplásico o 30 35 40 45 50 55 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; seminoma; teratocarcinoma; osteosarcoma; xenmoderoma pigmentosum; queratoacantoma; cáncer folicular de tiroides; o sarcoma de Kaposi.
- 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.
- Un subgrupo adicional de cánceres incluye cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de endometrio y glioma.
- Trastornos inmunitarios: Los trastornos inmunitarios para los que compuestos 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 eccematosa, asma, EPOC, rinitis y enfermedad del tracto respiratorio superior.
- Otros usos terapéuticos: Los procesos fisiológicos mediados por p70S6K juegan 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 víruela, virus 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.

Los compuestos también pueden ser útiles en enfermedades que resultan de la resistencia e insensibilidad a la insulina, y la alteración del almacenamiento de glucosa, energía y grasa, tales como enfermedades metabólicas y obesidad.

10 Intervenciones, tratamientos y métodos profilácticos aplicables relacionados con la modulación de la quinasa ROCK

La invención dentro del uso reivindicado contempla la intervención, el tratamiento o la profilaxis mediada por ROCK de cualquier tipo. Por tanto, la invención encuentra aplicación en relación con el tratamiento o la profilaxis que comprende: (a) la modulación (por ejemplo, inhibición) de la quinasa ROCK; o (b) intervención al nivel de la actividad de la quinasa ROCK; o (c) intervención a nivel de la vía de señalización Rho (por ejemplo, a nivel de RhoA y/o RhoC).

15 Otros métodos de referencia aplicables incluyen intervenciones que efectúan: (a) relajación del músculo (por ejemplo, músculo liso); (b) relajación de los músculos vasculares (por ejemplo, para aumentar el flujo sanguíneo vascular); (c) modulación de células nerviosas; (d) reducción de la proliferación celular; (e) reducción de la migración celular; (f) supresión del reordenamiento citoesquelético tras la invasión o infección de patógenos; (g) aceleración de la regeneración de tejidos; y (h) mejora de la recuperación funcional postraumática.

20 En tales realizaciones, la modulación de las células nerviosas puede comprender: (a) regeneración neuronal; (b) nueva inducción del crecimiento axonal; (c) recableado axonal a través de lesiones dentro del CNS; (d) crecimiento de neuritas; (e) diferenciación de neuritas; (f) búsqueda de trayectorias de axones; (g) formación de espinas dendríticas; (h) mantenimiento de la columna dendrítica; (i) modulación del colapso del cono de crecimiento de neuritas; y (j) modulación de la inhibición del crecimiento de neuritas.

25 Otros tratamientos aplicables como referencia incluyen la terapia de trasplante (por ejemplo, que comprende la protección del injerto).

Aún otros métodos de referencia aplicables comprenden un método de diagnóstico y tratamiento de un estado o afección patológica, cuyo método comprende: (i) examinar a un paciente para determinar si una enfermedad o afección que el paciente está o puede estar sufriendo es una que sería susceptible de tratamiento con un compuesto que tiene actividad contra la quinasa ROCK; y (ii) cuando se indique que la enfermedad o afección a la que el paciente es por tanto susceptible, administrar posteriormente al paciente un compuesto de acuerdo con la invención.

Intervenciones, tratamientos y métodos profilácticos aplicables relacionados con la modulación de p70S6K

35 La invención se refiere exclusivamente a los compuestos para uso en el tratamiento o profilaxis de metástasis tumorales según se reivindica. La solicitud divulga diversas enfermedades y afecciones aplicables adicionales dentro de (a)-(k) solo como referencia: (a) la modulación (por ejemplo, inhibición) de la proteína quinasa p70S6K; (b) intervención al nivel de la actividad de la proteína quinasa p70S6K; (b) inhibición de la progresión de la fase G1 a la S en el ciclo celular *in vivo*; (c) inhibición de la proliferación del ciclo celular en la fase G1 a S del ciclo celular; (d) uso de un compuesto de fórmula (I) como sustituto de rapamicina; (e) uso de un compuesto de fórmula (I) como sustituto de wortmanina; (f) el restablecimiento de programas apoptóticos apropiados; (g) la inhibición de la transducción, sobreexpresión y activación de la señal del receptor del factor de crecimiento en tejido tumoral; (h) modulación de la diferenciación de células neuronales; (i) modulación de la motilidad celular; (j) modulación de la respuesta o respuestas celulares; y (k) potenciar la sensibilidad a la insulina.

45 El tratamiento o profilaxis también puede comprender un método de diagnóstico y tratamiento de un estado o afección patológica, cuyo método comprende: (i) examinar a un paciente para determinar si una enfermedad o afección que el paciente padece o puede estar sufriendo es una que es susceptible de tratamiento con un compuesto que tenga actividad contra la proteína quinasa p70S6K; y (ii) cuando se indique que la enfermedad o afección a la que el paciente es por tanto susceptible, administrar posteriormente al paciente un compuesto de fórmula (I) como se define en el presente documento.

Sujetos o poblaciones de pacientes objetivo para la modulación de la quinasa ROCK

50 El sujeto o la población de pacientes puede seleccionarse de: (a) aquellos en los que la quinasa ROCK es disfuncional (por ejemplo, hiperactiva); y (b) aquellos que han sido sometidos a pruebas de diagnóstico para la disfunción ROCK (por ejemplo, para la hiperactividad ROCK); (c) aquellos en los que la vía de señalización Rho es disfuncional; y (d) aquellos que han sido sometidos a pruebas de diagnóstico para la disfunción de la vía de señalización Rho.

Sujetos o poblaciones de pacientes objetivo para la modulación de p70S6K

- El sujeto o la población de pacientes puede seleccionarse de: (a) aquellos en los que la proteína quinasa p70S6K es disfuncional (por ejemplo, hiperactiva); (b) aquellos que han sido sometidos a pruebas de diagnóstico para p70S6K es disfunción (por ejemplo, para hiperactividad de p70S6K); (c) aquellos en los que se amplifica el cromosoma 17q23; y (d) aquellos que hayan sido sometidos a pruebas de diagnóstico para la amplificación del cromosoma 17q23; (e)
- 5 aquello en los que están presentes mutaciones de BRCA1; (f) aquellos que hayan sido sometidos a pruebas de diagnóstico para mutaciones BRCA1; (g) aquellos en los que están presentes mutaciones de BRCA2; (h) aquellos que hayan sido sometidos a pruebas de diagnóstico para mutaciones de BRCA2; (i) aquellos en los que están presentes mutaciones de LKB1; j) aquellos que hayan sido sometidos a pruebas de diagnóstico para la mutación o mutaciones de LKB1; y (k) los que se han seleccionado como se define en el presente documento.
- 10 **Métodos de tratamiento y posología**
- Los compuestos de fórmula (I) y subgrupos como se definen en el presente documento serán útiles en la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad o afección que es metástasis tumoral. Los compuestos de fórmula (I) se administran generalmente a un sujeto que necesita tal administración, por ejemplo, un paciente humano o animal, preferentemente un humano.
- 15 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.
- 20 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 o continua.
- Una dosis diaria típica del compuesto de fórmula (I) puede estar en el rango de 100 picogramos a 100 miligramos por kilogramo de peso corporal, más típicamente de 5 nanogramos a 25 miligramos por kilogramo de peso corporal, y más usualmente de 10 nanogramos a 15 miligramos por kilogramo de peso corporal (por ejemplo, de 10 nanogramos a 10 miligramos, y más típicamente de 1 microgramo por kilogramo a 20 miligramos por kilogramo, por ejemplo, de 1 microgramo a 10 miligramos por kilogramo) por kilogramo de peso corporal, aunque se pueden administrar dosis mayores o menores cuando sea necesario. El compuesto de fórmula (I) se puede administrar diariamente o de forma repetida cada 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10 o 14, o 21 o 28 días por ejemplo.
- 25 Los compuestos para su uso de acuerdo con la invención se pueden administrar por vía oral en un rango de dosis, por ejemplo, de 1 a 1500 mg, de 2 a 800 mg o de 5 a 500 mg, por ejemplo 2 a 200 mg o 10 a 1000 mg, ejemplos particulares de dosis que incluyen 10, 20, 50 y 80 mg. El compuesto se puede administrar una o más de una vez al día. El compuesto se puede administrar de forma continua (es decir, tomar todos los días sin interrupción durante la duración del régimen de tratamiento). Alternativamente, el compuesto se puede administrar de forma intermitente, es decir, tomar de forma continua durante un período determinado, tal como una semana, luego suspenderlo durante un período como una semana y luego tomarlo de forma continua durante otro período, tal como una semana, y así sucesivamente durante la duración del régimen de tratamiento. Ejemplos de regímenes de tratamiento que implican la administración intermitente incluyen regímenes en los que la administración se realiza en ciclos de una semana activa y una semana de descanso; o dos semanas activas, una semana de descanso; o tres semanas activas, una semana de descanso; o dos semanas activas, dos semanas de descanso; o cuatro semanas activas dos semanas de descanso; o una semana activa tres semanas de descanso - para uno o más ciclos, por ejemplo 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 o más ciclos.
- 30 En un programa de dosificación particular, a un paciente se le administrará una infusión de un compuesto de fórmula (I) durante períodos de una hora diaria durante hasta diez días, en particular hasta cinco días durante una semana, y el tratamiento se repetirá a un intervalo deseado tal como de dos a cuatro semanas, en particular cada tres semanas.
- 35 Más particularmente, a un paciente se le puede administrar una infusión de un compuesto de fórmula (I) durante períodos de una hora al día durante 5 días y el tratamiento se puede repetir cada tres semanas.
- 40 En otro programa de dosificación particular, a un paciente se le administra una infusión durante 30 minutos a 1 hora seguida de infusiones de mantenimiento de duración variable, por ejemplo, de 1 a 5 horas, por ejemplo 3 horas.
- 45 En un programa de dosificación particular adicional, se administra a un paciente una infusión continua durante un período de 12 horas a 5 días, y en particular una infusión continua de 24 horas a 72 horas.
- 50 Sin embargo, en última instancia, la cantidad de compuesto administrado y el tipo de composición utilizada serán proporcionales a la naturaleza de la enfermedad o afección fisiológica que se esté tratando y quedarán a criterio del médico.
- 55 Los compuestos como se definen en este documento 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, 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:

- Inhibidores de topoisomerasa I
- 5 - Antimetabolitos
- Agentes de reconocimiento de la tubulina
- Inhibidores del aglutinante de ADN y topoisomerasa II
- Agentes de alquilación
- Anticuerpos monoclonales
- 10 - Antihormonas
- Inhibidores de la transducción de señales
- Inhibidores de proteasomas
- Metiltransferasas de ADN
- Citocinas y retinoides
- 15 - Terapias dirigidas a la cromatina
- Radioterapia.

Otros agentes terapéuticos o profilácticos; por ejemplo, agentes que reducen o alivian algunos de los efectos secundarios asociados con la quimioterapia. Ejemplos particulares de tales agentes incluyen agentes antieméticos y agentes que previenen o disminuyen la duración de la neutropenia asociada a la quimioterapia y previenen las complicaciones que surgen de niveles reducidos de glóbulos rojos o glóbulos blancos, por ejemplo, eritropoyetina (EPO), factor estimulante de colonias de macrófagos de granulocitos (GM-CSF) y factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF). También se incluyen agentes que inhiben la resorción ósea tales como agentes bisfosfonatos, por ejemplo zoledronato, pamidronato e ibandronato, agentes que suprinen las respuestas inflamatorias (tales como dexametazona, prednisona y prednisolona) y agentes utilizados para reducir los niveles sanguíneos de hormona del crecimiento e IGF-I en pacientes con acromegalia, tal como formas sintéticas de la hormona cerebral somatostatina, que incluye acetato de octreótido, que es un octapeptido de acción prolongada con propiedades farmacológicas que imitan las de la hormona natural somatostatina. También se incluyen agentes tales como la leucovorina, que se usa como antídoto para los fármacos que disminuyen los niveles de ácido fólico, o el ácido folínico en sí mismo y agentes tales como el acetato de megestrol que se pueden usar para el tratamiento de efectos secundarios que incluyen edema y episodios tromboembólicos.

Cada uno de los compuestos presentes en las combinaciones se puede administrar en programas de dosis que varían individualmente y por diferentes vías.

Cuando el compuesto de fórmula (I) se administra en una terapia de combinación con uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales, (preferentemente uno o dos, preferentemente uno), 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.

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

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, 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.

Métodos de diagnóstico

Antes de la administración de un compuesto de fórmula (I) como se define en el presente documento, se puede examinar a un paciente para determinar si una enfermedad o afección que el paciente padece o puede estar sufriendo es susceptible de tratamiento. Por ejemplo, el paciente puede ser examinado para detectar disfunción en la actividad de ROCK (por ejemplo, expresión de ROCK elevada o regulación positiva, mutaciones en genes ROCK o elementos reguladores del gen ROCK) o disfunción de señalización Rho (como se describe en el presente documento).

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. 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. El término "marcador" también incluye marcadores que son característicos de una regulación positiva, incluyendo actividad enzimática, niveles enzimáticos, estado de las enzimas (por ejemplo, fosforiladas o no) y niveles de ARNm.

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, esputo, análisis cromosómico, fluido pleural, fluido peritoneal u orina.

La identificación de un individuo que porta una mutación puede significar que el paciente sería especialmente adecuado para el tratamiento de acuerdo con la invención. Preferentemente, los tumores se pueden explorar para determinar la presencia de una mutación/alelo particular 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.

Consideraciones particulares que surgen con respecto a LKB1

La secuenciación de ADN es un método viable de prueba genética para la mutación LKB1 en el laboratorio de diagnóstico (véase, por ejemplo, J Med Genet (1999) 36: 365-368). Este artículo describe el cribado de un conjunto

de 12 pacientes de Peutz-Jeghers para las mutaciones de la línea germinal en LKB1 e informa los resultados de este cribado. Tales protocolos encuentran aplicación en la presente invención.

Se pueden encontrar detalles adicionales de los protocolos apropiados, por ejemplo, en Shaw et al. (2004) Cancer Cell 6: 91-99 (que describe cómo el supresor de tumores LKB1 regula negativamente la señalización de mTOR) y en Jimenez et al. (2003) Cancer Res. 63: 1382-1388.

5 Amplificación y detección de quinasa ROCK

La detección de ROCK se puede llevar a cabo bien sea a nivel de ARNm o de proteína.

Ejemplos específicos de métodos en los que se han determinado los niveles de Rho y ROCK en muestras clínicas incluyen:

- 10 American Journal of Pathology. 2002;160:579-584. Este artículo describe la inmunohistoquímica realizada en tejidos fijados con formalina para caracterizar la expresión de RhoC en tejidos mamarios humanos.

Clinical Cancer Research Vol. 9, 2632-2641, julio de 2003. Este artículo describe el uso de transferencia Western para cuantificar la expresión de proteínas Rho y ROCK en muestras quirúrgicas tumorales y no tumorales emparejadas de 107 pacientes japoneses consecutivos con cáncer de vejiga.

- 15 Pancreas. 24 (3): 251-257, abril de 2002. Este artículo describe la expresión de ROCK-1 en tejidos pancreáticos humanos mediante inmunotransferencia e inmunohistoquímica.

World J Gastroenterol 2003 septiembre; 9 (9): 1950-1953. Este artículo describe el examen de los niveles de expresión de ARNm del gen RhoC mediante la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) en el carcinoma hepatocelular (HCC).

- 20 La divulgación metodológica relevante relacionada con la cuantificación de los niveles de actividad o expresión de Rho y/o ROCK contenida en las publicaciones mencionadas anteriormente se incorpora aquí como referencia.

Amplificación y detección de proteína quinasa p70S6K

La detección de p70S6K puede llevarse a cabo bien sea a nivel de ARNm o de proteína.

- 25 Métodos de ejemplo se describen, por ejemplo, en J Natl Cancer Inst (2000): 92, págs. 1252-9 (que describe la detección de la activación de la proteína quinasa ribosómica S6 mediante ADN complementario y análisis de micromatrices de tejido, utiliza hibridación genómica comparativa (CGH) y ADNc y análisis de microarreglos de tejidos para identificar genes amplificados y sobreexpresados).

- 30 La detección de p70S6K sobreexpresada se describe en Int J Oncol (2004): 24 (4), págs. 893-900. Este artículo describe el perfil farmacogenómico de la vía PI3K/PTEN-Akt-mTOR en tumores humanos comunes utilizando inmunohistoquímica para comparar la expresión alta de p70S6K, AKT con la sensibilidad tumoral.

Apartado experimental

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

- 35 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.

- 40 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 protílico residual MeOH ($\delta_{\text{H}} = 3,31$ ppm) como patrón interno.

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

- 45 Sistema HPLC: Waters 2795

Detector de espectro de masas: Micromass Platform LC

Detector PDA: Waters 2996 PDA.

Condiciones analíticas polares:

Eluyente A: H₂O (ácido fórmico al 0,1%)
 Eluyente B: CH₃CN (ácido fórmico al 0,1%)
 Gradiente: eluyente B del 0 al 50 % durante 3 minutos
 5 Caudal: 1,5 ml/min
 Columna: Phenomenex Synergi 4μ Hydro 80A, 50 x 4,6 mm.

Condiciones de EM:

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

Sistema FractionLynx

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

Condiciones analíticas ácidas:

20 Eluyente A: H₂O (ácido fórmico al 0,1%)
 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.

25 Condiciones de EM:

Tensión capilar: 3,5 kV
 Tensión del cono: 25 V
 Temperatura de la fuente: 120 °C
 Intervalo de exploración: 125-800 uma

30 Modo de ionización: electronebulización positiva o electronebulización positiva y negativa.

Sistema LCT

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

35 Condiciones analíticas polares:

Eluyente A: Metanol

ES 2 878 130 T3

Eluyente B: ácido fórmico al 0,1 % en agua

Gradiente:

	Tiempo (minutos)	A	B
0	10	90	
5	0,5	10	90
	6,5	90	10
	10	90	10
	10,5	10	90
	15	10	90

10 Caudal: 1,0 ml/min

Columna: Supelco DISCOVERY C₁₈ 5 cm x 4,6 mm de d.i., 5 µm.

Condiciones de MS:

Tensión capilar: 3500v (ESI positiva), 3000v (ESI negativa)

Tensión del cono: 40v (ESI positiva), 50v (ESI negativa)

15 Temperatura de la fuente: 100 °C

Intervalo de exploración: 50-1000 uma

Modo de ionización: electronebulización ESI positiva/negativa (LocksprayTM).

Sistema LCT 2

Sistema HPLC: Waters Alliance 2795 Separations Module

20 Detector de espectro de masas: Waters/Micromass LCT

Detector UV: Waters 2487 Dual λ Absorbance Detector.

Condiciones analíticas:

Eluyente A: Metanol

Eluyente B: ácido fórmico al 0,1 % en agua

25 Gradiente:

	Tiempo (minutos)	A	B
0	10	90	
0,6	10	90	
	1,0	20	80
30	7,5	90	10
	9	90	10
	9,5	10	90
	10	10	90

Caudal: 1,0 ml/min

35 Columna: Supelco DISCOVERY C₁₈ 5 cm x 4,6 mm de d.i., 5 µm.

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

- 5 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

- 10 LCT1: Sistema LCT 1-condiciones analíticas polares

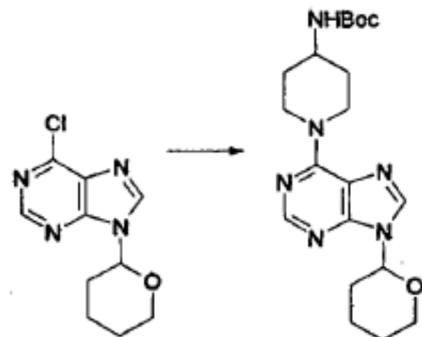
LCT2: Sistema LCT 2- condiciones analíticas polares.

*= ejemplo comparativo

Ejemplo 1 *

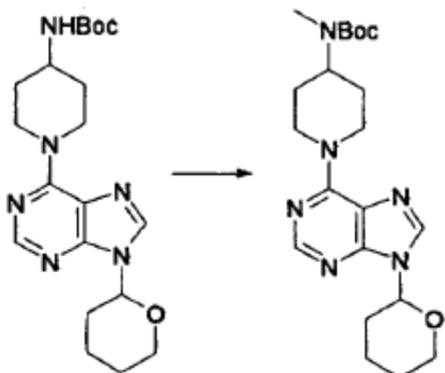
Metil-[1-(9*H*-purin-6-il)-piperidin-4-il]-amina

- 15 1A. *terc*-Butiléster de ácido {1-[9-(tetrahidropiran-2-il)-9*H*-purin-6-il]piperidin-4-il}carbámico



- 20 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.

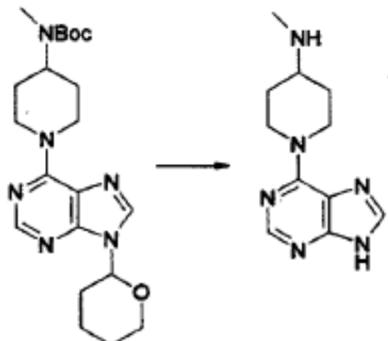
- 1B. *terc*-Butiléster de ácido metil-{1-[9-(tetrahidropiran-2-il)-9*H*-purin-6-il]-piperidin-4-il}-carbámico



Se disolvió el *terc*-butiléster de ácido {1-[9-(tetrahidropiran-2-il)-9*H*-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. 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.

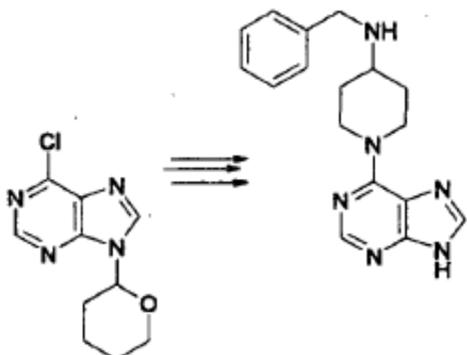
1C. Metil-[1-(9*H*-purin-6-il)-piperidin-4-il]-amina



- 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

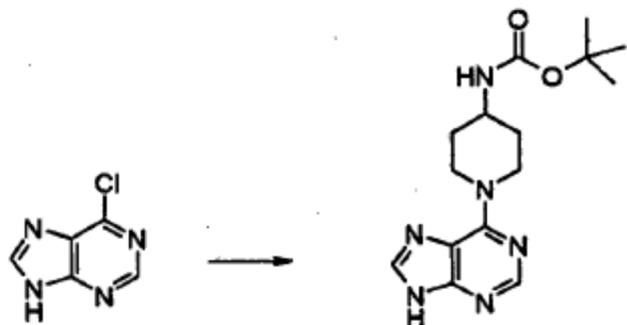


Siguiendo el método del Ejemplo 1, pero usando bromuro de bencilo en lugar de yoduro de metilo, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS (LCT) R_t 3,17 $[M+H]^+$ 309.

Ejemplo 3 *

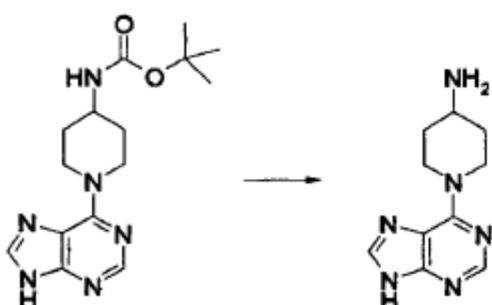
5 1-(9*H*-purin-6-il)piperidin-4-ilamina

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



- 10 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



- 15 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 NH_3 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.

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).

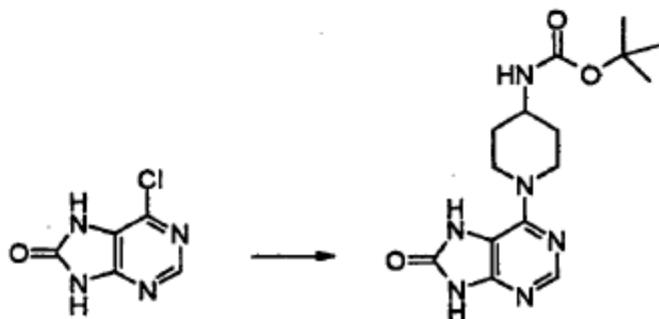
Ejemplo 4 *

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

- 5 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



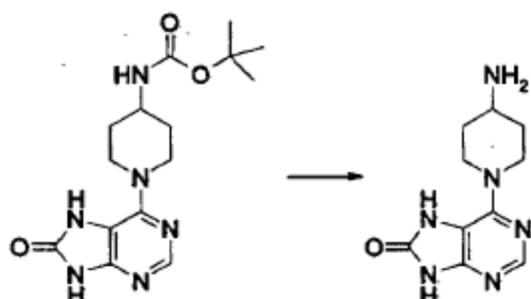
- 10 Se desprotegió el producto del Ejemplo 4A de acuerdo con el método del Ejemplo 4B, dando el compuesto del título. LC/MS (LCT): *R_t* 1,27 [M+H]⁺ 235.

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

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



15

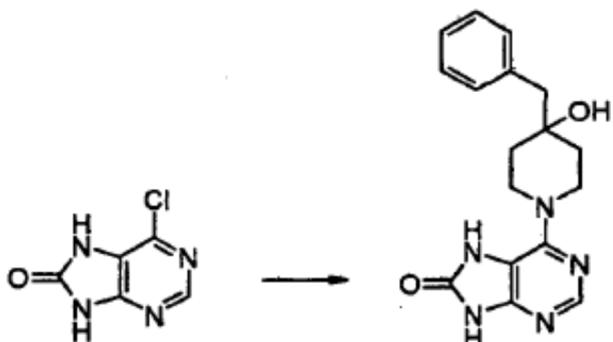
Se hizo reaccionar 4-bencil-1-metilpiperidin-4-ol con 6-cloro-7,9-dihidropurin-8-ona en condiciones análogas a las indicadas en el Ejemplo 3A, dando el compuesto del título. LC/MS: (LCT) *R_t* 5,68 [M+H]⁺ 326.

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

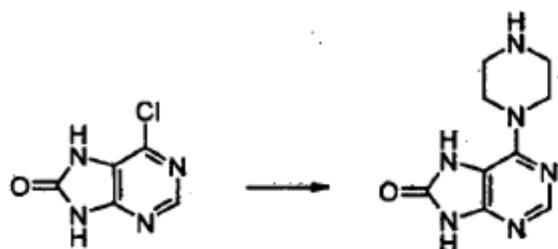


LC/MS: (LCT) R_t 1,27 [M+H]⁺ 221.

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-bencioximetilpiperazin-1-il)-7,9-dihidropurin-8-ona

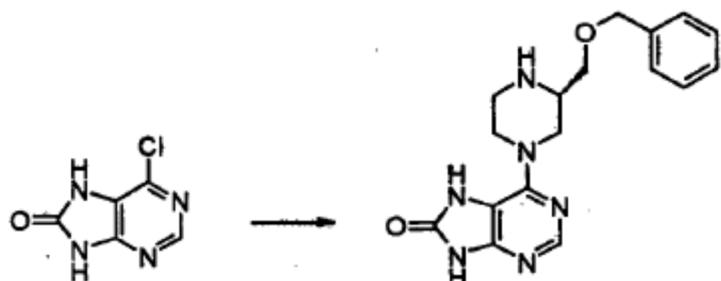


LC/MS: (LCT) R_t 3,88 [M+H]⁺ 341.

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).

10 Ejemplo 8 *

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



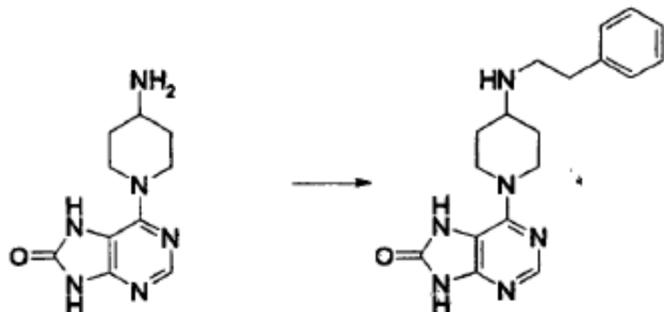
Se agitó una mezcla de 6-(4-aminopiperidin-1-il)-7,9-dihidropurin-8-ona (Ejemplo 4B, 0,045 g, 0,20 mmol), fenilacetaldehído (0,025 ml, 0,20 mmol), NaBH(OAc)₃ (0,065 g, 0,30 mmol) y ácido acético (5 gotas) en 1,2-dicloroetano (2 ml) y MeOH (0,5 ml) a temperatura ambiente durante 2 horas. Se absorbió la solución en un cartucho de resina ácida SCX-II de 5 g y se eluyó con MeOH y después con NH₃-MeOH 1 M. El eluyente básico se concentró. Una cromatografía de capa fina preparatoria (TLC.), eluyendo con NH₃ al 1 % (acuoso)/MeOH al 9 %/CH₂Cl₂ al 90 %, dio el producto en forma de un sólido blanquecino (0,007 g, 10 %). LC/MS: (LCT) R_t 3,62 [M+H]⁺ 339.

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-dihidropurin-8-ona

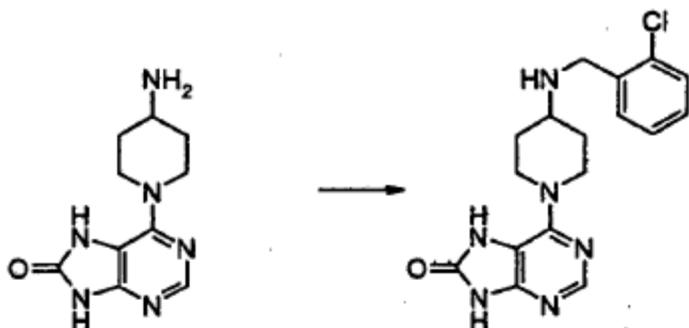


- 5 Siguiendo el método del Ejemplo 8, pero usando 2-clorobenzaldehído en lugar de fenilacetaldehído, se obtuvo el compuesto del título. LC/MS: (LCT) R_t 3,65 [M+H]⁺ 359, 361.

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



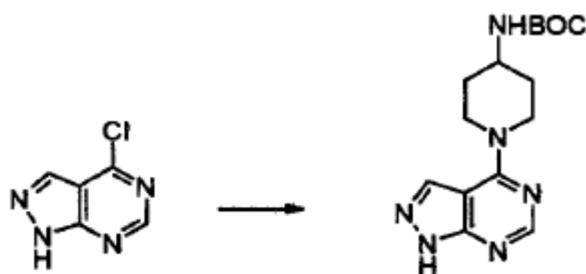
- Siguiendo el método del Ejemplo 8, pero usando 3-clorobenzaldehído en lugar de fenilacetaldehído, se obtuvo el compuesto del título. LC/MS: (LCT) R_t 3,77 [M+H]⁺ 359, 361.

- 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 *

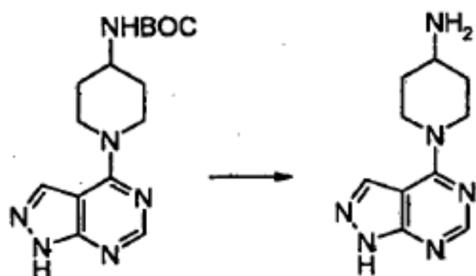
1-(1*H*-Pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilamina

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



- 5 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 µl, 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



- 10 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 desechó la capa etérica y se lavó el sólido con otra porción de dietiléter (2 ml). Se volvió a desechar la capa etérica 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 amoniaco en metanol. LC/MS R_f 0,86 [M+H]⁺ 219.

15 Ejemplo 12

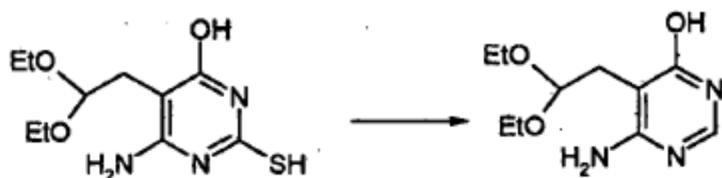
1-(7*H*-Pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilamina

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



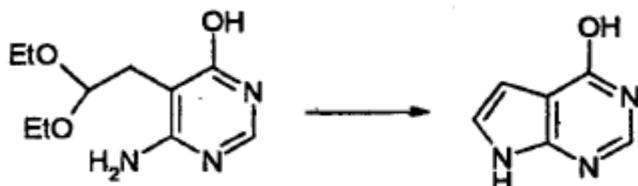
- 20 A etanol (200 ml), se añadió sodio (2,05 g, 89 mmol) en pequeñas porciones. Se agitó la solución hasta completar la disolución del metal de sodio. Despues, se añadió etiléster de ácido 2-ciano-4,4-dietoxi-butírico (*J. Chem. Soc.*, 1960, 131-138) (9,292 g, 40,5 mmol) en forma de solución en etanol (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 %).

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



A una suspensión de 6-amino-5-(2,2-dietoxietil)-2-mercaptop-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

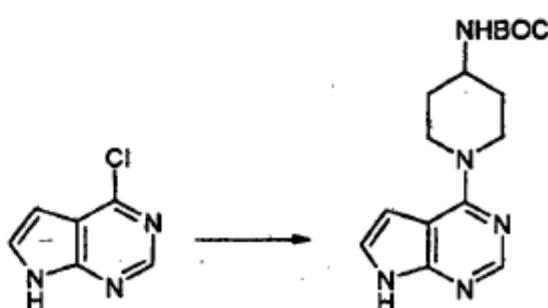
- 5 se filtró la solución caliente a través de Celite®. Se lavó el residuo de níquel con más agua (100 ml) y se filtraron estos lavados a través de Celite. Se evaporó el filtrado acuoso hasta la sequedad, proporcionando el producto del título (0,747 g, 71 %).

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

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

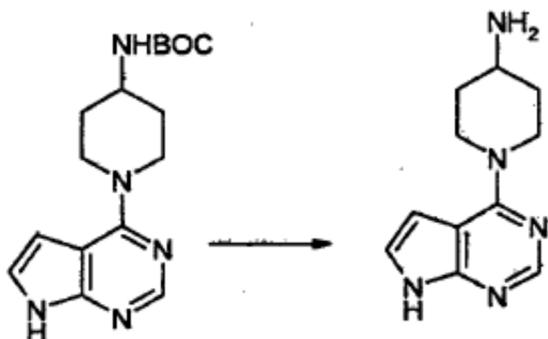
12D. 4-Cloro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina

- 15 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). Despues, 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 %).

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

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-aminopiperidina (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_t 4,57 [M+H]⁺ 318.

5 12F. 1-(7*H*-Pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilamina



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 etérea 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 *

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

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



15

A una solución de 7-azaindol (3,04 g, 25 mmol) en DME (60 ml), se añadió ácido *m*-cloroperoxibenzoico 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.

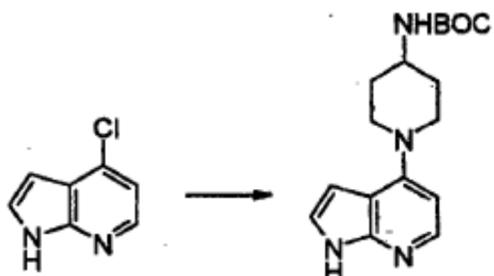
25 13B. 4-Cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina



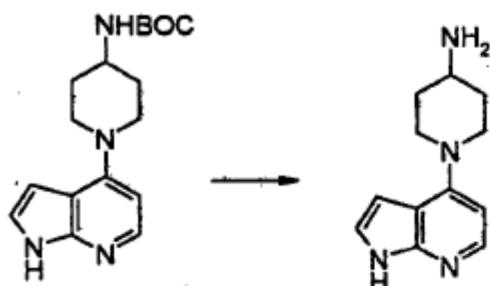
Se sometió a reflujo una mezcla de 7-óxido de 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (1,35 g, 10 mmol) y oxicloruro de fósforo (7,6 ml) durante 6 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, se añadió hielo (90 ml) y se basificó la mezcla hasta pH 9 con una solución acuosa saturada 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



- 5 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*-metilpirrolidinona (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 chromatografía 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.
- 10 13D. 1-(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)piperidin-4-ilamina

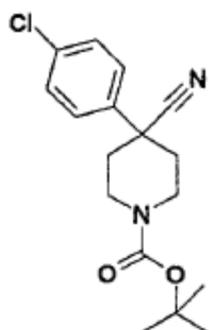


- 15 A una solución de terc-butiléster de ácido [1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-piperidin-4-il]-carbámico (19 mg, 0,06 mmol) en diclorometano (1 ml), se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (1 ml), con agitación y refrigeración sobre hielo. Después de 2,5 horas, se concentraron los disolventes 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.

Ejemplo 14

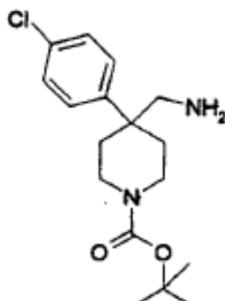
C-[4-(4-Clorofenil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-il]-metilamina

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



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*-protegido del título.

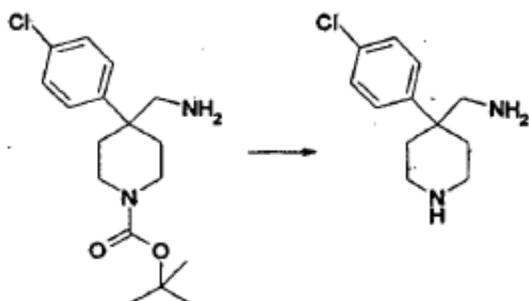
14B. *terc*-Butiléster de ácido 4-aminometil-4-(4-clorofenil)piperidin-1-carboxílico



5

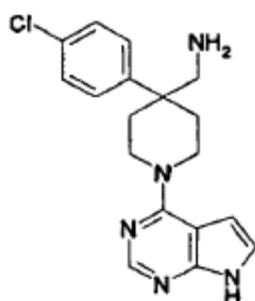
A una solución de *terc*-butiléster de ácido 4-(4-clorofenil)-4-cianopiperidin-1-carboxílico (0,355 g, 1,107 mmol) en etanol (20 ml) a temperatura ambiente, se añadió níquel de Raney (níquel de Raney 2800, 1 ml), y se agitó la suspensión bajo 1 atmósfera de hidrógeno durante 20 horas. Se filtró la suspensión 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_f 5,02 [M-Bu t-NH₂] + 324.

10 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 clorídrico 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).

15 14D. C-[4-(4-Clorofenil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-il]-metilamina

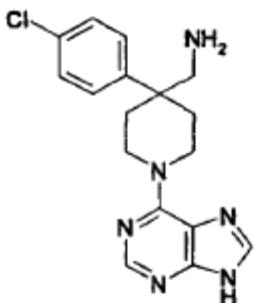


Se calentó una solución de clorhidrato de C-[4-(4-clorofenil)piperidin-4-il]metilamina (0,060 g, 0,202 mmol), 4-cloro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (0,031 g, 0,202 mmol) y trietilamina (0,14 ml, 1,008 mmol) en *n*-butanol (2 ml) a 100 °C durante 2 días. Se evaporó la mezcla de reacción hasta la sequedad 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 cromatografía 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_f 3,60 [M+H]⁺ 341.

RMN de ^1H (MeOD) δ v 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).

Ejemplo 15 *

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



5

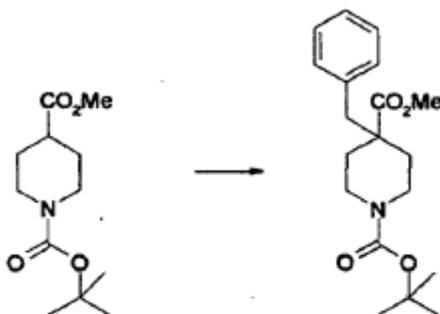
Se hizo reaccionar el producto del Ejemplo 14C con 6-cloropurina siguiendo un método análogo al método del Ejemplo 1, dando el compuesto del título. LC/MS: (LCT) R_t 3,91 [M+H] $^+$ 342.

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).

10 Ejemplo 16 *

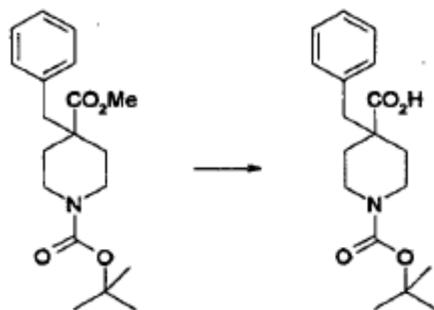
4-Bencil-1-(9*H*-purin-6-il)piperidin-4-ilamina

16A. 1-*terc*-Butiléster-4-metiléster de ácido 4-bencilpiperidin-1,4-dicarboxílico

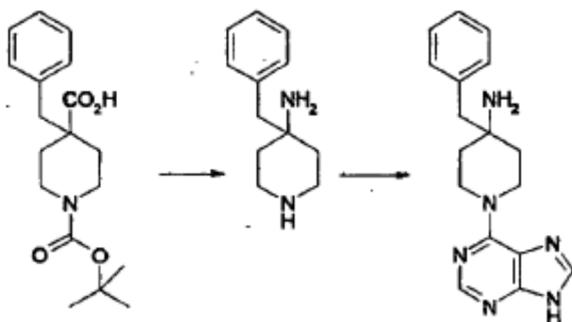


- 15 A una solución de isopropilamina (1,34 ml, 9,559 mmol) en THF (40 ml) a 0 °C, se añadió *n*-butil-litio (3,65 ml de una solución 2,5 M en hexanos, 9,125 mmol). Se añadió la solución LDA resultante a través de una cánula a una solución de 1-*terc*-butiléster-4-metiléster de ácido piperidin-1,4-dicarboxílico (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. Después, 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. Después 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.
- 20

bencilpiperidin-1,4-dicarboxílico

16B. Mono-*terc*-butiléster de ácido 4-

- 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.
- 5

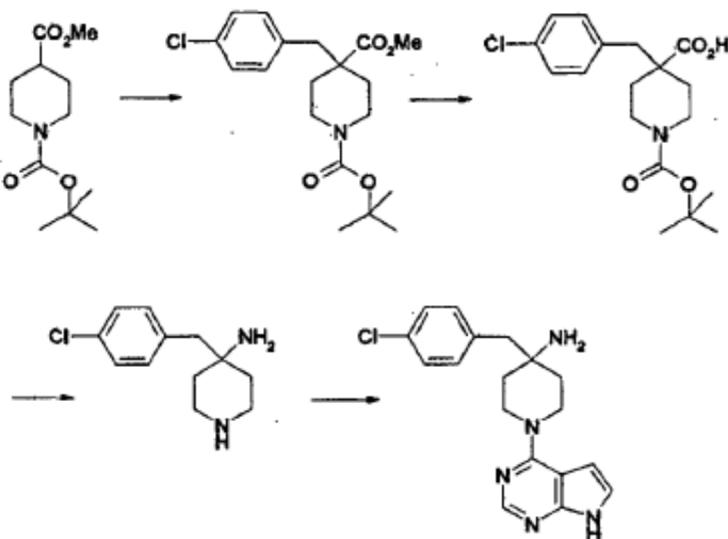
16C. 4-Bencil-1-(9*H*-purin-6-il)piperidin-4-ilamina

- 10 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.
- 15
- 20 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).

25 Ejemplo 17

4-(4-Chlorobencil)-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*_f 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*_f 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 cloroformato 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 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).

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 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).

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

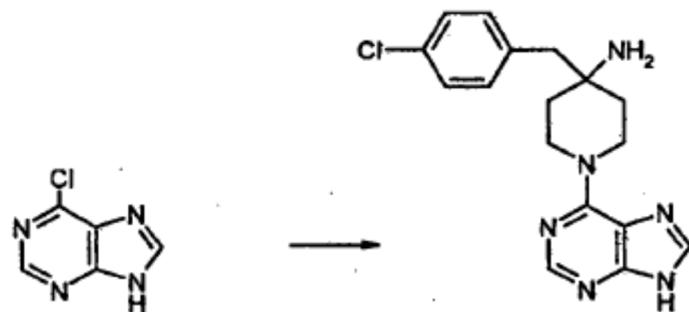
Se calentó una solución de clorhidrato de 4-(4-clorobencil)piperidin-4-ilamina (0,060 g, 0,2016 mmol), 4-cloro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (0,031 g, 0,2016 mmol) y trietilamina (0,140 ml, 1,0079 mmol) en *n*-butanol (2,0 ml) hasta

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 1 H (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).

5 Ejemplo 18*

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

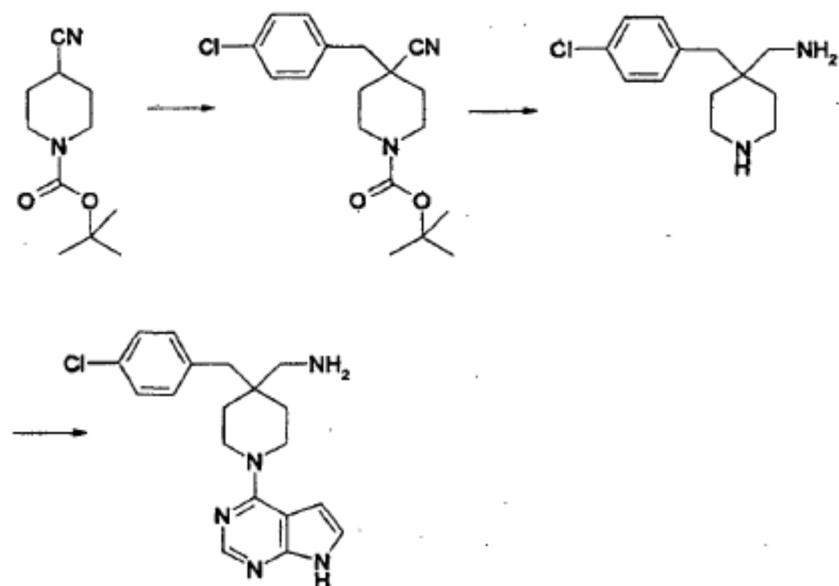


El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 17 usando 6-cloropurina en lugar de 4-cloro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina. LC-MS (LCT) m/z 343 [M+H $^+$], R_t 4,02 min.

- 10 RMN de 1 H (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).

Ejemplo 19

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



- 15 19A. terc-Butiléster de ácido 4-(4-clorobencil)-4-cianopiperidin-1-carboxílico

- 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

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). Despues de 19 horas de agitación, se concentró la solución, dando la amina desprotegida en forma de la sal de clorhidrato (0,405 g).

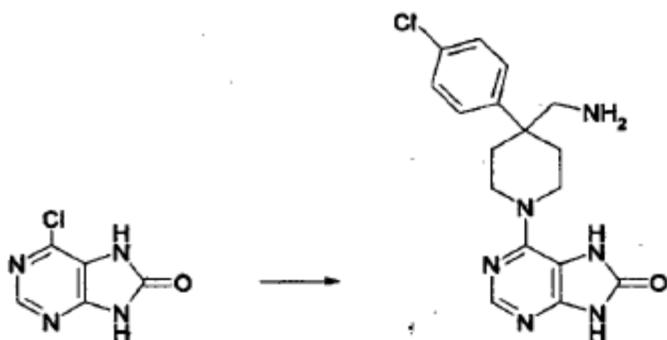
Se disolvió la sal de amina en BH₃·THF 1 M en THF (15 ml, 15 mmol) a temperatura ambiente, y se agitó durante 2 días. Se inactivó la reacción con metanol (10 ml), se concentró la solución y se volvió a disolver en metanol (10 ml) y HCl 4 M en dioxano (20 ml), y se sometió la solución resultante a refluxo 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

- 15 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.
- 20 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*

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

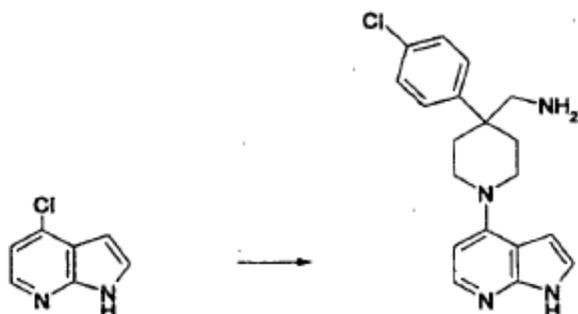


- 25 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 14 usando 6-cloro-8-oxopurina en lugar de 4-cloro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina. LC-MS (LCT) m/z 359 [M+H⁺], R_t 4,09 min.

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*

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

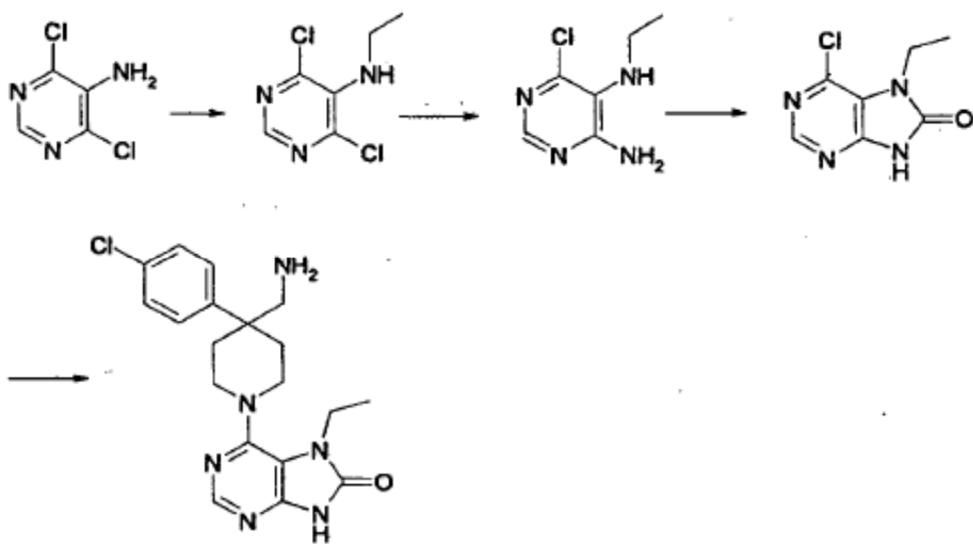


El compuesto del título se preparó de forma similar al Ejemplo 14, usando 4-cloro-7-azaindol en lugar de 4-cloro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina, con NMP como disolvente y calentamiento por microondas a 155 °C. LC-MS (LCT2) *m/z* 341 [M+H⁺], *R_t* 2,85 min.

- 5 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*

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



10 22A. Etil-(4,6-dicloropirimidin-5-il)-amina

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.

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

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 cíereo. LC-MS (LCT2) *m/z* 173, 175 [M+H⁺], *R_t* 3,97.

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

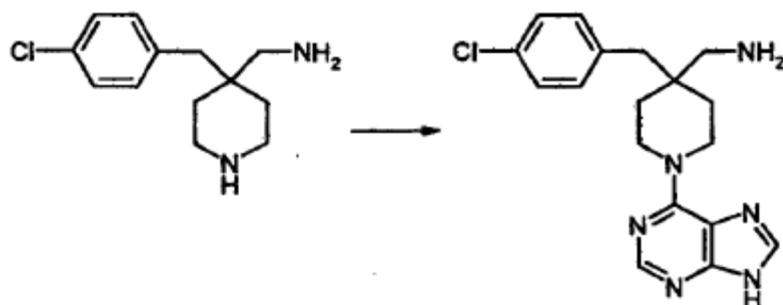
Se desgasificó una solución de N⁵-etil-6-cloropirimidin-4,5-diamina (0,21 g, 1,22 mmol) y 1,1-carbonildiimidazol (0,40 g, 2,44 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml), se lavó abundantemente con nitrógeno y se sometió a reflujo bajo nitrógeno durante 22 horas. Se enfrió la solución y se repartió entre acetato de etilo (15 ml), ácido clorídrico 1 M (10 ml) y salmuera (5 ml). Se secó la capa orgánica, se filtró y se concentró, dando 7-etil-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.

5 22D. 6-[4-Aminometil-4-(4-clorofenil)piperidin-1-il]-7-etil-7,9-dihidro-purin-8-ona

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-etil-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



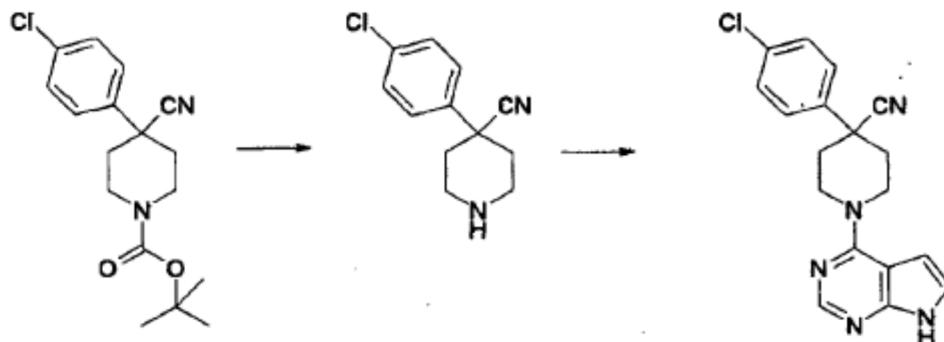
15

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 19 usando 6-clorpurina 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.

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).

20 Ejemplo 24*

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



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

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.

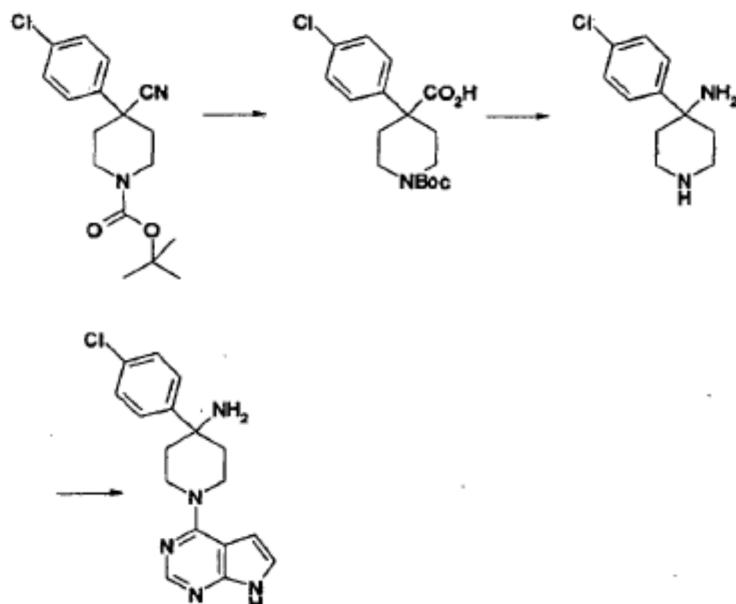
24B. 4-(4-Clorofenil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-carbonitrilo

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.

5

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

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

10

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

Se sometió a reflujo 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.

15

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).

20

25C. 4-(4-Clorofenil)-1-(7*H*-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-7*H*-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

25

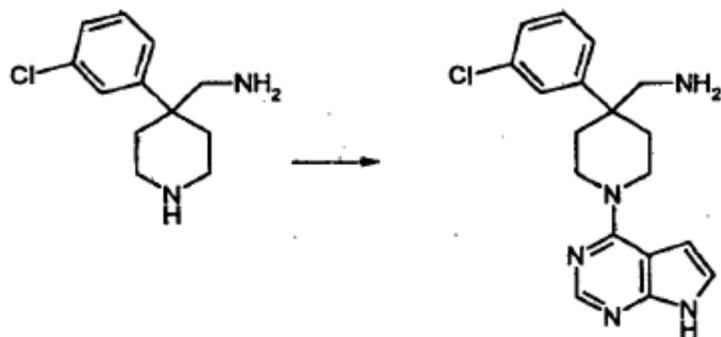
1 M, seguida de cromatografía en columna de sílice (metanol al 20 % en DCM) dio un sólido blanco (0,026 g, 74 %). LC-MS (LCT2) *m/z* 328 [M+H⁺], *R_t* 2,59 min.

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 26

30

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

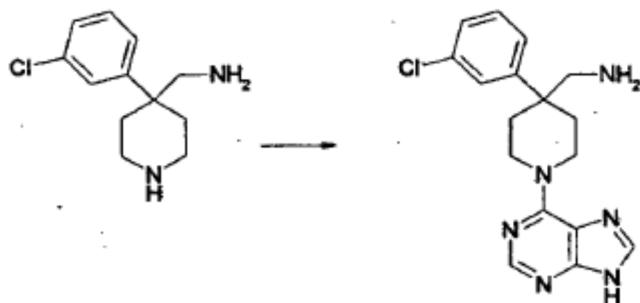


El compuesto del título se preparó usando los métodos descritos en el Ejemplo 14. LC-MS (LCT2) m/z 342 [M+H $^+$], R_t 2,55 min.

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*

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

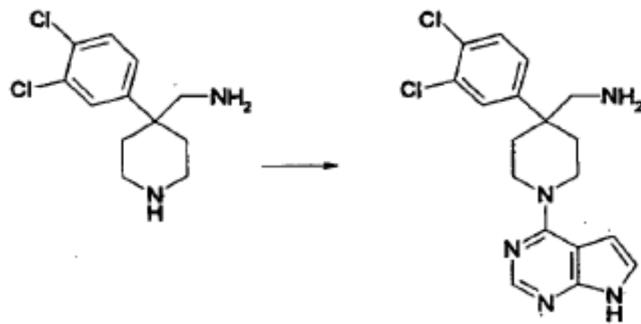


10 El compuesto del título se preparó usando los métodos descritos en los Ejemplos 14 y 15. LC-MS (LCT2) m/z 343 [M+H $^+$], R_t 3,60 min.

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

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



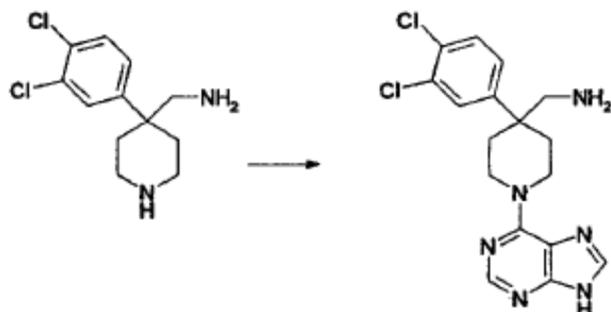
15

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.

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



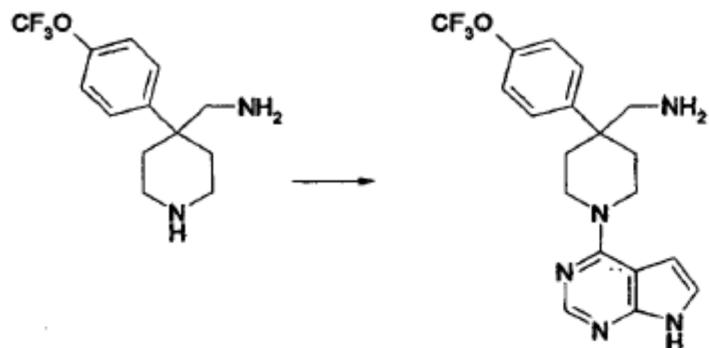
5

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.

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).

10 Ejemplo 30

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

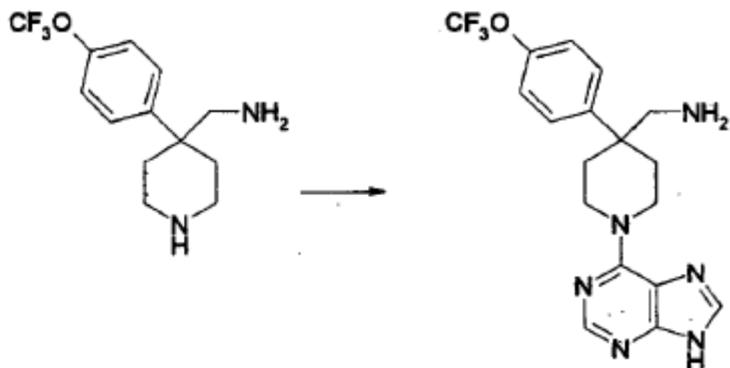


El compuesto del título se preparó usando los métodos descritos en el Ejemplo 14. LC-MS (LCT2) m/z 392 [M+H $^+$], R_t 3,25 min.

15 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

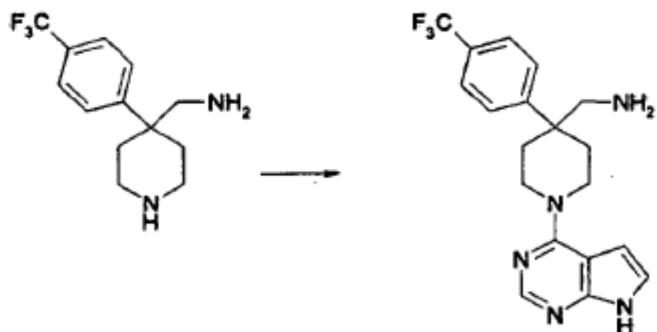


El compuesto del título se preparó usando los métodos descritos en los Ejemplos 14 y 15. LC-MS (LCT2) m/z 393 [M+H $^+$], R_t 4,30 min. 71.

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

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

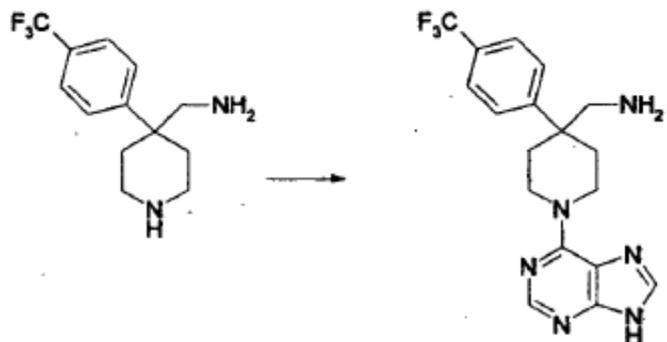


10 El compuesto del título se preparó usando los métodos descritos en el Ejemplo 14. LC-MS (LCT2) m/z 376 [M+H $^+$], R_t 3,07 min.

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 *

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

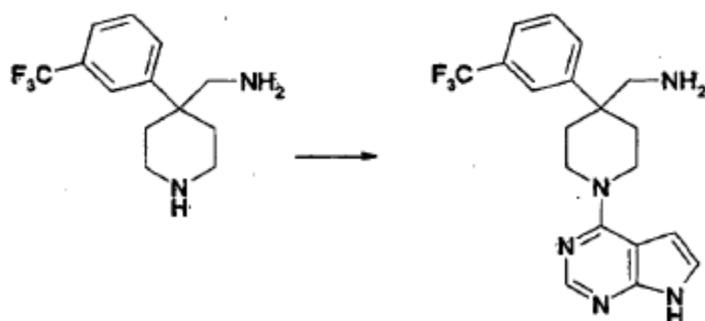


El compuesto del título se preparó usando los métodos descritos en los Ejemplos 14 y 15. LC-MS (LCT2) m/z 377 [$M+H^+$], R_t 4,19 min.

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).

5 Ejemplo 34

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

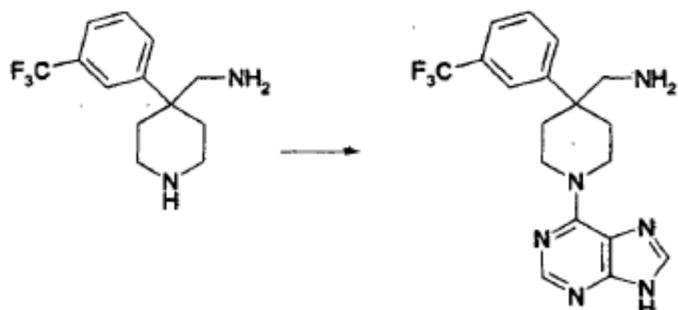


El compuesto del título se preparó usando los métodos descritos en el Ejemplo 14. LC-MS (LCT2) m/z 376 [$M+H^+$], R_t 2,90 min.

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 *

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

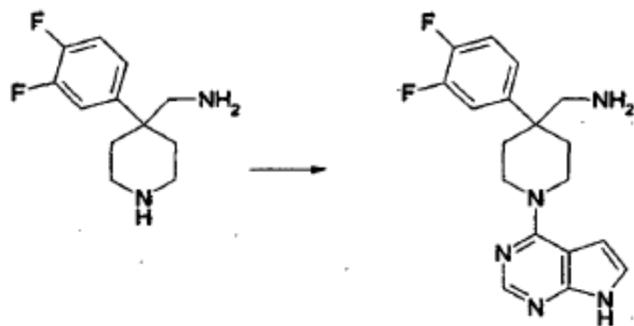


15 El compuesto del título se preparó usando los métodos descritos en los Ejemplos 14 y 15. LC-MS (LCT2) m/z 377 [$M+H^+$], R_t 3,97 min.

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

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

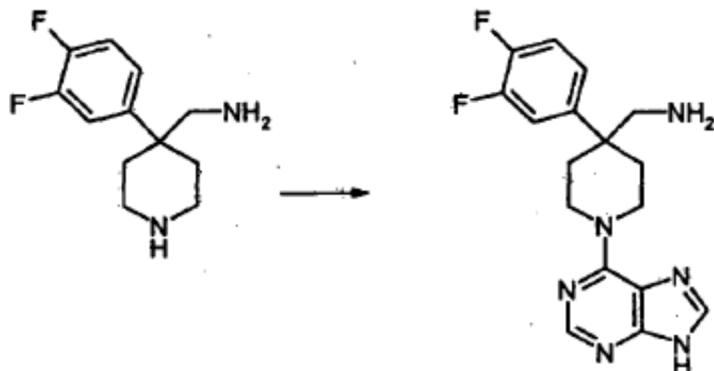


El compuesto del título se preparó usando los métodos descritos en el Ejemplo 14. LC-MS (LCT2) m/z 344 [M+H $^+$], R_t 2,42 min.

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-(9H-purin-6-il)piperidin-4-il]metilamina

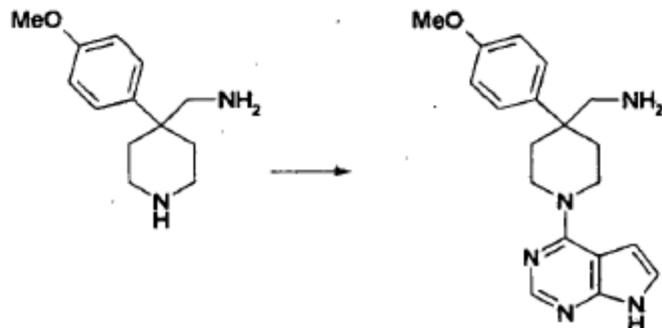


10 El compuesto del título se preparó usando los métodos descritos en los Ejemplos 14 y 15. LC-MS (LCT2) m/z 345 [M+H $^+$], R_t 3,42 min.

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



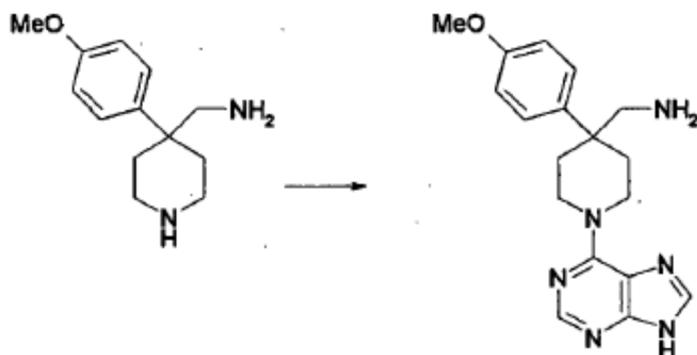
El compuesto del título se preparó usando los métodos descritos en el Ejemplo 14. LC-MS (LCT2) m/z 338 [M+H $^+$], R_t

2,37 min.

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 *

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

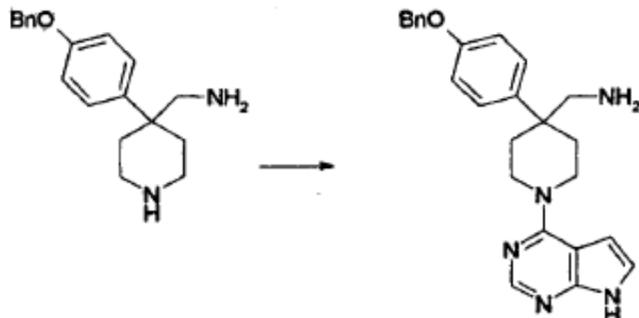


El compuesto del título se preparó usando los métodos descritos en los Ejemplos 14 y 15. LC-MS (LCT2) m/z 339 [M+H $^+$], R_t 3,20 min.

- 10 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

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

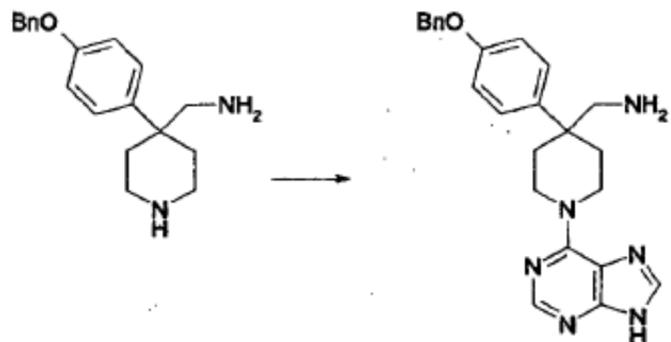


- 15 El compuesto del título se preparó usando los métodos descritos en el Ejemplo 14. LC-MS (LCT2) m/z 414 [M+H $^+$], R_t 3,87 min.

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 *

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

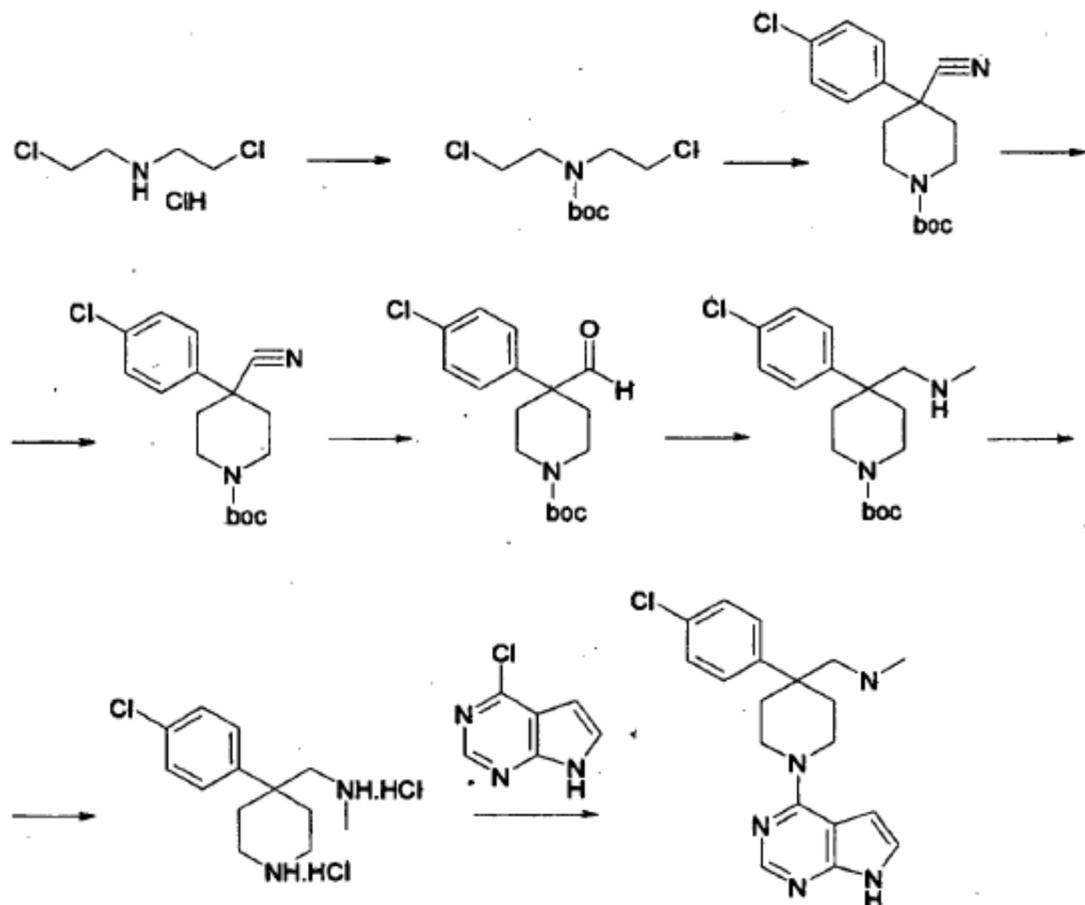


El compuesto del título se preparó usando los métodos descritos en los Ejemplos 14 y 15. LC-MS (LCT2) m/z 415 [M+H $^+$], R_t 4,85 min.

5 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

[4-(4-Clorofenil)-1-(7H-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 di-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

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 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_t 8,49 min.

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_t 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).

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_t 0,53 min.

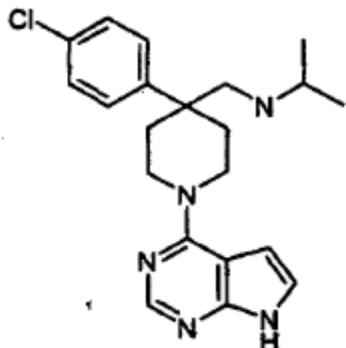
42F. [4-(4-Clorofenil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilmetil]-metilamina

Se calentó una solución de 4-cloro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (15,5 mg, 0,1 mmol), bis-clorhidrato de [4-(4-clorofenil)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_t 2,64 min.

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

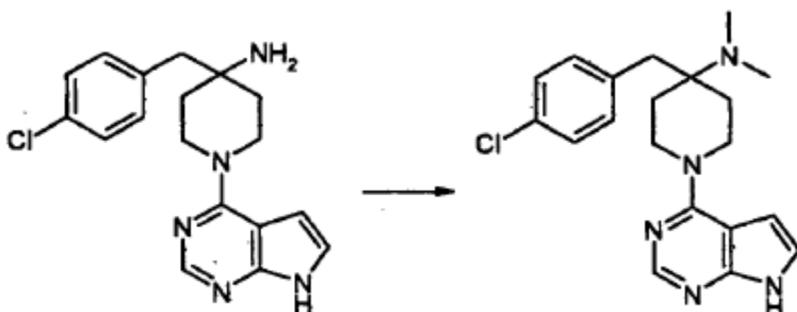


El compuesto del título se preparó mediante el método descrito en el Ejemplo 42, pero reemplazando la metilamina por isopropilamina en la etapa 44D. LC-MS (LCT2) m/z 384 [$M+H^+$], R_t 2,80 min.

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



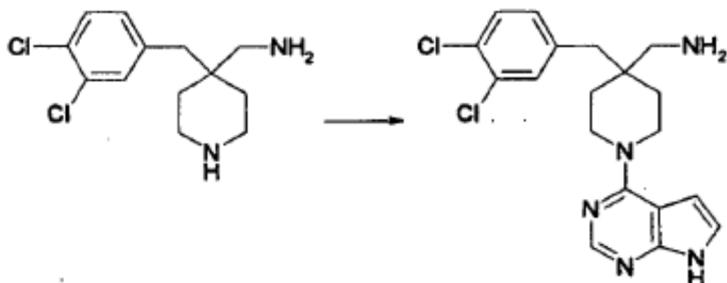
- 10 44A. [4-(4-Chlorobencil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il]dimetilamina

- 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 μ l, 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

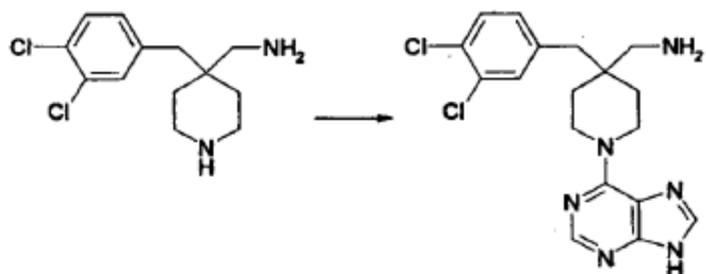


El compuesto del título se preparó usando los métodos descritos en el Ejemplo 19. LC-MS (LCT2) m/z 390 [M+H $^+$], R_t 3,37 min.

5 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

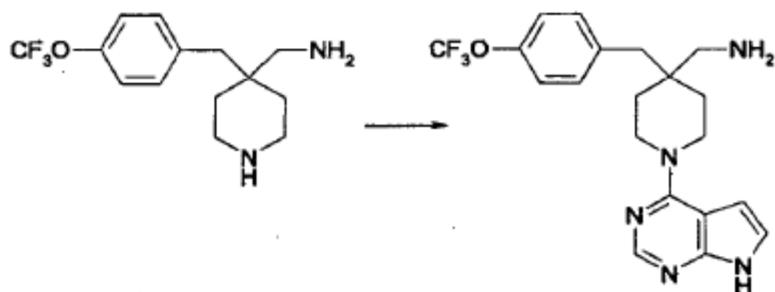


10 El compuesto del título se preparó usando los métodos descritos en los Ejemplos 19 y 23. LC-MS (LCT2) m/z 391 [M+H $^+$], R_t 4,42 min.

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

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

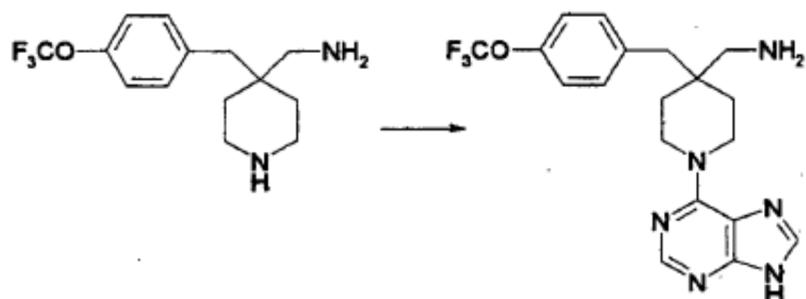


15

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.

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).

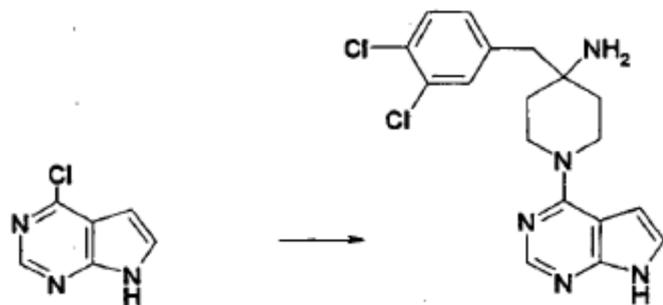
Ejemplo 48 *

C-[1-(9*H*-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.

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

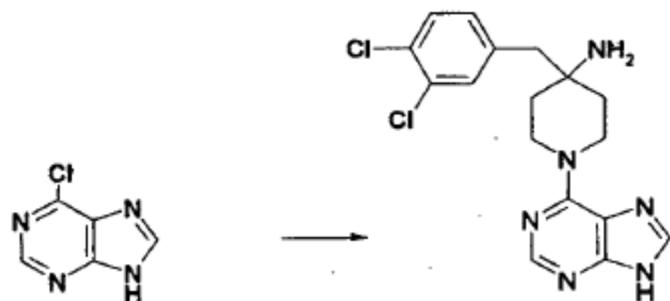
4-(3,4-Diclorobencil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilamina

10

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

15 Ejemplo 50 *

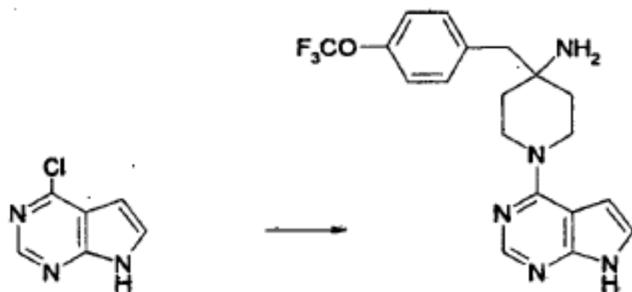
4-(3,4-Diclorobencil)-1-(9*H*-purin-6-il)piperidin-4-ilamina

El compuesto del título se preparó usando los métodos descritos en los Ejemplos 17 y 18. LC-MS (LCT) m/z 377 [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).

5 Ejemplo 51

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

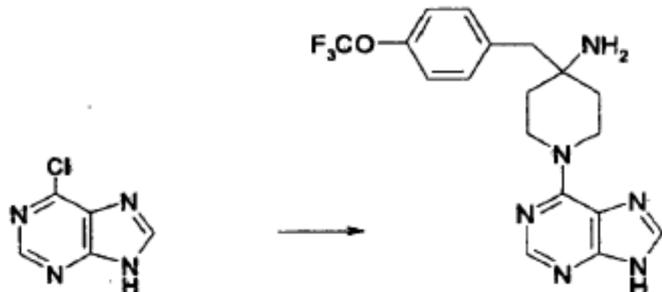


El compuesto del título se preparó usando los métodos descritos en el Ejemplo 17. LC-MS (LCT) m/z 392 [M+H $^+$], R_t 3,34 min.

10 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

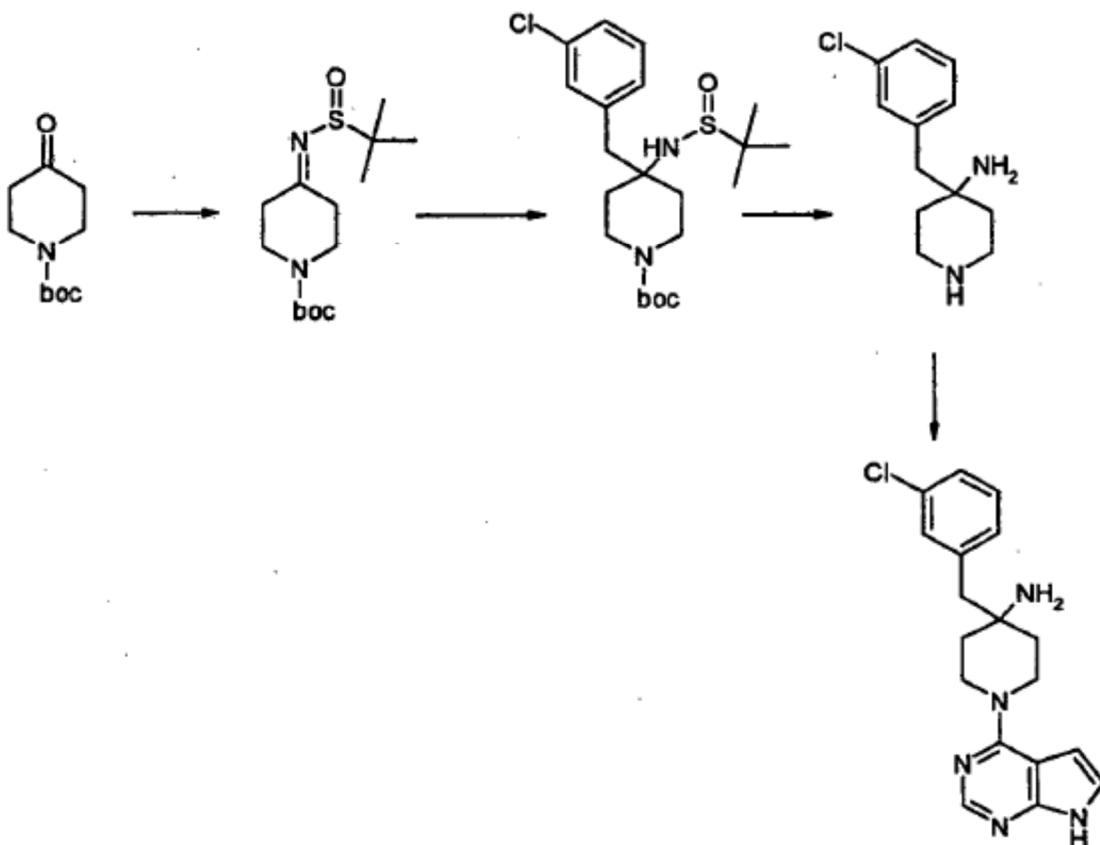


15 El compuesto del título se preparó usando los métodos descritos en los Ejemplos 17 y 18. LC-MS (LCT) m/z 393 [M+H $^+$], R_t 4,20 min.

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 53

20 1-7*H*-Pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-(3-clorobencil)piperidin-4-ilamina



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

Se sometió a reflujo 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 5 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 3-10 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-1-15 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

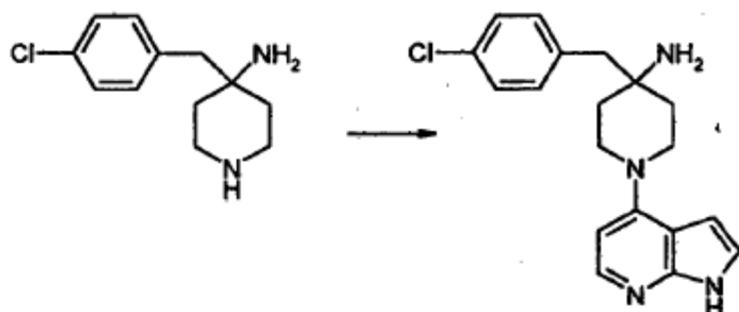
Una solución de *terc*-butiléster de ácido 4-(3-clorobencil)-4-(2-metilpropil-2-sulfinilamino)-piperidin-1-carboxílico (0,134 g, 0,312 mmol) y HCl 4 M en dioxano (2 ml, 8 mmol), en metanol seco (2 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se concentró la mezcla y después se aplicó a un cartucho de resina ácida (SCX-II, 5 g) y se eluyó con metanol 20 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 25 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).

Ejemplo 54 *

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

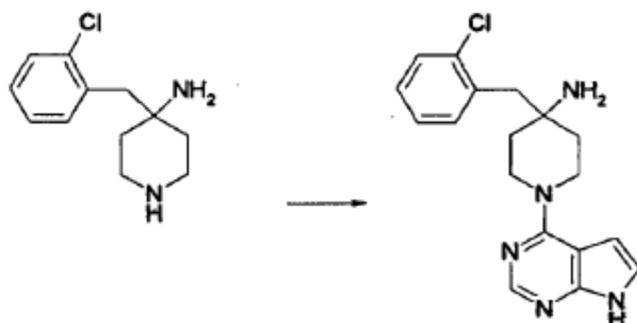


- 5 El compuesto del título se preparó de forma similar a los Ejemplos 14 y 17, usando 4-fluor-1-triisopropilsilanol-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (*Org Lett* 2003, 5, 5023-5026) en lugar de 4-cloro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina, con NMP como disolvente y calentamiento por microondas a 160 °C. LC-MS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

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).

10 Ejemplo 55

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

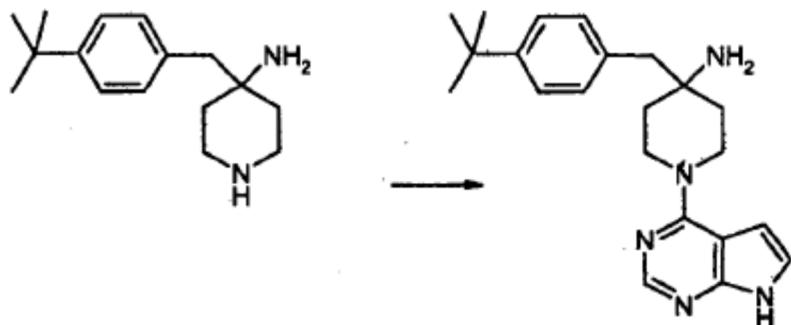


El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 53. LC-MS (LCT2) *m/z* 342 [M+H⁺], *R_t* 2,86 min.

- 15 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-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilamina

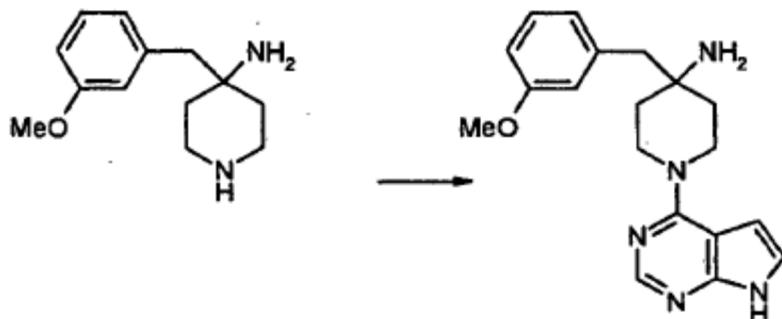


El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 53. LC-MS (LCT2) m/z 364 [M+H $^+$], R_t 4,24 min.

RMN de 1 H (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).

5 Ejemplo 57

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

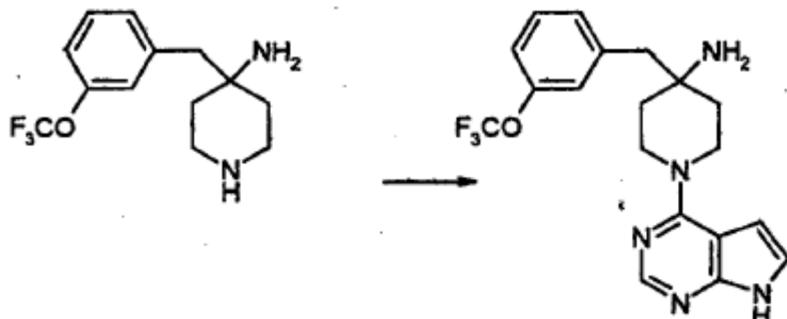


El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 53. LC-MS (LCT2) m/z 338 [M+H $^+$], R_t 2,61 min.

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



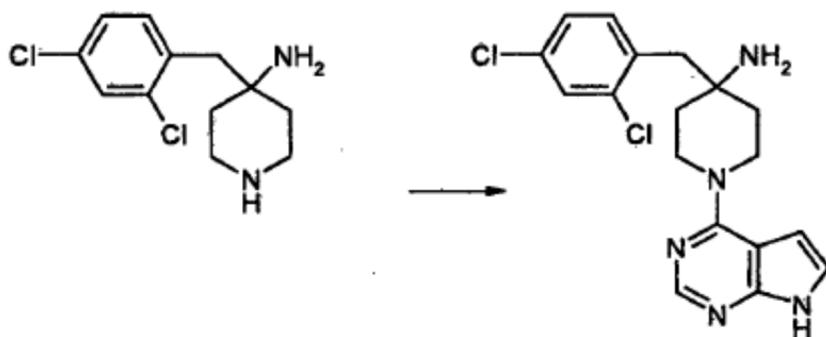
El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 53. LC-MS (LCT2) m/z 392 [M+H $^+$], R_t 3,47 min.

15 RMN de 1 H (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

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

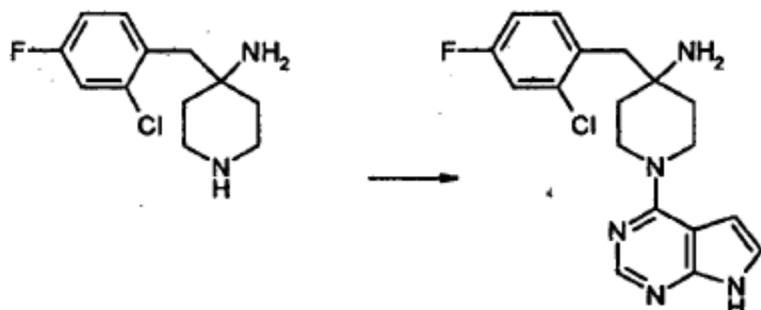


- 5 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 53. LC-MS (LCT2) m/z 376 [M+H $^+$], R_t 3,53 min.

RMN de 1 H (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

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



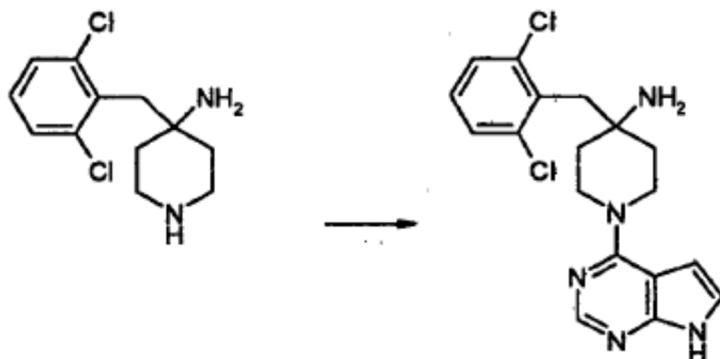
10

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

RMN de 1 H (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 61

- 15 4-(2,6-Diclorobencil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilamina

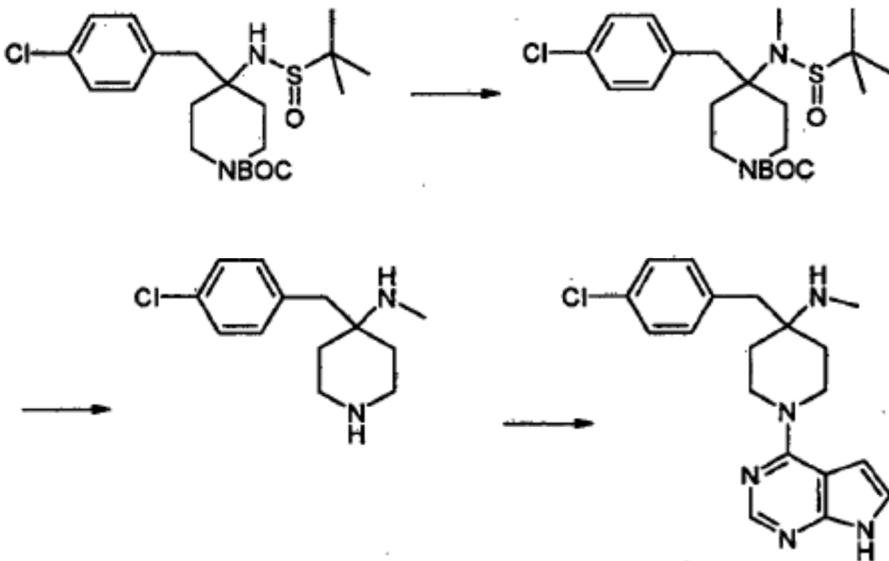


El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 53. LC-MS (LCT2) m/z 376 [$M+H^+$], R_t 3,11 min.

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).

5 Ejemplo 62

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



62A. *terc*-Butiléster de ácido 4-(4-clorobencil)-4-(2-metilpropano-2-sulfínilamino)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.

10 62B. *terc*-Butiléster de ácido 4-(4-clorobencil)-4-[metil(2-metilpropano-2-sulfínil)amino]piperidin-1-carboxílico

A una solución de *terc*-butilester de ácido 4-(4-clorobencil)-4-(2-metilpropano-2-sulfínilamino)-piperidin-1-carboxílico (205 mg, 0,478 mmol) en DMF (4,8 ml), a 0 °C, se añadió hidrógeno 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 hidrógeno 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.

15 62C. [4-(4-Clorobencil)piperidin-4-il]metilamina

20 A una solución de *terc*-butilester de ácido 4-(4-clorobencil)-4-(2-metilpropano-2-sulfínilamino)-piperidin-1-carboxílico (205 mg, 0,478 mmol) en DMF (4,8 ml), a 0 °C, se añadió hidrógeno 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 hidrógeno 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.

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.

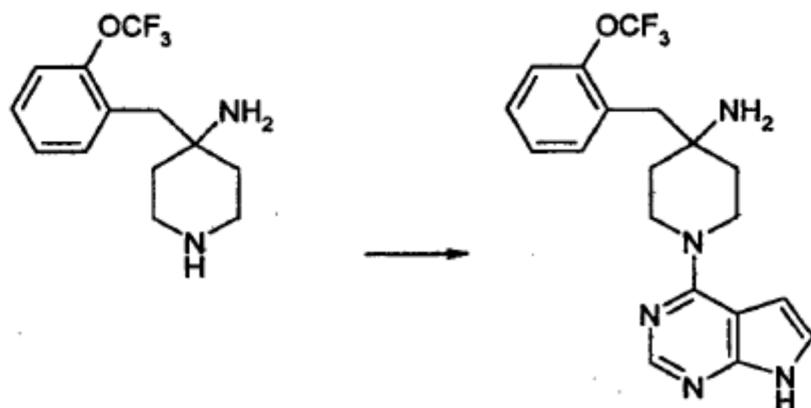
62D. [4-(4-Clorobencil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-il]metilamina

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.

- 5 RMN de 1 H (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).

Ejemplo 63

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

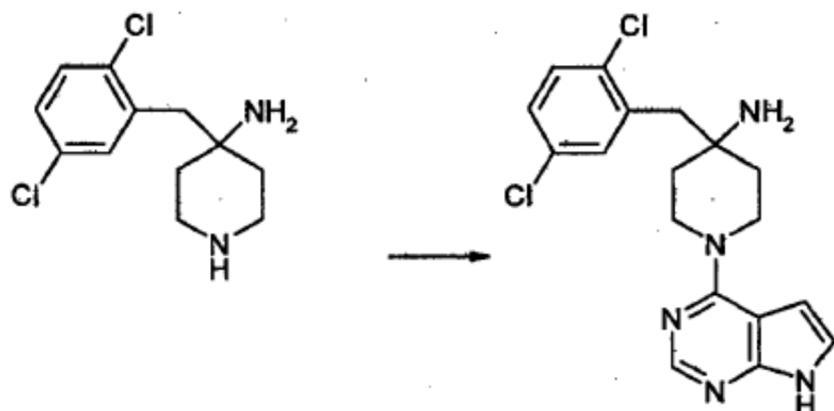


- 10 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 53. LC-MS (LCT2) m/z 392 [M+H $^+$], R_t 3,31 min.

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



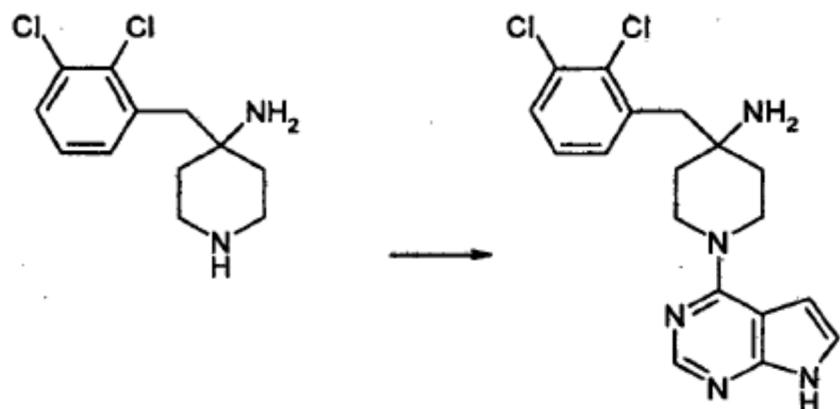
15

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.

RMN de 1 H (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 65

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

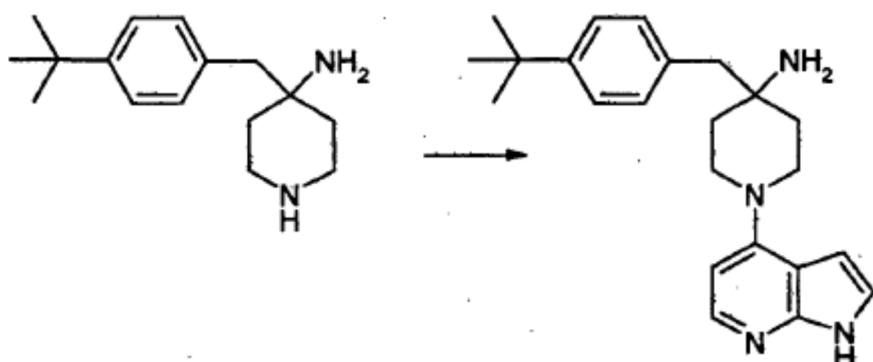


El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 53. LC-MS (LCT2) m/z 376 [M+H⁺], R_t 3,16 min.

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).

5 Ejemplo 66 *

4-(4-tert-Butylbenzil)-1-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-il)piperidin-4-ilamina

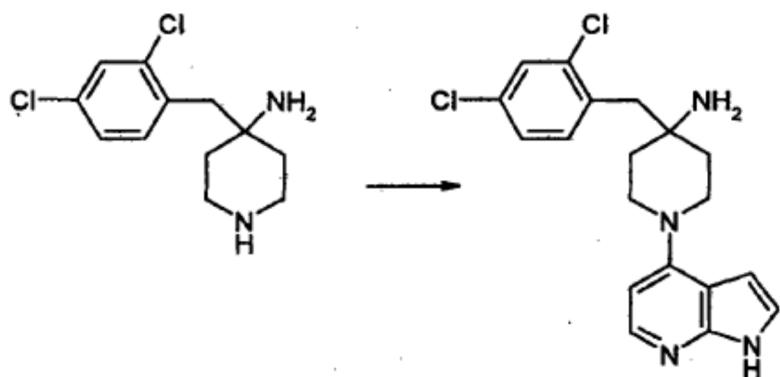


El compuesto del título se preparó de forma similar al Ejemplo 54. LC-MS (LCT2) m/z 363 [M+H⁺], R_t 3,19 min.

10 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).

Ejemplo 67 *

4-(2,4-Diclorofenil)-1-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-il)piperidin-4-ilamina

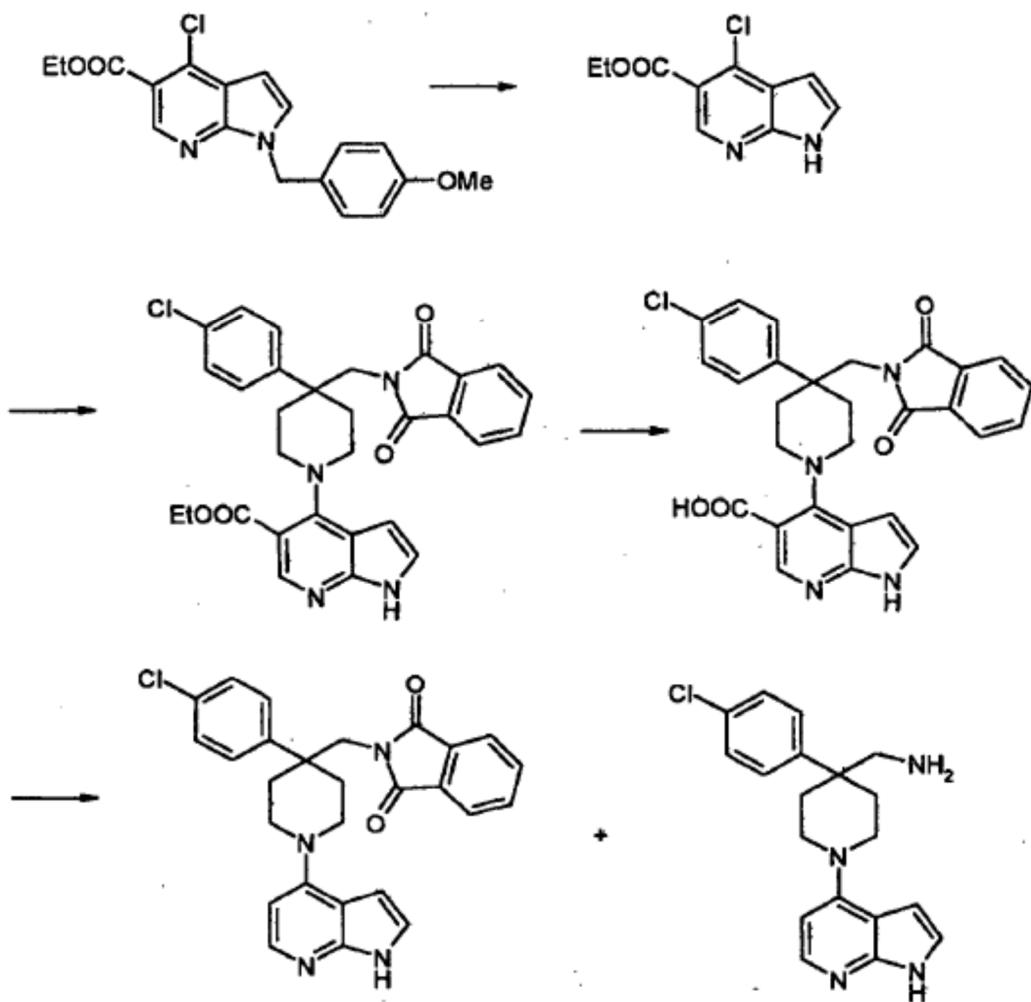


El compuesto del título se preparó de forma similar al Ejemplo 54. LC-MS (LCT2) m/z 375; 377; 379 [M+H $^+$], R_t 2,80 min.

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 *

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



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

A una solución de etiléster de ácido 4-cloro-1-(4-metoxibencil)-1*H*-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

5 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

10 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]methylamina, 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

15 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

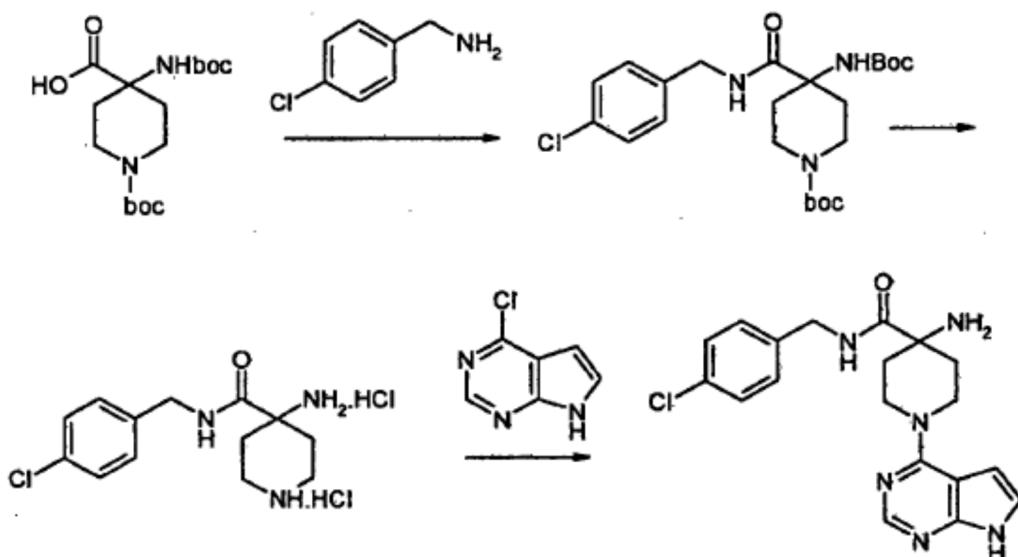
20 Se hidrolizó etiléster de ácido 4-[4-(4-clorofenil)-4-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-ilmetil)-piperidin-1-il]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-carboxílico (49 mg, 0,09 mmol) en una mezcla de NaOH 2 M (1 ml) y 1,4 dioxano (1 ml) a 80 °C durante una noche. Se acidificó la solución mediante la adición 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]-methylamina

25 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).

30 Ejemplo 69

4-Cloro-bencilamida de ácido 4-amino-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-carboxílico69A. *terc*-Butiléster de ácido 4-*terc*-butoxicarbonilamino-4-(4-cloro-bencilmcarbamoyl)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*-etildisopropilamina (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.

5

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

10

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.

15

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).

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

20

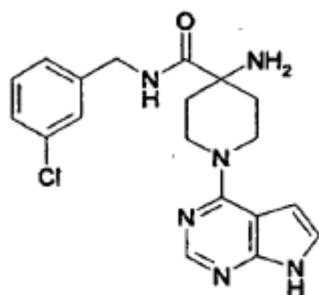
Se agitó una mezcla desgasificada de diclorhidrato de 4-cloro-bencilamida de ácido 4-amino-piperidin-4-carboxílico (48 mg, 0,13 mmol), 4-cloro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (21 mg, 0,12 mmol), trietilamina (126 μ l, 0,9 mmol) y *n*-butanol (1,2 ml) a 100 °C durante 18 horas. Se retiraron los disolventes 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.

25

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

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



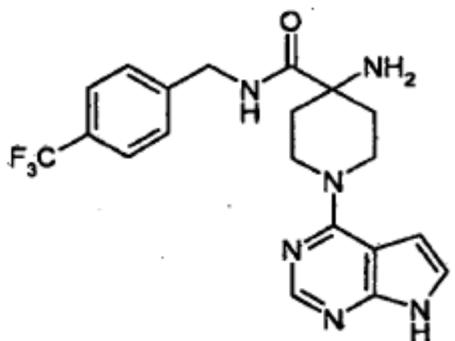
El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 69. LC-MS (LCT2) m/z 385 [M+H $^+$], R_t 2,94 min.

30

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 71

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

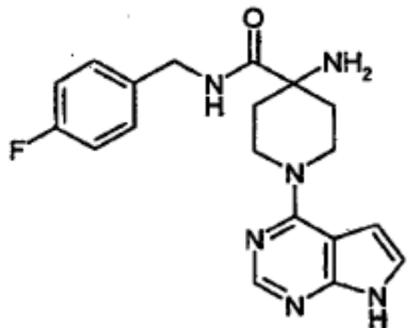


El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 69. LC-MS (LCT2) m/z 419 [M+H $^+$], R_t 3,26 min.

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).

5 Ejemplo 72

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

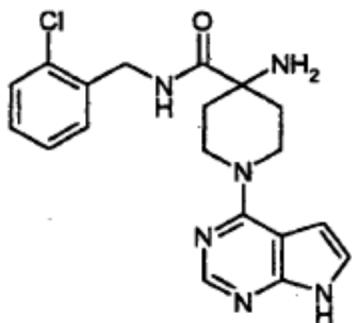


El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 69. LC-MS (LCT2) m/z 369 [M+H $^+$], R_t 2,43 min.

10 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 73

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

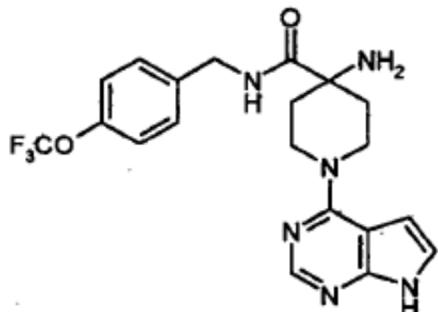


El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 69. LC-MS (LCT2) m/z 385 [M+H $^+$], R_t 2,77 min.

15 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 74

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

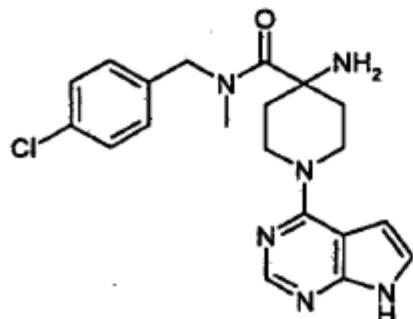


El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 69. LC-MS (LCT2) m/z 435 [M+H⁺], R_t 3,55 min.

- 5 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

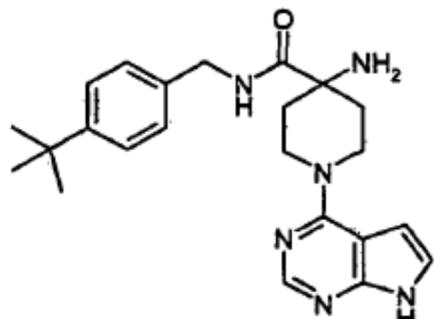


- 10 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 69. LC-MS (LCT2) m/z 399 [M+H⁺], R_t 3,13 min.

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 76

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



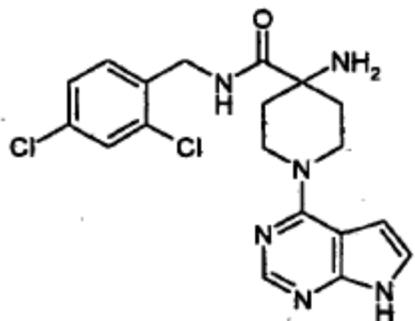
15

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 69. LC-MS (LCT2) m/z 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 77

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



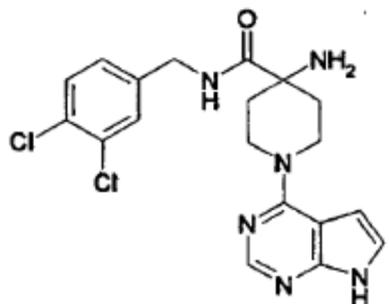
5

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).

Ejemplo 78

10 3,4-Dicloro-bencilamida de ácido 4-amino-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-carboxílico

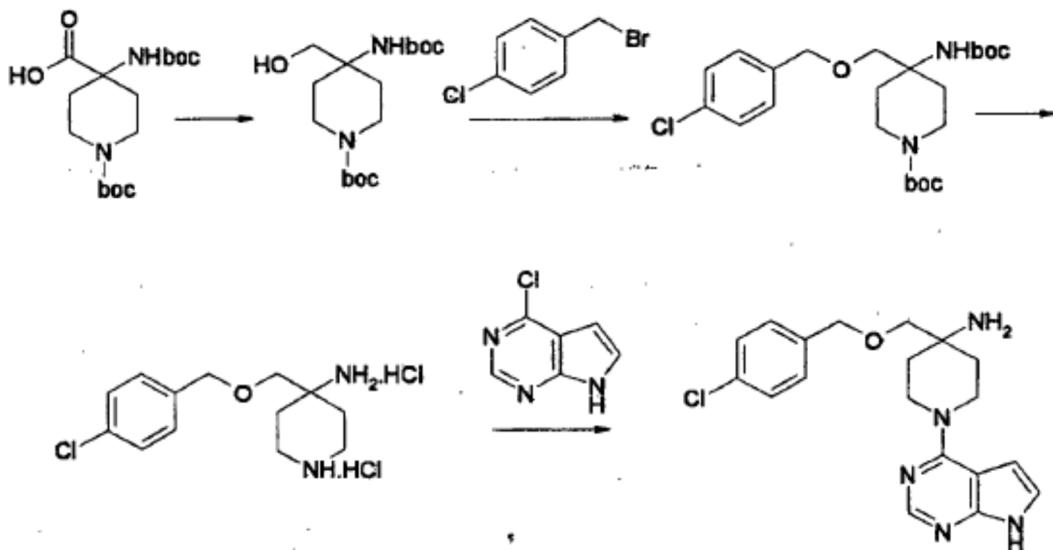


El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 69. LC-MS (LCT2) m/z 419 [M+H $^+$], R_t 3,65 min.

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).

15 Ejemplo 79

4-(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

Se añadió una solución 1 M de hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano (1,66 ml, 1,66 mmol) gota a gota a una solución enfriada (0°C) de mono-*terc*-butiléster de ácido 4-*terc*-butoxicarbonilamino-piperidin-1,4-dicarboxílico (400 mg, 1,1 mmol) en tetrahidrofurano 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*-butiléster 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.

79B. *terc*-Butiléster de ácido 4-*terc*-butoxicarbonilamino-4-(4-cloro-bencilogoximil)piperidin-1-carboxílico

A una solución fría (0°C) de *terc*-butiléster 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*-butiléster de ácido 4-*terc*-butoxicarbonilamino-4-(4-cloro-bencilogoximil)piperidin-1-carboxílico (6 mg, 0,013 mmol, 22 %). LC-MS (LCT2) m/z 477 [M+Na $^{+}$], R_{f} 8,74 min.

79C. Diclorhidrato de 4-(4-cloro-bencilogoximil)-piperidin-4-ilamina

Se añadió una solución 4 M de HCl en dioxano (0,68 ml, 2,7 mmol) gota a gota a una solución de *terc*-butiléster de ácido 4-*terc*-butoxicarbonilamino-4-(4-cloro-bencilogoximil)-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-bencilogoximil)piperidin-4-ilamina (9,2 mg, 0,028 mmol, 100 %), que se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

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).

30 79D. 4-(4-Cloro-bencilogoximil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilamina

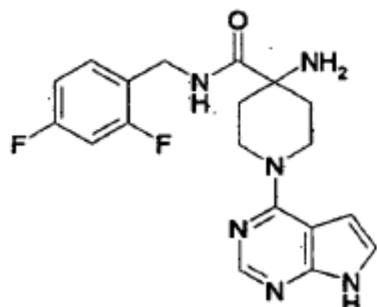
Se agitó una mezcla desgasificada de diclorhidrato de 4-(4-cloro-bencilogoximil)-piperidin-4-ilamina (9,2 mg, 0,028 mmol), 4-cloro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (5,9 mg, 0,035 mmol), trietilamina (36 μl , 0,2 mmol) y *n*-butanol (0,35 ml) a 100°C durante 17 horas. Se eliminaron los disolventes por 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-bencilogoximil)-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.

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

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

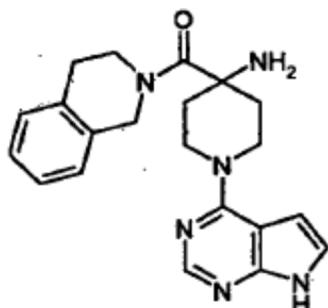


- 5 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 69. LC-MS (LCT2) m/z 387 [M+H $^+$], R_t 2,46 min.

RMN de 1 H (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}



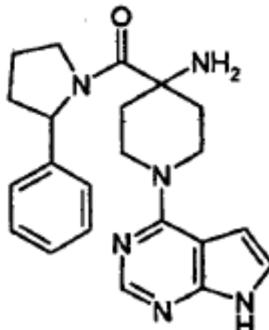
10

- 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.

RMN de 1 H (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

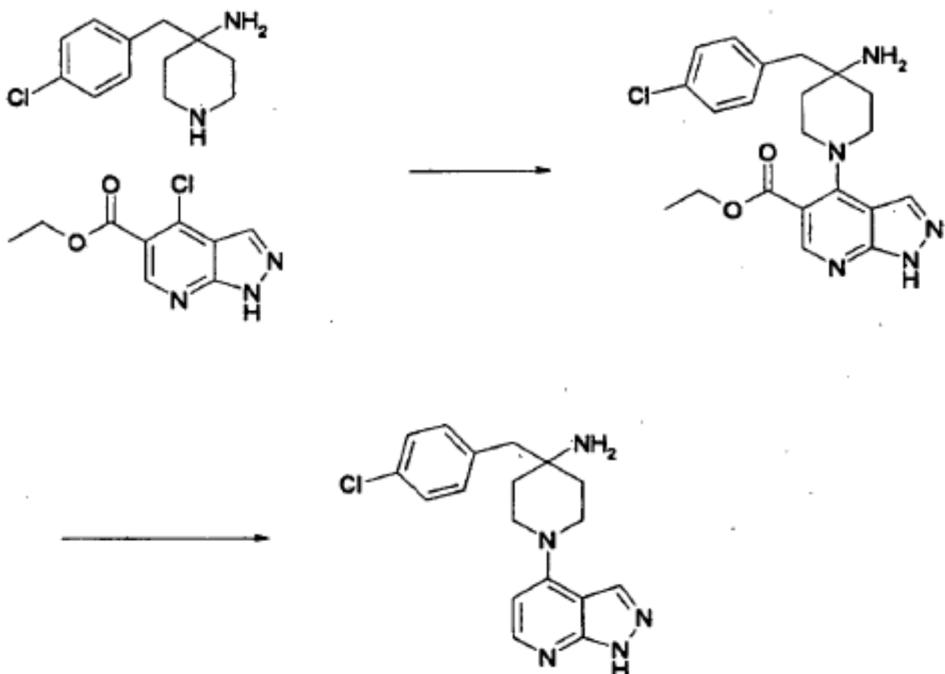
- 15 [4-Amino-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-il]-{(2-fenil-pirrolidin-1-il)-metanona}



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 1 H (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).

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

- 5 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.
- 10

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).

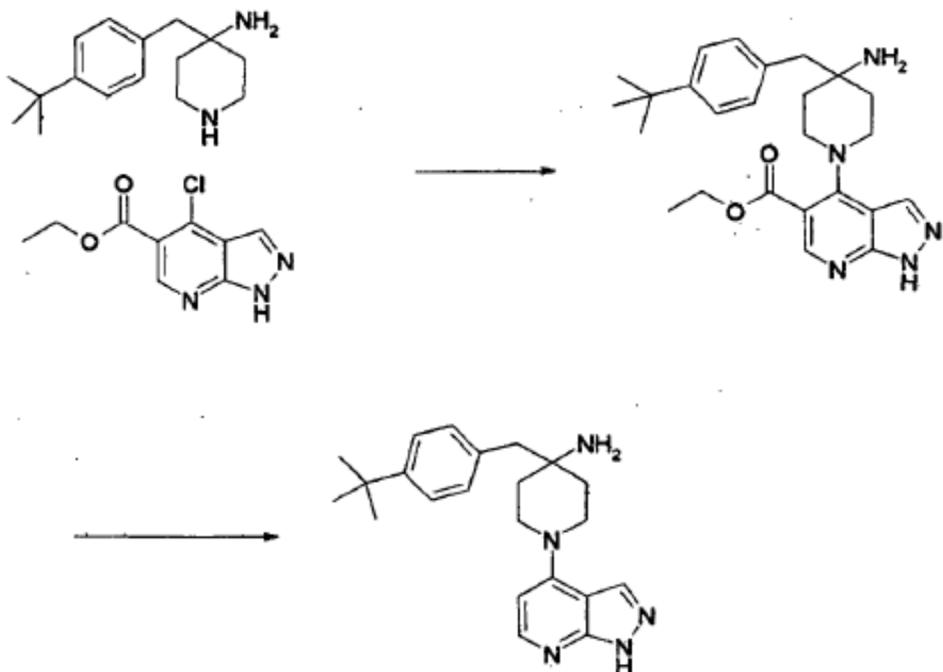
83B. 4-(4-Clorobencil)-1-(1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)piperidin-4-ilamina

- 15 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.
- 20

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).

25 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]-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-*terc*-butil-bencil)piperidin-4-ilamina (70,8 mg, 0,22 mmol) y trietilamina (150 µl) en *n*-butanol (1,5 ml)

5 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.

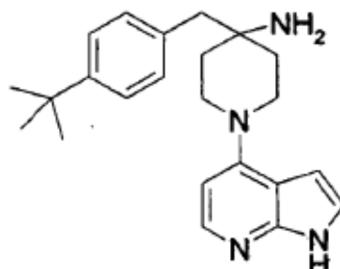
RMN de ¹H (*d*₆-DMSO) δ 1,38 (9H, s), 1,38 (3H, t, *J* = 7 Hz), 1,85 (4H, m), 3,0 (2H, s), 3,62 (2H, m), 3,70 (2H, m), 4,25 (2H, c, *J* = 7 Hz), 7,15 (2H, d, *J* = 8,2 Hz), 7,30 (2H, d, *J* = 8,2 Hz), 8,20 (1H, s), 8,40 (1H, s), 13,45 (1H, s).

10 84B. 4-(4-*terc*-Butil-bencil)-1-(1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)-piperidin-4-ilamina

Se suspendió etiléster de ácido 4-[4-amino-4-(4-*terc*-butilbencil)-piperidin-1-il]-1*H*-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.

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).

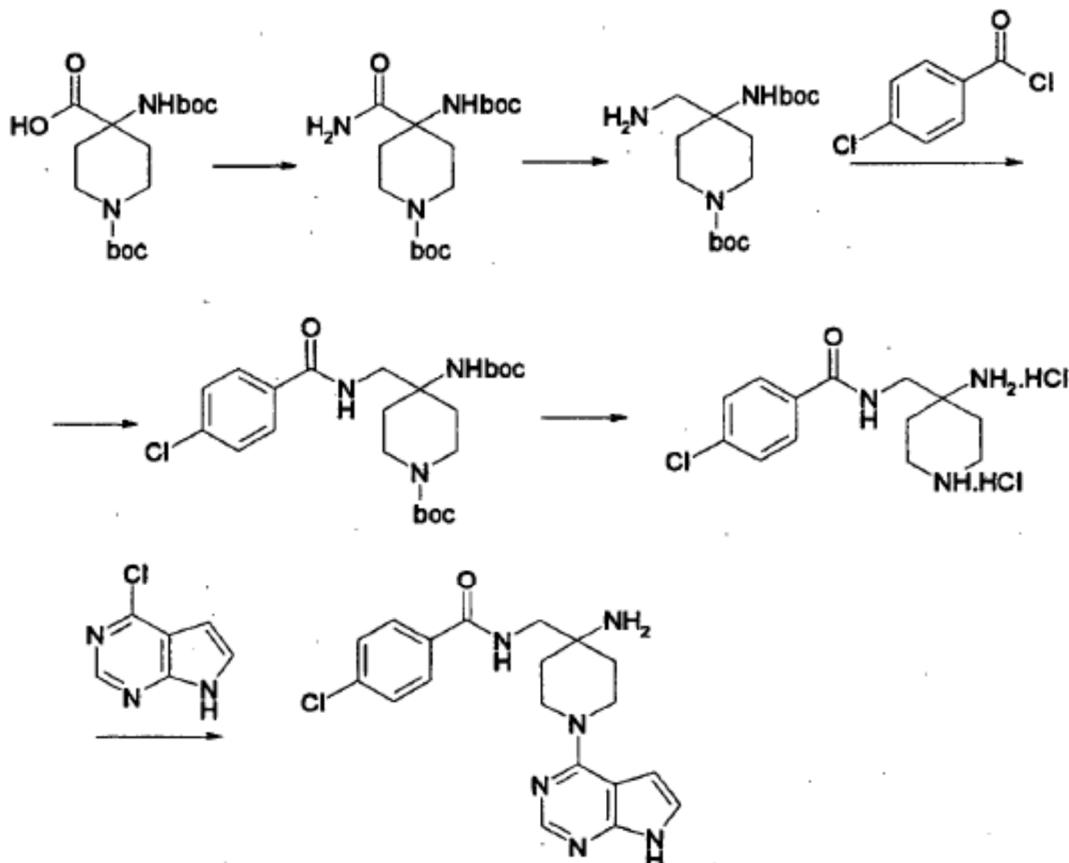
Ejemplo 85 *

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

RMN de ^1H (CD_3OD) 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

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



5

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

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 [$\text{M}+\text{Na}^+$], R_t 6,63 min.

15 86B. *terc*-Butiléster de ácido 4-aminometil-4-*terc*-butoxicarbonilamino-piperidin-1-carboxílico

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 [$\text{M}+\text{Na}^+$], 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*-butiléster de ácido 4-*terc*-butoxicarbonilamino-4-[(4-cloro-benzoilamino)metil]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

- 5 10 Se añadió una solución 4 M de HCl en dioxano (0,3 ml, 1,2 mmol) gota a gota a una solución de *terc*-butiléster de ácido 4-*terc*-butoxicarbonilamino-4-[(4-cloro-benzoilamino)-metil]-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.

- 15 RMN de 1H (CD_3OD) 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-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilmetil]-4-cloro-benzamida

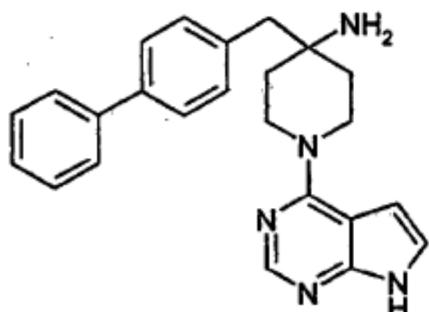
Se agitó una mezcla desgasificada de diclorhidrato de *N*-(4-aminopiperidin-4-ilmetil)-4-cloro-benzamida en bruto (6,1 mg), 4-cloro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (2,6 mg, 0,016 mmol), trietilamina (16 μ l, 0,09 mmol) y *n*-butanol (0,3 ml) a 100 °C durante 17 horas. Se concentraron los disolventes. 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-(7*H*-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 (CD_3OD) 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).

- 25 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.

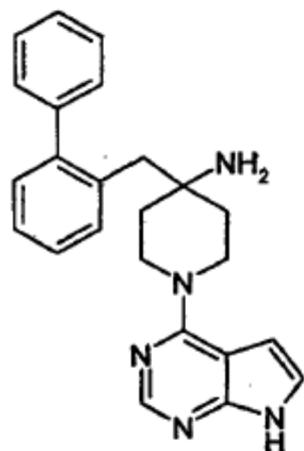
Ejemplo 87

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

- 30

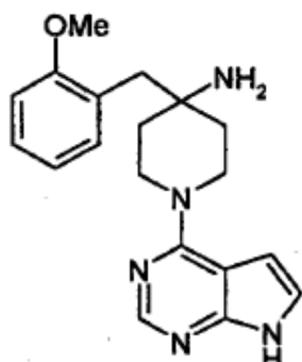
Ejemplo 88

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



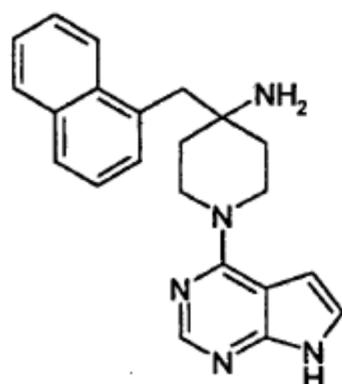
Ejemplo 89

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

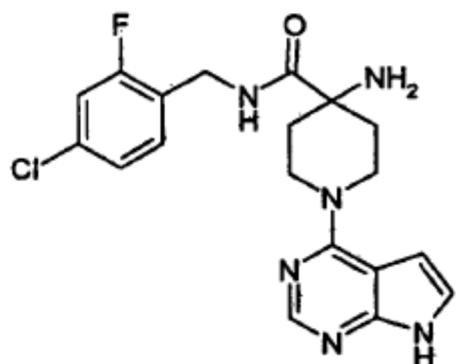


Ejemplos 91 a 94

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

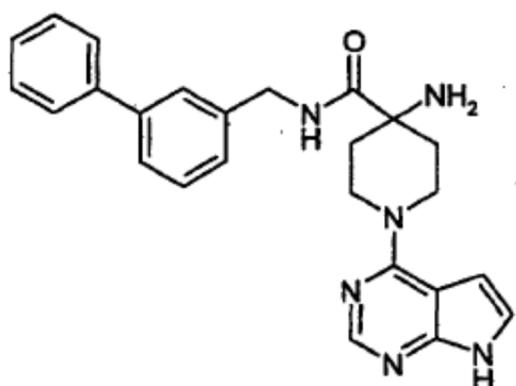
Ejemplo 91

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



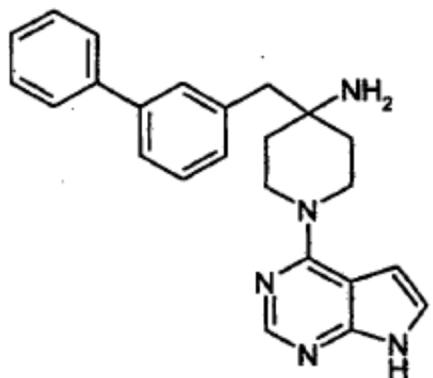
Ejemplo 92

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



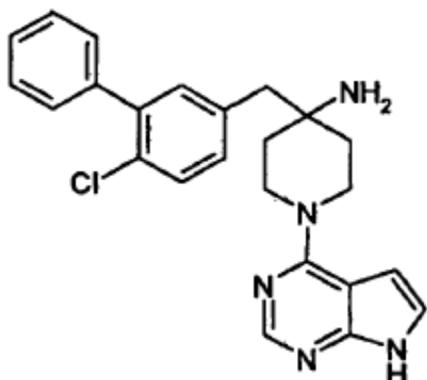
5 Ejemplo 93

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



Ejemplo 94

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



Actividad biológica

Ejemplo 95

Actividad antiproliferativa

- 5 La actividad antiproliferativa de los compuestos para el uso de acuerdo con 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 10 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 15 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 acuerdo con la invención se ensayaron contra la línea celular PC3 (referencia ATCC: CRL-1435) derivada de adenocarcinoma de próstata humano. Se encontró que muchos 20 compuestos para el uso de acuerdo con 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 farmacéuticas

Ejemplo 96

(i) Formulación de comprimidos

- 25 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.

- 30 (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.

- 35 (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 inyectable III

Una formulación para administración i.v. por inyección o infusión se puede preparar disolviendo el compuesto de fórmula (I) (por ejemplo, en forma de sal) en agua a 20 mg/ml. A continuación, el vial se sella y se esteriliza en autoclave.

5 vi) Formulación inyectable IV

Una formulación para administración i.v. por inyección o infusión se puede preparar disolviendo el compuesto de fórmula (I) (por ejemplo, en forma de sal) en agua que contiene un tampón (por ejemplo, acetato 0,2 M pH 4,6) a 20 mg/ml. A continuación, el vial se sella y se esteriliza en autoclave.

(vii) Formulación de inyección subcutánea

- 10 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.

viii) Formulación liofilizada

- 15 Se colocan alícuotas del compuesto formulado de fórmula (I) en viales de 50 ml y se liofilizan. Durante la liofilización, las composiciones se congelan usando un protocolo de congelación de una etapa a (-45 °C). La temperatura se eleva hasta -10 °C para el recocido, luego se baja a congelación a -45 °C, seguido de un secado primario a +25 °C durante aproximadamente 3400 minutos, seguido de un secado secundario con etapas aumentadas si la temperatura es de 50 °C. La presión durante el secado primario y secundario se establece en 80 militor.

Ejemplo 97: Protocolo de ensayo de ROCK-II (h)

- 20 En un volumen de reacción final de 25 µl, se incuba ROCK-II (h) (5-10 mU) con Tris 50 mM pH 7,5, EGTA 0,1 mM, KEAKEKRQEIQIAKRRRLSSLRASTSKSGGSQK 10 mM y [γ -33P-ATP] (actividad específica aprox. 500 cpm/pmol, concentración según se requiera). La reacción se inicia mediante la adición de la mezcla de MgATP. Despues de la incubación durante 40 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detiene mediante la adición de 5 µl de una solución de ácido fosfórico al 3%. A continuación, se vierten 10 µl de la reacción sobre una esterilla filtrante P30 y se lavan tres veces durante 5 minutos en ácido fosfórico 75 mM y una vez en metanol antes del secado y el recuento de centelleo.

Ejemplo 98: Actividad anti-ROCK-II

El compuesto de diversos ejemplos descritos anteriormente, incluidos los ejemplos de referencia 4 y 54, se probaron para determinar la actividad anti-ROCK-II (ensayo como se describe anteriormente):

Ejemplo No.	IC ₅₀ (µM)
4	>1
14	<0,1
17	<1
30	<0,03
54	<0,01
69	0,143
55	>1
56	2,7
59	<0,03

30

Por tanto, los compuestos probados mostraron actividad inhibidora contra ROCK-II.

Ejemplo 99: Ensayo radiométrico P70s6

Descripción general

La enzima P70S6 se adquirió de Upstate y se usa a 2 nM en el ensayo.

- 35 El cóctel de sustrato S6 (AKRRRLSSLRA) se usó a 25 µM (no se ha determinado la Km). En la reacción de transferencia de fosforilo, el fosfato de 33P- γ del ATP se transfiere al residuo de serina. La mezcla de reacción se

transfiere a una placa de filtro de fosfocelulosa donde el péptido se une y el ATP no utilizado se elimina por lavado. Después del lavado, se añade centelleo y se mide la actividad incorporada mediante recuento de centelleo.

Reactivos

- 5 Quinasa P70S6 (T412E) activa de Upstate (# 14-486)

Cóctel de sustrato de quinasa S6 de Upstate (# 20-122)

Tampón de ensayo	10mM MOPS pH 7.0
	0,1mg/ml BSA
	0,001% Brij-35
	0,5% glicerol
	EDTA 0,2mM
	MgCl ₂ 10mM
	0,01% β-mercaptoetanol
	Elaborado como reserva 10X, almacenado a 20 °C en alícuotas de 2 ml
	ATP 15µM

Se añadió ATP (reserva 10 mM) recién preparado a partir de reservas concentradas.

- 10 El ATP se descompondrá con el tiempo, se mantendrá en hielo en la medida de lo posible y usará pequeñas alícuotas para garantizar que el caldo esté fresco.

γ³³P-ATP APBiotech (BF1000)

12,5% de ácido ortofosfórico

0,5% de ácido ortofosfórico

Microscint 20 (Packard)

- 15 Preparación del ensayo

Mezcla de enzimas (por 1 ml - 100 puntos de ensayo):

743,75 µl H₂O

250 µl de tampón de ensayo 10x

3.75 µl 10mM ATP

- 20 2,5 µl de enzima

Mezcla de sustrato (por 1 ml - 100 puntos de ensayo):

250 µl de sustrato de cóctel S6

750 µl H₂O

3,5 µl de ³³P-ATP (BF1000 de APBiotech)

- 25 La cantidad de ³³P-ATP agregada asume que está en su fecha de referencia. La cantidad exacta debe ajustarse con el tiempo.

Compuestos: preparar una curva de dilución en DMSO en una placa de polipropileno de 96 pocillos hasta una concentración de ensayo final 40x (DMSO final al 2,5%).

Diluir 1:8 en agua (agregar 5 µl de compuesto a 35 µl de agua es suficiente).

- 30 Configuración del ensayo

En una placa de polipropileno de 96 pocillos añadir en orden:

5 µl de compuesto

10 µl de mezcla de sustrato

10 µl de mezcla de enzimas.

- 5 La concentración final de ATP es de aproximadamente 15 µM. KM para ATP calculado radiométricamente a 47 uM. Los controles son "sin compuesto" (solo DMSO) y "sin enzima" (usar 10 µl de la mezcla de enzimas antes de agregar la enzima). Cubrir con un sello de placa (TopSeal A - Packard) o una tapa de plástico de la placa de filtro (barrera de radiación moderada). Mezclar agitando suavemente. Incubar a temperatura ambiente durante 50 minutos. Detener la reacción agregando 20 µl de ácido ortofosfórico al 2%.

10 Etapa de filtración

Humedecer previamente los pocillos de una placa Millipore MAPH NOB con 50 µl de tampón de lavado con ácido ortofosfórico al 0,5%. Filtrar el líquido a través de una unidad de filtración al vacío Millipore. Transferir la totalidad de la reacción detenida a los pocillos. Filtrar a través. Lavar dos veces con 200 µl de tampón de lavado con ácido ortofosfórico al 0,5%. Aspirar hasta que esté casi seco. Retirar el soporte de la placa y dejar que los filtros se sequen adicionalmente sobre papel de seda. Encajar la placa en un adaptador para Packard TopCount. Añadir 20 µl de centelleante Microscint 20, sellar con una lámina de Topseal A y contar durante 30 segundos en el TopCount.

- 15 Ejemplo 100: Actividad anti-P70S6K

Los compuestos de diversos ejemplos, incluidos los ejemplos de referencia 4 y 54, se probaron para determinar la actividad anti-P70S6K (ensayo como se describe anteriormente):

Ejemplo No.	IC ₅₀ (µM)
4	3
17	0,094
25	0,013
30	0,007
54	0,03
69	0,018
56	0,18
59	0,059

20

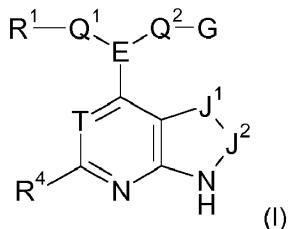
Por tanto, todos los compuestos ensayados mostraron actividad inhibidora contra P70S6K.

Equivalentes

- 25 Los ejemplos anteriores se presentan con el propósito de ilustrar la invención y no deben interpretarse como que imponen ninguna limitación al alcance de la invención. Será evidente que se pueden realizar numerosas modificaciones y alteraciones en las realizaciones específicas de la invención descritas anteriormente e ilustradas en los ejemplos y que están incluidas en la invención siempre que estén dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto para uso en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o afección que es metástasis tumoral; en el que el compuesto es un compuesto de fórmula (I):



5 o sales, solvatos, tautómeros o N-óxidos del mismo, en la que

T es N;

J¹-J² representa un grupo HC=CH;

E es un grupo piperidina en el que el átomo de nitrógeno del anillo de piperidina está unido al grupo bicíclico y en el que el grupo piperidina no está sustituido o está sustituido con hasta 4 grupos sustituyentes R¹;

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

G es NR²R³;

15 R¹ es hidrógeno o un grupo arilo o heteroarilo, con la condición de que cuando R¹ es hidrógeno, entonces Q² es un enlace, en el que cuando R¹ es un grupo arilo o heteroarilo, R¹ no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes R¹;

R² y R³ se seleccionan independientemente de hidrógeno; hidrocarbilo C¹-₄ y acilo C¹-₄; y

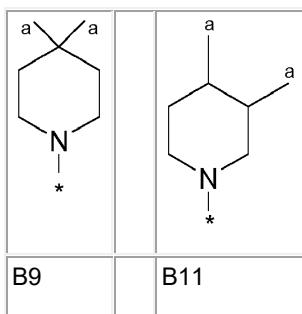
R⁴ es hidrógeno;

20 R¹⁰ se selecciona de halógeno, hidroxi, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, amino, mono o di-hidrocarbilamino C¹-₄, grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros en el anillo; un grupo Ra-Rᵇ en el que R⁸ es un enlace, O, CO, X¹C(X²), C(X²)X¹, X¹C(X²)X¹, S, SO, SO₂, NR⁹, SO₂NR⁹ o NR⁹SO₂; y Rᵇ se selecciona de hidrógeno, grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros del anillo, y un grupo hidrocarbilo C¹-₈ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, oxo, halógeno, ciano, nitro, carboxi, amino, mono- o di-hidrocarbilamino C¹-₄, grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros del anillo

25 y en los que uno o más átomos de carbono del grupo hidrocarbilo C¹-₈ pueden estar opcionalmente reemplazados por O, S, SO, SO₂, NR⁹, X¹C(X²), C(X²)X¹ o X¹C(X²)X¹; con la condición de que cuando el grupo sustituyente R¹⁰ comprende o incluye un grupo carbocíclico o heterocíclico, dicho grupo carbocíclico o heterocíclico puede estar sin sustituir o puede estar en sí mismo sustituido con uno o más grupos sustituyentes adicionales R¹⁰ donde (i) los dichos grupos R¹⁰ sustituyentes adicionales incluyen grupos carbocíclicos o heterocíclicos, que en sí mismos no están sustituidos adicionalmente; o (ii) los dichos grupos sustituyentes adicionales R¹⁰ no incluyen grupos carbocíclicos o heterocíclicos, pero por lo demás se seleccionan de los grupos listados anteriormente en la definición de R¹⁰; y

R⁹ se selecciona de hidrógeno e hidrocarbilo C¹-₄; y
X¹ es O, S o NR⁹ y X² es =O, =S o =NR⁹.

2. Un compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que E se selecciona de B9 y B11.



en el que los puntos de unión a los grupos Q¹ y Q² se muestran como ^a y los puntos de unión al grupo bicíclico se muestran como *.

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

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

5. Un compuesto para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el compuesto se administra en terapia de combinación con uno, dos, tres, cuatro o más de otros agentes terapéuticos.

10 6. Un compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el compuesto y otros agentes terapéuticos se administran simultáneamente.

7. Un compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el compuesto y otros agentes terapéuticos se administran secuencialmente.

8. Un compuesto para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, en el que los otros agentes terapéuticos son:

15 • un inhibidor de la topoisomerasa I;

• un antimetabolito;

• un agente direccionado a la tubulina;

• un aglutinante del ADN e inhibidores de la topoisomerasa II;

• un agente alquilante;

20 • un anticuerpo monoclonal;

• una antihormona;

• un inhibidor de la transducción de señales;

• un inhibidor de proteasoma;

• una ADN metiltransferasa;

25 • una citoquina o retinoide; o

• una terapia dirigida a la cromatina.

9. Un compuesto para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, en el que los otros agentes terapéuticos son eritropoyetina (EPO), factor estimulante de colonias de macrófagos de granulocitos (GM-CSF), factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), zoledronato, pamidronato, ibandronato, dexametazona, prednisona, prednisolona, acetato de octreótido, leucovorina, ácido folínico o acetato de megestrol.

30 10. Un compuesto para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el compuesto se administra junto con radioterapia, terapia fotodinámica, terapia génica, cirugía o dietas controladas.