

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 368 493**

51 Int. Cl.:

A61K 31/52 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

C07D 473/34 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05797685 .4**

96 Fecha de presentación: **25.10.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1812004**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **01.08.2007**

54 Título: **DERIVADOS DE PIRIDINA Y PIRIMIDINA ORTOCONDENSADOS (POR EJEMPLO PURINAS) COMO INHIBIDORES DE PROTEÍNA-QUINASAS.**

30 Prioridad:
25.10.2004 GB 0423655
25.10.2004 US 621821 P
24.05.2005 US 684119 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
17.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
17.11.2011

73 Titular/es:
Astex Therapeutics Limited
436 Cambridge Science Park Milton Road
Cambridge CB4 0QA, GB;
The Institute of Cancer Research: Royal Cancer Hospital y
Cancer Research Technology Limited

72 Inventor/es:
BERDINI, Valerio; BOYLE, Robert George;
SAXTY, Gordon; WALKER, David Winter;
WOODHEAD, Steven John; WYATT, Paul Graham;
CALDWELL, John; COLLINS, Ian;
DA FONSECA, Tatiana Faria y DONALD, Alastair

74 Agente: **Aznárez Urbietta, Pablo**

ES 2 368 493 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 piridina y pirimidina ortocondensados (por ejemplo purinas) como inhibidores de proteína-quinasas

Solicitudes relacionadas

- 5 Esta solicitud está relacionada con las solicitudes de patente provisional de Estados Unidos US 60/621.821 (solicitada el 25 de octubre de 2004) y US 60/684.119 (solicitada el 24 de mayo de 2005), cuyos contenidos se incorporan aquí por referencia.

Campo de la técnica

- 10 La presente invención se refiere a compuestos de purina, purinona, desazapurina y desazapurinona que inhiben o modulan la actividad de la proteína-quinasa B (PKB) y de la proteína-quinasa A (PKA), al uso de estos compuestos en el tratamiento o la profilaxis de afecciones o enfermedades en las que intervienen PKB y PKA y a nuevos compuestos que presentan una actividad inhibidora o moduladora de PKB y PKA. También están previstas composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos y nuevos productos químicos intermedios.

Antecedentes de la invención

- 15 Las proteína-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 en función de los sustratos que fosforilan (por ejemplo proteína-tirosina, proteína-serina/treonina, lípidos, etc.). Se han identificado motivos de secuencia que corresponden en general a cada una de estas familias de quinasas (por ejemplo Hanks, S. K., Hunter, T., *FASEB J.*, 9:576-596 (1995); Knighton y col., *Science*, 253:407-414 (1991); Hiles y col., *Cell*, 70:419-429 (1992); Kunz y col., *Cell*, 73:585-596 (1993); García-Bustos y col., *EMBO J.*, 13:2352-2361 (1994)).

- 25 Las proteína-quinasas se pueden caracterizar por sus mecanismos de regulación. Estos mecanismos incluyen, por ejemplo, autofosforilación, transfosforilación por otras quinasas, interacciones proteína-proteína, interacciones proteína-lípido e interacciones proteína-polinucleótido. Una proteína quinasa individual puede estar regulada por más de un mecanismo.

- 30 Las quinasas regulan muchos procesos celulares diferentes incluyendo, de forma no limitativa, proliferación, diferenciación, apoptosis, motilidad, transcripción, traducción y otros procesos de señales, mediante la adición de grupos fosfato a proteínas diana. Estos eventos de fosforilación actúan como conmutadores de conexión/desconexión que pueden modular o regular la función biológica de la proteína diana. La fosforilación de proteínas diana se produce en respuesta a diversas 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 (directa o indirectamente) por ejemplo una enzima metabólica, una proteína reguladora, un receptor, una proteína citoesquelética, un canal o bomba de iones o un factor de transcripción. Se ha establecido una relación entre el proceso de señales incontrolado debido a un control defectuoso de la fosforilación de proteínas y diversa enfermedades, incluyendo, por ejemplo, inflamación, cáncer, alergia/ asma, enfermedades y trastornos del sistema inmunológico, enfermedades y trastornos del sistema nervioso central y angiogénesis.

- 40 La apoptosis o muerte celular programada es un importante proceso fisiológico que elimina células que ya no son requeridas por un organismo. El proceso es importante en el crecimiento y desarrollo embrionario temprano, ya que permite la descomposición controlada no necrótica, 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 celulares en desarrollo. Existen varios puntos de control en el ciclo de crecimiento celular en los que se controlan cuidadosamente los daños de ADN y la integridad genómica. La respuesta a la detección de anomalías en dichos puntos de control consiste en detener el crecimiento de las células correspondientes e iniciar procesos de reparación. Si los daños o anomalías no pueden ser reparados, la célula dañada inicia la apoptosis para evitar la propagación de defectos y errores. Las células cancerosas contienen sistemáticamente numerosas mutaciones, errores o reorganizaciones en su ADN cromosómico. Existe la creencia generalizada de que esto se produce en parte porque la mayoría de los tumores tienen un defecto en uno o más de los procesos responsables de la iniciación del proceso apoptótico. Los mecanismos de control normales no pueden matar las células cancerosas y los errores cromosómicos o de codificación de ADN continúan propagándose. En consecuencia, el restablecimiento de estas señales pro-apoptóticas o la supresión de señales de supervivencia no reguladas constituyen un medio atractivo para tratar el cáncer.

- 55 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, interviene en el aumento de la resistencia a la apoptosis o de respuestas de supervivencia en muchas células. Existe una cantidad considerable de datos que indican que esta vía es una importante

vía de supervivencia utilizada por muchos factores de crecimiento para suprimir la apoptosis. Las enzimas de la familia PI3K se activan por una serie de factores de crecimiento y supervivencia, por ejemplo EGF, PDGF y, a través de la generación de fosfatidilinositoles, inicia la activación de los eventos de señales aguas abajo, incluyendo la actividad de las quinasas PDK1 y la proteína-quinasa B (PKB), también conocida como akt. Esto también es aplicable a tejidos huésped, por ejemplo células endoteliales vasculares y también neoplasias. La PKB es una proteína ser/thr quinasa que consiste en un dominio quinasa junto con un dominio PH N-terminal y un dominio regulador C-terminal. La propia enzima PKB_{alfa} (akt1) se fosforila en Thr 308 por PDK1 y en Ser 473 por una quinasa denominada PDK2, mientras que la PKB_{beta} (akt2) se fosforila en Thr 309 y en Ser 474 y la PKB_{gamma} (akt3) se fosforila en Thr 305 y en Ser 472.

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

La PKB activada fosforila a su vez una serie de sustratos, contribuyendo a la respuesta de supervivencia general. Si bien no podemos estar seguros de comprender todos los factores responsables de la intervención en la respuesta de supervivencia dependiente de la PKB, se cree que algunas acciones importantes son la fosforilación y la inactivación del factor pro-apoptótico BAD y caspasa 9, la fosforilación de factores de transcripción *Forkhead*, por ejemplo FKHR, que conducen a su exclusión del núcleo, y la activación de la vía Nf-kappaB mediante fosforilación de quinasas aguas arriba en la cascada.

Además de las acciones anti-apoptóticas y pro-supervivencia de la vía PKB, la enzima también desempeña una función importante en el fomento de la proliferación celular. De nuevo es probable que en esta acción intervengan otras acciones diversas. Se cree que algunas de éstas son la fosforilación e inactivación del inhibidor de quinasa dependiente de ciclina p21^{Cip/WAF1} y la fosforilación e inactivación de mTOR, una quinasa que controla diversos aspectos referentes al tamaño celular, al crecimiento y la traducción proteica.

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

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

La vía de PKB también actúa en el crecimiento y la supervivencia de tejidos normales y se puede regular durante la fisiología normal para controlar la función celular y tisular. Por consiguiente, en los trastornos asociados a una proliferación y supervivencia no deseada de células y tejidos normales también puede resultar terapéuticamente beneficioso un tratamiento con un inhibidor de la PKB. Estos trastornos son, por ejemplo, trastornos de inmunocitos asociados a un desarrollo y una supervivencia prolongados de una población celular que conducen a una respuesta inmunitaria prolongada y regulada por incremento. Por ejemplo, una respuesta de los linfocitos T y B a antígenos o factores de crecimiento afines, tales como interferón-gamma, activa la vía PI3K/PKB y es responsable de mantener la supervivencia de los clones de linfocitos específicos de antígeno durante la respuesta inmunitaria. Bajo condiciones en las que los linfocitos y otros inmunocitos responden a autoantígenos o a antígenos extraños inapropiados, o en las que otras anomalías conducen a una activación prolongada, la vía de PKB aporta una importante señal de supervivencia que impide los mecanismos normales con los que se pone fin a la respuesta inmunitaria a través de la apoptosis de la población celular activada. Existe una cantidad considerable de pruebas que demuestran el desarrollo de poblaciones de linfocitos que responden a autoantígenos en caso de enfermedades autoinmunes tales como esclerosis múltiple y artritis. El desarrollo de poblaciones de linfocitos que responden de forma inadecuada a antígenos extraños es una característica de otro grupo de enfermedades, por ejemplo respuestas alérgicas y asma. En resumen, la inhibición de la PKB podría proporcionar un tratamiento beneficioso en caso de trastornos inmunitarios.

Otros ejemplos de desarrollo, crecimiento, proliferación, hiperplasia y supervivencia inapropiados de células normales en los que la PKB puede desempeñar alguna función incluyen, de forma no limitativa, aterosclerosis, miopatía cardíaca y la glomerulonefritis.

5 Además del papel desempeñado en el crecimiento y la supervivencia celular, la vía de PKB interviene en el control del metabolismo de la glucosa por insulina. Las pruebas disponibles de ratones con deficiencia de las isoformas alfa y beta de la PKB sugieren que en esta acción interviene principalmente la isoforma beta. En consecuencia, los moduladores de la actividad de PKB también pueden resultar útiles en enfermedades en las que se produce una disfunción del metabolismo de la glucosa y del almacenamiento de energía, tales como diabetes, enfermedades metabólicas y obesidad.

10 La proteína-quinasa dependiente de AMP cíclico (PKA) es una proteína-quinasa de serina/treonina que fosforila una amplia gama de sustratos y que interviene en la regulación de muchos procesos celulares, incluyendo crecimiento celular, diferenciación celular, conductividad del canal de iones, transcripción de genes y liberación sináptica de neurotransmisores. En su forma activa, la holoenzima PKA es un tetrámero que incluye dos subunidades reguladoras y dos subunidades catalíticas.

15 La PKA actúa como un enlace entre eventos de transducción de señales en los que interviene la proteína G y los procesos celulares que éstos regulan. La unión de un ligando hormonal, como glucagón, a un receptor transmembrana activa una proteína G acoplada al receptor (proteína hidrolizante y de unión a GTP). Al activarse, la subunidad alfa de la proteína G se disocia y se une a la adenilato-ciclasa, activándola, y ésta a su vez convierte el ATP en AMP cíclico (AMPC). El AMPC así producido se une después a las subunidades reguladoras de la PKA, lo que conduce a la disociación de las subunidades catalíticas asociadas. Las subunidades catalíticas de la PKA, que están inactivas cuando están asociadas a las subunidades reguladoras, se activan al disociarse y participan en la fosforilación de otras proteínas reguladoras.

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

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

También se ha observado que algunas mutaciones en la subunidad reguladora de la PKA pueden conducir a una hiperactivación en el tejido endocrino.

40 Debido a la diversidad e importancia de la PKA como mensajera en la regulación celular, las respuestas anormales de la AMPC pueden conducir a diversas enfermedades humanas derivadas de ellas, tal como crecimiento y proliferación celular irregulares (Stratakis, C.A.; Cho-Chung, Y.S.; Protein Kinase A and human diseases, Trends Endocri. Metab. 2002, 13, 50-52). Se ha observado una sobreexpresión de PKA en diversas células cancerosas humanas, incluyendo las de pacientes con cáncer de ovario, mama y colon. Por consiguiente, la inhibición de PKA podría ser una propuesta para el tratamiento del cáncer (Li, Q.; Zhu, G-D.; Current Topics in Medicinal Chemistry, 2002, 2, 939-971).

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

50 Estado anterior de la técnica

Ya se han descrito diversas clases de compuestos que muestran una actividad inhibidora de la PKA y la PKB.

Por ejemplo, el documento WO 01/91754 (Yissum) describe un tipo de isoquinolinil-sulfonamido-diaminas que tienen actividad inhibidora de la PKB.

55 El documento WO 93/13072 (Italfarmaco) describe un tipo de bis-sulfonamido-diaminas como inhibidores de proteína-quinasas.

El documento WO 99/65909 (Pfizer) describe un tipo de compuestos de pirrol[2,3-d]pirimidina que presentan actividad de proteína tirosina-quinasa y que son potencialmente útiles como agentes inmunosupresores.

5 El documento WO 2004/074287 (Astra Zeneca) describe piperazinil-piridil amidas útiles en el tratamiento de enfermedades autoinmunes como la artritis. El grupo piperazina en los compuestos puede estar unido a un grupo purina.

El documento WO 02/18348 (F. Hoffman, La Roche) describe un tipo de derivados de amino-quinazolina como antagonistas adrenérgicos alfa-1. Un método para preparar compuestos de amino-quinazolina implica el uso de una amina cíclica gem-disustituida, tal como una piperidina, en la que uno de los sustituyentes gem es un grupo aminometilo.

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

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

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

El documento WO 2004/043380 (Harvard *College y col.*) describe 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) describe derivados de piperidina gem-disustituidos que muestran actividad inhibidora de la farnesil-transferasa.

20 El documento EP 1568699 (Eisai) describe compuestos anillos fusionados de 1,3-dihidroimidazol que muestran actividad inhibidora de la DPPiV. De acuerdo con la descripción, los compuestos tienen un rango de usos potenciales, incluyendo el tratamiento del cáncer.

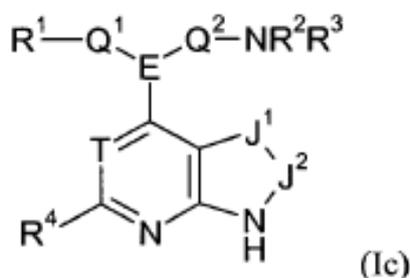
25 Los documentos US 2003/0073708 y US 2003/045536 (ambos a nombre de Castelhana y col.), WO 02/057267 (OSI Pharmaceuticals) y WO 99/62518 (Cadus Pharmaceutical Corporation) describen en cada caso un tipo de 4-aminodesazapurinas en las que el grupo 4-amino puede formar parte de una amina cíclica tal como azetidina, pirrolidina y piperidina. De acuerdo con la descripción, los compuestos presentan actividad antagonista del receptor de adenosina.

El documento US 6162804 (Merck) describe un tipo de compuestos de bencimidazol y aza-bencimidazol que muestran actividad inhibidora de la tirosina-quinasa.

Sumario de la invención

30 La invención proporciona compuestos que muestran actividad inhibidora o moduladora de la proteína-quinasa B (PKB) y/o la proteína-quinasa A (PKA) y que, de acuerdo con lo previsto, serán útiles para la prevención o el tratamiento de afecciones o enfermedades en las que intervienen la PKB y/o la PKA.

Por consiguiente, en un aspecto, la invención proporciona un compuesto nuevo de fórmula (Ic):



35 o sales, solvatos, tautómeros o n-óxidos del mismo, donde

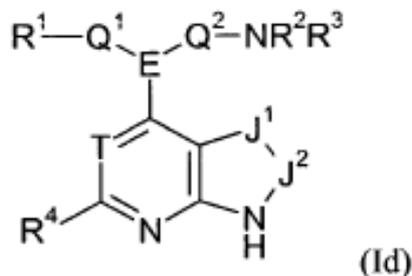
T es N o un grupo CR⁵;

J¹-J² representa un grupo seleccionado entre N=C(R⁶), (R⁷)C=N, (R⁸)N-C(O), (R⁸)₂C-C(O), N=N y (R⁷)C=C(R⁶);

40 E es un grupo carbocíclico o heterocíclico monocíclico de 5 o 6 miembros de anillo, conteniendo el grupo heterocíclico hasta 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S y estando el grupo carbocíclico o heterocíclico no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁰;

- Q¹ es un enlace o un grupo enlazante de hidrocarburo saturado que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, donde uno de los átomos de carbono del grupo de enlace puede sustituirse opcionalmente por un átomo de oxígeno o nitrógeno, o un par de átomos de carbono adyacentes puede reemplazarse por CONR^q o NR^qCO, siendo R^q igual a hidrógeno, alquilo(C₁₋₄) o ciclopropilo, o siendo R^q una cadena alqueno(C₁₋₄) que se une a R¹ o a otro átomo de carbono de Q¹ para formar una parte cíclica; y donde los átomos de carbono del grupo enlazante Q¹ pueden presentar opcionalmente uno o más sustituyentes seleccionados entre flúor e hidroxilo;
- Q² es un enlace o un grupo enlazante de hidrocarburo saturado que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, donde uno de los átomos de carbono del grupo enlazante puede sustituirse opcionalmente por un átomo de oxígeno o nitrógeno; y donde los átomos de carbono del grupo enlazante pueden presentar opcionalmente uno o más sustituyentes seleccionados entre flúor e hidroxilo, con la condición de que, cuando el grupo hidroxilo esté presente, éste no esté situado en un átomo de carbono α con respecto al grupo NR²R³; y con la condición de que, cuando E sea arilo o heteroarilo, Q² no sea un enlace;
- R¹ es un grupo arilo o heteroarilo no sustituido o sustituido con hasta 5 sustituyentes R¹⁰;
- R² y R³ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidrocarbilo(C₁₋₄) y acilo(C₁₋₄), estando los grupos hidrocarbilo y acilo opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre flúor, ciano, hidroxilo, amino, metilamino, dimetilamino, metoxi y un grupo arilo o heteroarilo monocíclico o bicíclico;
- o R² y R³, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocíclico monocíclico saturado de 4-7 miembros de anillo que opcionalmente contiene un segundo miembro de anillo de heteroátomo seleccionado entre O y N, estando el grupo carbocíclico o heterocíclico sustituido o no sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁰;
- o uno de R² y R³, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos y uno o más átomos del grupo Q², forma un grupo heterocíclico monocíclico saturado de 4-7 miembros de anillo que opcionalmente contiene un segundo miembro de anillo de heteroátomo seleccionado entre O y N, estando el grupo carbocíclico o heterocíclico no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁰;
- o NR²R³, junto con un átomo de carbono del grupo de enlace Q² al que está unido, forma un grupo ciano; y
- R⁴, R⁶ y R⁸ se seleccionan en cada caso, independientemente, entre hidrógeno, halógeno, hidrocarbilo(C₁₋₅) saturado, ciano, CONH₂, CONHR⁹, CF₃, NH₂, NHCOR⁹ o NHCONHR⁹;
- R⁵ y R⁷ se seleccionan en cada caso independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidrocarbilo(C₁₋₅) saturado, ciano y CF₃;
- R⁹ es fenilo o bencilo, en cada caso opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, amino, mono- o di-hidrocarbamilamino(C₁₋₄); 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 se selecciona entre hidrógeno, grupos heterocíclicos de 3 a 12 miembros de anillo, estando el grupo carbocíclico o heterocíclico no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁰; y un grupo hidrocarbilo(C₁₋₈) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, nitro, carboxi, amino, mono- o di- hidrocarbamilamino(C₁₋₄), grupos carbocíclicos y heterocíclicos de 3 a 12 miembros de anillo, estando los grupos carbocíclicos o heterocíclicos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes R¹⁰; y donde uno o más átomos de carbono del grupo hidrocarbilo(C₁₋₈) pueden opcionalmente reemplazarse por O, S, SO, SO₂, NR^c, X¹C(X²), C(X²)X¹ o X¹C(X²)X¹;
- R¹⁰ se selecciona entre halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, amino, mono- o di-hidrocarbamilamino(C₁₋₄), grupos carbocíclicos y heterocíclicos de 3 a 12 miembros de 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 se selecciona entre hidrógeno, grupos carbocíclicos y heterocíclicos de 3 a 12 miembros de anillo, y un grupo hidrocarbilo(C₁₋₈) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, nitro, carboxi, amino, mono- o di- hidrocarbamilamino(C₁₋₄), grupos carbocíclicos y heterocíclicos de 3 a 12 miembros de anillo, y pudiendo uno o más átomos de carbono del grupo hidrocarbilo(C₁₋₈) opcionalmente reemplazarse por O, S, SO, SO₂, NR^c, X¹C(X²), C(X²)X¹ o X¹C(X²)X¹; con la siguiente condición: cuando el grupo sustituyente R¹⁰ comprende o incluye un grupo carbocíclico o heterocíclico, dicho grupo carbocíclico o heterocíclico puede estar o no sustituido a su vez con uno o más grupos sustituyentes R¹⁰ adicionales de modo que (i) dichos grupos sustituyentes R¹⁰ adicionales incluyen grupos carbocíclicos o heterocíclicos que no están sustituidos a su vez, o (ii) dichos grupos sustituyentes R¹⁰ adicionales no incluyen grupos carbocíclicos o heterocíclicos, sino que se han seleccionado de otro modo entre los grupos arriba enumerados en la definición de R¹⁰; y
- R^c se selecciona entre hidrógeno e hidrocarbilo(C₁₋₄), y
- X¹ es O, S, o NR^c y X² es =O, =S o =NR^c.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto nuevo de fórmula (Id):



o sales, solvatos, tautómeros o n-óxidos del mismo, donde

- T es N o un grupo CR⁵;
- 5 J¹-J² representa un grupo seleccionado entre N=C(R⁶), (R⁷)C=N, (R⁸)N-C(O), (R⁸)₂C-C(O), N=N y (R⁷)C=C(R⁶);
- E es un grupo carbocíclico o heterocíclico monocíclico de 5 o 6 miembros de anillo, conteniendo el grupo heterocíclico hasta 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S y estando el grupo carbocíclico o heterocíclico no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁰;
- 10 Q¹ y Q² son iguales o diferentes y representan en cada caso un enlace o un grupo enlazante de hidrocarburo saturado de 1 a 3 átomos de carbono, donde uno de los átomos de carbono del grupo enlazante puede sustituirse opcionalmente por un átomo de oxígeno o nitrógeno; y donde los átomos de carbono del grupos enlazante o de cada uno de los grupos de enlace Q¹ y Q² pueden portar opcionalmente uno o más sustituyentes seleccionados entre flúor e hidroxilo, con la condición de que, cuando el grupo hidroxilo esté presente, éste no esté situado en un átomo de carbono α con respecto al grupo NR²R³; y con la condición de que, cuando E sea arilo o heteroarilo, Q² no sea un enlace;
- 15 R¹ es un grupo arilo o heteroarilo no sustituido o sustituido con hasta 5 sustituyentes R¹⁰;
- R² y R³ se seleccionan independientemente entre hidrógeno; hidrocarbilo(C₁₋₄) y acilo(C₁₋₄), estando los grupos hidrocarbilo y acilo opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre flúor, hidroxilo, amino, metilamino, dimetilamino, metoxi y un grupo arilo o heteroarilo monocíclico o bicíclico;
- 20 o R² y R³, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocíclico monocíclico saturado de 4-7 miembros de anillo que opcionalmente contiene un segundo miembro de anillo de heteroátomo seleccionado entre O y N, estando el grupo carbocíclico o heterocíclico no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁰;
- 25 o uno de R² y R³, junto con el átomo de nitrógeno al que está unido y uno o más átomos del grupo Q², forma un grupo heterocíclico monocíclico saturado de 4-7 miembros de anillo que opcionalmente contiene un segundo miembro de anillo de heteroátomo seleccionado entre O y N, estando el grupo carbocíclico o heterocíclico no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁰;
- o NR²R³, junto con un átomo de carbono del grupo de enlace Q² al que está unido, forma un grupo ciano; y
- 30 R⁴, R⁶ y R⁸ se seleccionan en cada caso, independientemente, entre hidrógeno, halógeno, hidrocarbilo(C₁₋₅) saturado, ciano, CONH₂, CONHR⁹, CF₃, NH₂, NHCOR⁹ o NHCONHR⁹;
- R⁵ y R⁷ se seleccionan en cada caso, independientemente, entre hidrógeno, halógeno, hidrocarbilo(C₁₋₅) saturado, ciano y CF₃;
- 35 R⁹ es fenilo o bencilo, en cada caso opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, amino, mono- o di-hidrocarbilamino(C₁₋₄); un grupo R^a-R^b en el que 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 se selecciona entre hidrógeno, grupos heterocíclicos de 3 a 12 miembros de anillo, estando el grupo carbocíclico o heterocíclico no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁰; y un grupo hidrocarbilo(C₁₋₈) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, nitro, carboxi, amino, mono- o di- hidrocarbilamino(C₁₋₄), grupos carbocíclicos y heterocíclicos de 3 a 12 miembros de anillo, estando los grupos carbocíclicos o heterocíclicos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes R¹⁰ y pudiendo uno o más átomos de carbono del grupo hidrocarbilo(C₁₋₈) reemplazarse opcionalmente por O, S, SO, SO₂, NR^c, X¹C(X²), C(X²)X¹ o X¹C(X²)X¹;
- 40 R¹⁰ se selecciona entre halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, amino, mono- o di-hidrocarbilamino(C₁₋₄), grupos carbocíclicos y heterocíclicos de 3 a 12 miembros de anillo; un grupo R^a-R^b

5 donde R^a es un enlace, O, CO, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$, $X^1C(X^2)X^1$, S, SO, SO₂, NR^c, SO₂NR^c o NR^cSO₂; y R^b se selecciona entre hidrógeno, grupos carbocíclicos y heterocíclicos de 3 a 12 miembros de anillo, y un grupo hidrocarbilo(C₁₋₈) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, nitro, carboxi, amino, mono- o di- hidrocarbilamino(C₁₋₄), grupos carbocíclicos y heterocíclicos de 3 a 12 miembros de anillo, y pudiendo uno o más átomos de carbono del grupo hidrocarbilo(C₁₋₈) opcionalmente reemplazarse por O, S, SO, SO₂, NR^c, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$ o $X^1C(X^2)X^1$; con la siguiente condición: cuando el grupo sustituyente R¹⁰ comprende o incluye un grupo carbocíclico o heterocíclico, dicho grupo carbocíclico o heterocíclico puede estar no sustituido o sustituido a su vez con uno o más sustituyentes R¹⁰ adicionales de modo que (i) dichos grupos sustituyentes R¹⁰ adicionales incluyen grupos carbocíclicos o heterocíclicos no sustituidos a su vez, o (ii) dichos grupos sustituyentes R¹⁰ adicionales no incluyen grupos carbocíclicos o heterocíclicos sino que se han seleccionado de otro modo entre los grupos arriba enumerados en la definición de R¹⁰;

R^c se selecciona entre hidrógeno e hidrocarbilo(C₁₋₄); y

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

15 La invención también proporciona:

- Un compuesto *per se* de fórmula (Ic), (Id), (II), (III), (IV), (V), (VII) y cualquier otro subgrupo o realización de la fórmula (I) tal como se define aquí.
- Un compuesto de fórmula (Ic), (Id), (II), (IIa), (III), (IV), (V), (VI), (VII) o cualquier subgrupo de éstas tal como se define aquí para utilizarlo en la profilaxis o el tratamiento de una afección o enfermedad en la que interviene la proteína-quinasa B.
- El uso de un compuesto de fórmula (Ic), (Id), (II), (IIa), (III), (IV), (V), (VI), (VII) o cualquier subgrupo de éstas tal como se define aquí para la producción de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de una afección o enfermedad en la que interviene la proteína-quinasa B.
- Un compuesto de fórmula (Ic), (Id), (II), (IIa), (III), (IV), (V), (VI), (VII) o cualquier subgrupo o realización de éstas tal como se define aquí para utilizarlo en la profilaxis o el tratamiento de una afección o enfermedad en la que interviene la proteína-quinasa A.
- El uso de un compuesto de fórmula (Ic), (Id), (II), (IIa), (III), (IV), (V), (VI), (VII) o cualquier subgrupo o realización de éstas tal como se define aquí para la producción de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de una afección o enfermedad en la que interviene la proteína-quinasa A.
- El uso de un compuesto de fórmula (Ic), (Id), (II), (IIa), (III), (IV), (V), (VI), (VII) o cualquier subgrupo de éstas tal como se define aquí para la producción de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de una afección o enfermedad resultante de un crecimiento celular anormal o de una muerte celular detenida de forma anormal.
- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto nuevo de fórmula (Ic), (Id), (II), (IIa), (III), (IV), (V), (VI), (VII) o cualquier subgrupo de éstas tal como se define aquí y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- Un compuesto de fórmula (Ic), (Id), (II), (IIa), (III), (IV), (V), (VI), (VII) o cualquier subgrupo de éstas tal como se define aquí para su uso en medicina.
- El uso de un compuesto de fórmula (Ic), (Id), (II), (IIa), (III), (IV), (V), (VI), (VII) o cualquier subgrupo de éstas tal como se define aquí para la producción de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de cualquiera de las afecciones o enfermedades aquí descritas.
- El uso de un compuesto de fórmula (Ic), (Id), (II), (IIa), (III), (IV), (V), (VI), (VII) o cualquier subgrupo de éstas tal como se define aquí para la producción de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de una afección o enfermedad de un paciente que ha sido sometido a una revisión y que, de acuerdo con el diagnóstico, sufre o corre el riesgo de sufrir una afección o enfermedad que sería susceptible de tratamiento con un compuesto que presenta actividad contra la proteína-quinasa B.
- El uso de un compuesto de fórmula (Ic), (Id), (II), (IIa), (III), (IV), (V), (VI), (VII) o cualquier subgrupo o realización de éstas tal como se define aquí para la producción de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de una afección o enfermedad de un paciente que ha sido sometido a una revisión y que, de acuerdo con el diagnóstico, sufre o corre el riesgo de sufrir una afección o enfermedad que sería susceptible de tratamiento con un compuesto que presenta actividad contra la proteína-quinasa A.

Una cualquiera o varias de las siguientes condiciones opcionales pueden ser aplicables en cualquier combinación a cualquiera de las fórmulas (Ic), (Id), (II), (IIa), (III), (IV), (V), (VI), (VII) y cualquier subgrupo o realización de éstas tal como se define aquí.

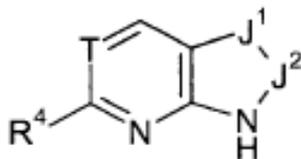
- 5
- i) Cuando J^1 - J^2 es $(R^7)C=C(R^6)$ y R^1 es un grupo arilo o heteroarilo, el grupo arilo o heteroarilo porta uno o más sustituyentes (es decir, una fracción diferente de hidrógeno) tal como se definen aquí.
 - ii) Cuando Q^1 es un enlace y E es un grupo piperazina, R^1 no es un grupo piridilo sustituido unido a un átomo de nitrógeno del grupo piperazina donde el grupo piridilo sustituido está sustituido con una parte amida.
 - iii) Cuando Q^1 contiene un átomo de nitrógeno y la parte Q^2 -G contiene un grupo heterocíclico, R^1 no es un grupo aminoquinoxalina sustituido.

10 Preferencias y definiciones generales

Las siguientes preferencias y definiciones generales son aplicables a cada una de las fracciones T, E, G, Q^1 , Q^2 , J^1 , J^2 , T y R^1 a R^9 y cualquier subdefinición, subgrupo o realización de éstas, a no ser que el contexto indique algo diferente.

- 15
- Cualquier referencia a la fórmula (I) se debe considerar aquí también como una referencia a las fórmulas (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (III), (IV), (V), (VI), (VII) y a cualquier otro subgrupo o compuesto de fórmula (I), o realización del mismo, a no ser que el contexto requiera algo diferente.

En esta especificación, las referencias al “grupo bicíclico”, cuando se utilizan en relación con el punto de unión del grupo E, deberán considerarse como referencias al grupo:



- 20 a no ser que el contexto indique algo diferente.

- 25
- Tal como se utilizan aquí, las referencias a grupos “carbocíclicos” y “heterocíclicos” incluyen tanto sistemas de anillo aromáticos como no aromáticos, a no ser que el contexto indique algo diferente. En general, estos grupos pueden ser monocíclicos o bicíclicos y pueden contener, por ejemplo, de 3 a 12 miembros de anillo, de modo más usual de 5 a 10 miembros de anillo. Grupos monocíclicos son, por ejemplo, aquellos que contienen 3, 4, 5, 6, 7 y 8 miembros de anillo, de modo más usual de 3 a 7 y preferentemente 5 o 6 miembros de anillo. Grupos bicíclicos son, por ejemplo, grupos que contienen 8, 9, 10, 11 y 12 miembros de anillo, de modo más usual 9 o 10 miembros de anillo.

- 30
- Los grupos carbocíclicos y heterocíclicos pueden ser grupos arilo o heteroarilo de 5 a 12 miembros de anillos, de modo más usual de 5 a 10 miembros. Tal como se utiliza aquí, el término “arilo” se refiere a un grupo carbocíclico que tiene carácter aromático y el término “heteroarilo” se emplea aquí para indicar un grupo heterocíclico que tiene carácter aromático. Los términos “arilo” y “heteroarilo” incluyen sistemas de anillo policíclicos (por ejemplo bicíclicos) en los que uno o más anillos no son aromáticos, con la condición de que al menos un anillo sea aromático. En estos 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 R^{10} tal como se definen aquí.

- 35
- El concepto “grupo no aromático” incluye sistemas de anillo insaturados y sin carácter aromático, sistemas de anillo carbocíclicos o heterocíclicos parcial o completamente saturados. Los conceptos “insaturado” y “parcialmente saturado” se refieren a anillos en los que 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 $C=C$, $C\equiv C$ o $N=C$. El concepto “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 tal como se describen más abajo. Los grupos carbocíclicos parcialmente saturados incluyen grupos cicloalqueno tal como se definen más abajo, por ejemplo ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo.

- 45
- Grupos heteroarilo son, por ejemplo, grupos monocíclicos y bicíclicos que contienen de cinco a doce miembros de anillo, de modo más usual de cinco a diez miembros de 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 fusionados o dos anillos de seis miembros fusionados. Cada anillo puede contener hasta aproximadamente cuatro heteroátomos, seleccionados típicamente entre nitrógeno, azufre y oxígeno. Típicamente, el anillo heteroarilo contiene hasta 3 heteroátomos, de modo más usual 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 caso de un imidazol o piridina, o esencialmente no básico, como en caso de un nitrógeno indol o pirrol. En general, la cantidad de átomos de nitrógeno básicos presente en el grupo heteroarilo, incluyendo cualquier sustituyente de grupo amino del anillo, será inferior a cinco.

5 Ejemplos de grupos heteroarilo de cinco miembros incluyen, de forma no limitativa, grupos pirrol, furano, tiofeno, imidazol, furazano, oxazol, oxadiazol, oxatriazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, pirazol, triazol y tetrazol.

Ejemplos de grupos heteroarilo de seis miembros incluyen, de forma no limitativa, piridina, pirazina, piridazina, pirimidina y triazina.

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

- 10 a) un anillo de benceno fusionado con un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo;
- b) un anillo de piridina fusionado con un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo;
- c) un anillo de pirimidina fusionado con un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo;
- d) un anillo de pirrol fusionado con un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo;
- e) un anillo de pirazol fusionado con un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo;
- 15 f) un anillo de pirazina fusionado con un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo;
- g) un anillo de imidazol fusionado con un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo;
- h) un anillo de oxazol fusionado con un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo;
- i) un anillo de isoxazol fusionado con un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo;
- j) un anillo de tiazol fusionado con un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo;
- 20 k) un anillo de isotiazol fusionado con un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo;
- l) un anillo de tiofeno fusionado con un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo;
- m) un anillo de furano fusionado con un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo;
- n) un anillo ciclohexilo fusionado con un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo;
- y
- 25 o) un anillo ciclopentilo fusionado 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 fusionado con un anillo de cinco miembros incluyen, de forma no limitativa, grupos benzofurano, benzotiofeno, benzoimidazol, benzoxazol, benzoisoxazol, benzotiazol, benzoisotiazol, isobenzofurano, indol, isoindol, isoindolizina, indolina, isoindolina, purina (por ejemplo adenina, guanina), indazol, benzodioxol y pirazolopiridina.

30 Ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen dos anillos de seis miembros fusionados incluyen, de forma no limitativa, 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, de forma no limitativa, grupos tetrahidronaftaleno, tetrahydroisoquinolina, tetrahydroquinolina, dihidrobenzotieno, dihidrobenzofurano, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxina, benzo[1,3]dioxol, 4,5,6,7-tetrahydrobenzofurano, 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 R^{10}) de 3 a 12 miembros de anillo, típicamente de 4 a 12 miembros de anillo, y de modo más usual de 5 a 10 miembros de anillo. Estos grupos pueden ser monocíclicos o bicíclicos, por ejemplo, y típicamente tienen de 1 a 5 miembros de anillo heteroatómicos (de modo más usual 1, 2, 3 o 4 miembros de anillo heteroatómicos) seleccionados típicamente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

En caso de presencia de azufre, cuando la naturaleza de los átomos y grupos adyacentes lo permite, el azufre puede estar presente como -S-, -S(O)- o -S(O)₂-.

Los grupos heterocíclicos pueden contener, por ejemplo, fracciones éter cíclicas (por ejemplo en el caso del tetrahidrofurano y dioxano), fracciones tioéter cíclicas (por ejemplo en el caso del tetrahidrotiofeno y ditiano), fracciones amina cíclicas (por ejemplo en el caso de la pirrolidina), fracciones amida cíclicas (por ejemplo en el caso de la pirrolidona), fracciones urea cíclicas (por ejemplo en el caso de la imidazolidin-2-ona), fracciones tiourea cíclicas, tioamidas cíclicas, tioésteres cíclicos, fracciones de ésteres cíclicos (por ejemplo en el caso de la butirrolactona), sulfonas cíclicas (por ejemplo en el caso del sulfolano y sulfoleno), sulfóxidos cíclicos, sulfonamidas cíclicas y combinaciones de éstas (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-alquimpiperidinas tales como N-metilpiperidina, piperidona, pirrolidina (por ejemplo 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo y 3-pirrolidinilo), pirrolidona, azetidina, pirano (2H-pirano o 4H-pirano), dihidrotiofeno, dihidropirano, dihidrofurano, dihidrotiazol, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, dioxano, tetrahidropirano (por ejemplo 4-tetrahidropirano), imidazolina, imidazolinona, oxazolina, tiazolina, 2-pirazolina, pirazolidina, piperazona, piperazina, y N-alquimpiperazinas tales como N-metilpiperazina, N-etilpiperazina y N-isopropilpiperazina. En general, los grupos heterocíclicos no aromáticos preferentes incluyen piperidina, pirrolidina, acetidina, morfolina, piperazina y N-alquimpiperazinas.

Ejemplos de grupos carbocíclicos no aromáticos incluyen grupos cicloalcano tales como ciclohexilo y ciclopentilo, grupos cicloalqueno tales como ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo, y también ciclohexadienilo, ciclooctatetraeno, tetrahidronaftenilo y decalinilo.

Algunos grupos carbocíclicos no aromáticos preferentes son anillos monocíclicos y de forma totalmente preferente anillos monocíclicos saturados.

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

Un subgrupo de grupos carboxíclicos no aromáticos incluye grupos monocíclicos no sustituidos o sustituidos (con uno o más grupos R^{10}) y en particular grupos monocíclicos saturados, por ejemplo grupos cicloalquilo. Ejemplos de estos grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo; más típicamente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, en particular ciclohexilo.

Otros ejemplos de grupos cíclicos no aromáticos incluyen sistemas de anillo con puentes tales como bicicloalcanos y azabicicloalcanos, aunque estos sistemas de anillo con puente son generalmente menos preferentes. El concepto "sistemas de anillo con puente" designa sistemas de anillo en los que dos anillos comparten más de dos átomos, véase por ejemplo *Advanced Organic Chemistry*, de Jerry March, 4ª Edición, Wiley Interscience, páginas 131-133, 1992. Ejemplos de sistemas de anillo con puente incluyen biciclo[2.2.1]heptano, aza-biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano, aza-biciclo[2.2.2]octano, biciclo[3.2.1]octano y aza-biciclo[3.2.1]octano.

Cuando aquí se hace referencia a grupos carbocíclicos y heterocíclicos, el anillo carbocíclico o heterocíclico puede estar no sustituido o sustituido, a no ser que el contexto indique algo diferente, con uno o más grupos sustituyentes R^{10} seleccionados entre halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, amino, mono- o di-hidrocarbiamino(C_{1-4}), grupos carbocíclicos y heterocíclicos de 3 a 12 miembros de anillo; un grupo R^a-R^b , donde R^a es un enlace, O, CO, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$, $X^1C(X^2)X^1$, S, SO, SO_2 , NR^c , SO_2NR^c o NR^cSO_2 ; y R^b se selecciona entre hidrógeno, grupos carbocíclicos y heterocíclicos de 3 a 12 miembros de anillo, y un grupo hidrocarbilo(C_{1-8}) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, nitro, carboxi, amino, mono- o di-hidrocarbiamino(C_{1-4}), grupos carbocíclicos y heterocíclicos de 3 a 12 miembros de anillo, pudiendo uno o más átomos de carbono del grupo hidrocarbilo(C_{1-8}) reemplazarse opcionalmente por O, S, SO, SO_2 , NR^c , $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$ o $X^1C(X^2)X^1$; R^c se selecciona entre hidrógeno e hidrocarbilo(C_{1-4}); y X^1 es O, S o NR^c y X^2 es =O, =S o = NR^c .

Cuando el grupo sustituyente R^{10} 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 R^{10} adicionales. En un subgrupo de compuestos de fórmula (I), estos grupos sustituyentes R^{10} adicionales pueden incluir grupos carbocíclicos o heterocíclicos que típicamente no están sustituidos a su vez. En otro subgrupo de compuestos de fórmula (I), dichos sustituyentes adicionales no incluyen grupos carbocíclicos o heterocíclicos, sino que se eligen de otro modo entre los grupos arriba enumerados en la definición de R^{10} .

Los sustituyentes R^{10} se pueden seleccionar de modo que no contengan más de 20 átomos diferentes de hidrógeno, por ejemplo, no más de 15 átomos diferentes de hidrógeno, por ejemplo no más de 12 o 10, 9, 8, 7, 6 o 5 átomos diferentes de hidrógeno.

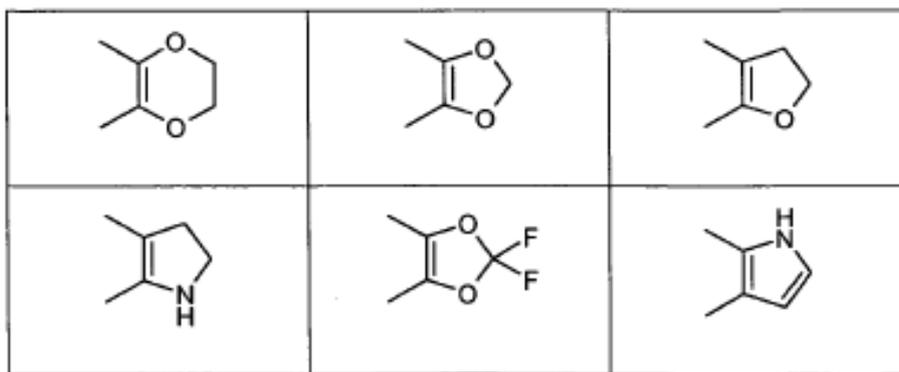
Un subgrupo de sustituyentes R^{10} es el representado por R^{10a} , que consiste en sustituyentes seleccionados entre los grupos halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, amino, mono- o di-hidrocarbiamino(C_{1-4}), grupos carbocíclicos y heterocíclicos de 3 a 7 miembros de anillo; 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, SO_2 , NR^c , SO_2NR^c

o NR^cSO_2 ; y R^b se selecciona entre hidrógeno, grupos carbocíclicos y heterocíclicos de 3 a 7 miembros de anillo, y un grupo hidrocarbilo(C_{1-8}) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, nitro, carboxi, amino, mono- o di- hidrocarbiloamino(C_{1-4}), grupos carbocíclicos y heterocíclicos de 3 a 7 miembros de anillo, pudiendo uno o más átomos de carbono del grupo hidrocarbilo(C_{1-8}) remplazarse opcionalmente por O, S, SO, SO_2 , NR^c , $\text{OC}(\text{O})$, $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})$, $\text{OC}(\text{NR}^c)$, $\text{C}(\text{O})\text{O}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^c$, $\text{OC}(\text{O})\text{O}$, $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{O}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^c$ o $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{NR}^c$; R^c se selecciona entre hidrógeno e hidrocarbilo(C_{1-4}).

Otro subgrupo de sustituyentes R^{10} es el representado por R^{10b} , que consiste en sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, ciano, amino, mono- o di-alkil(C_{1-4})amino, ciclopropilamino, grupos carbocíclicos y heterocíclicos de 3 a 7 miembros de anillo; un grupo $\text{R}^a\text{-R}^b$, donde R^a es un enlace, O, CO, $\text{OC}(\text{O})$, $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})$, $\text{OC}(\text{NR}^c)$, $\text{C}(\text{O})\text{O}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^c$, S, SO, SO_2 , NR^c , SO_2NR^c o NR^cSO_2 ; y R^b se selecciona entre hidrógeno, grupos carbocíclicos y heterocíclicos de 3 a 7 miembros de anillo, y un grupo hidrocarbilo(C_{1-8}) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, amino, mono- o di-alkil(C_{1-4})amino, grupos carbocíclicos y heterocíclicos de 3 a 7 miembros de anillo, pudiendo uno o más átomos de carbono del grupo hidrocarbilo(C_{1-8}) reemplazarse opcionalmente por O, S, SO, SO_2 o NR^c ; con la condición de que R^a no sea un enlace cuando R^b es hidrógeno; y R^c se selecciona entre hidrógeno y alkilo(C_{1-4}).

Otro subgrupo de sustituyentes R^{10} es el representado por R^{10c} , que consiste en sustituyentes seleccionados entre: halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, ciano, amino, mono- o di-alkil(C_{1-4})amino, ciclopropilamino, grupos carbocíclicos y heterocíclicos monocíclicos de 3 a 7 miembros de anillo, de los cuales 0, 1 o 2 se seleccionan entre O, N y S y los restantes son átomos de carbono, estando los grupos carbocíclicos y heterocíclicos monocíclicos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, ciano y metoxi; un grupo $\text{R}^a\text{-R}^b$ donde R^a es un enlace, O, CO, $\text{OC}(\text{O})$, $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})$, $\text{OC}(\text{NR}^c)$, $\text{C}(\text{O})\text{O}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^c$, S, SO, SO_2 , NR^c , SO_2NR^c o NR^cSO_2 y donde R^b se selecciona entre hidrógeno, grupos carbocíclicos y heterocíclicos monocíclicos de 3 a 7 miembros de anillo, de los cuales 0, 1 o 2 se seleccionan entre O, N y S y los restantes son átomos de carbono, estando los grupos carbocíclicos y heterocíclicos monocíclicos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, ciano y metoxi; y donde R^b se selecciona además de entre grupos hidrocarbilo(C_{1-8}) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, amino, mono- o di-alkil(C_{1-4})amino, grupos carbocíclicos y heterocíclicos monocíclicos de 3 a 7 miembros de anillo, de los cuales 0, 1 o 2 se seleccionan entre O, N y S y los restantes son átomos de carbono, estando los grupos carbocíclicos y heterocíclicos monocíclicos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, ciano y metoxi, y pudiendo uno o dos átomos de carbono del grupo hidrocarbilo(C_{1-8}) reemplazarse opcionalmente por O, S o NR^c ; con la condición de que R^a no sea un enlace cuando R^b es hidrógeno; y R^c se selecciona entre hidrógeno y alkilo(C_{1-4}).

Cuando los grupos carbocíclicos y heterocíclicos 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 alkileno opcionalmente sustituidos para formar un grupo oxa-, diox-, aza-, diaza- u oxa-aza-cicloalquilo. Ejemplos de grupos sustituyentes enlazados de este tipo incluyen:



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

En la definición de los compuestos de fórmula (I) arriba mostrada tal como se utilizan más abajo, el término "hidrocarbilo" es un término genérico que abarca grupos alifáticos, alicíclicos y aromáticos con un esqueleto formado en su totalidad por carbono y que consiste en átomos de carbono e hidrógeno, excepto cuando se indique algo diferente.

En determinados casos, tal como se definen aquí, uno o más de los átomos de carbono que constituyen el esqueleto de carbonos pueden reemplazarse por un átomo o un grupo de átomos específico. Ejemplos de grupos hidrocarbilo incluyen alkilo, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo carbocíclico, alqueno, alquino, cicloalquilalquilo,

cicloalquenilalquilo y aralquilo carbocíclico, aralqueno y aralquino. Estos grupos pueden no estar sustituidos o, cuando así se especifique, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes tal como se definen aquí. Los ejemplos y preferencias abajo expresadas son aplicables a cada uno de los grupos sustituyentes de hidrocarbilo o grupos sustituyentes que contienen hidrocarbilo a los que se hace referencia en las diversas definiciones de sustituyentes para los compuestos de fórmula (I) y a los subgrupos de los mismos tal como se definen aquí, a no ser que el contexto indique algo diferente.

En general, a modo de ejemplo, los grupos hidrocarbilo pueden tener hasta ocho átomos de carbono, a no ser que el contexto requiera algo diferente. Dentro del subgrupo de grupos hidrocarbilo que tienen 1 a 8 átomos de carbono, algunos ejemplos particulares son grupos hidrocarbilo(C₁₋₆), tales como grupos hidrocarbilo(C₁₋₄) (por ejemplo hidrocarbilo(C₁₋₃) o hidrocarbilo(C₁₋₂)), siendo un ejemplo específico cualquier valor individual o combinación de valores seleccionados entre grupos C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇ y C₈ - hidrocarbilo.

El concepto "hidrocarbilo saturado", utilizado solo o junto con un sufijo tal como "oxi" (como por ejemplo en "hidrocarbiloxi"), se refiere a un grupo hidrocarburo no aromático que no contiene ningún enlace múltiple tal como C=C y C≡C.

Algunos grupos hidrocarbilo particulares son grupos hidrocarbilo saturados tales como los grupos alquilo y cicloalquilo aquí definidos.

El término "alquilo" abarca tanto grupos alquilo de cadena lineal como ramificada. 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. Dentro del subgrupo de grupos alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, algunos ejemplos particulares son grupos alquilo(C₁₋₆), tales como grupos alquilo(C₁₋₄) (por ejemplo alquilo(C₁₋₃) o alquilo(C₁₋₂)).

Ejemplos de grupos cicloalquilo son aquellos derivados de ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano y cicloheptano. Dentro del subgrupo de grupos cicloalquilo, el grupo cicloalquilo tendrá de 3 a 8 átomos de carbono, siendo algunos ejemplos particulares los grupos cicloalquilo(C₃₋₆).

Ejemplos de grupos alqueno incluyen, de forma no limitativa, etenilo (vinilo), 1-propenilo, 2-propenilo (alilo), isopropenilo, butenilo, buta-1,4-dienilo, pentenilo y hexenilo. Dentro del subgrupo de grupos alqueno, el grupo alqueno tendrá de 2 a 8 átomos de carbono, siendo algunos ejemplos particulares los grupos alqueno(C₂₋₆), tales como grupos alqueno(C₂₋₄).

Ejemplos de grupos cicloalqueno incluyen, de forma no limitativa, ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclopentadienilo y ciclohexenilo. Dentro del subgrupo de grupos cicloalqueno, los grupos cicloalqueno tendrán de 3 a 8 átomos de carbono, siendo algunos ejemplos particulares los grupos cicloalqueno(C₃₋₆).

Ejemplos de grupos alquino incluyen, de forma no limitativa, grupos etinilo y 2-propinilo (propargilo). Dentro del subgrupo de grupos alquino que tienen de 2 a 8 átomos de carbono, algunos ejemplos particulares son los grupos alquino(C₂₋₆), tales como grupos alquino(C₂₋₄).

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

Ejemplos de grupos cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, aralquilo carbocíclico, aralqueno y aralquino incluyen fenetilo, bencilo, estirilo, feniletinilo, ciclohexilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopropilmetilo y ciclopentenilmetilo.

En caso de presencia de un grupo hidrocarbilo, y cuando así se especifica, éste puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, oxo, alcoxi, carboxi, halógeno, ciano, nitro, amino, mono o di-hidrocarbamilamino(C₁₋₄) y grupos carbocíclicos y heterocíclicos monocíclicos o bicíclicos de 3 a 12 (típicamente de 3 a 10 y de modo más usual de 5 a 10) miembros de anillo. Los sustituyentes preferentes incluyen halógenos tales como flúor. Por consiguiente, el grupo hidrocarbilo puede ser, por ejemplo, un grupo parcialmente fluorado o perfluorado tal como difluorometilo o trifluorometilo. En una realización preferente, los sustituyentes incluyen grupos carbocíclicos y heterocíclicos monocíclicos de 3-7 miembros de anillo.

Cuando así se especifique, uno o más átomos de carbono de un grupo hidrocarbilo puede reemplazarse opcionalmente por O, S, SO, SO₂, NR^c, X¹C(X²), C(X²)X¹ o X¹C(X²)X¹ (o un subgrupo de éstos), teniendo X¹ y X² el significado definido más arriba, con la condición de 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 se pueden reemplazar por uno de los átomos o grupos enumerados, y los átomos o grupos reemplazantes pueden ser iguales o diferentes. En general, la cantidad de átomos de carbono lineales o de esqueleto sustituidos corresponderá a la cantidad de átomos lineales o de esqueleto presentes en el grupo que los reemplaza. Ejemplos de grupos en los que uno o más átomos de carbono del grupo hidrocarbilo han sido reemplazados por un átomo o grupo sustituyente tal como se define más arriba incluyen éteres y tioéteres (C sustituido por O ó S), amidas, ésteres, tioamidas y tioésteres (C-C sustituido por X¹C(X²) o

$C(X^2)X^1$), sulfonas y sulfóxidos (C sustituido por SO o SO_2), aminas (C sustituido por NR^c). Otros ejemplos incluyen ureas, carbonatos y carbamatos (C-C-C sustituido por $X^1C(X^2)X^1$).

5 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.

10 Tal como se utiliza aquí, el término "aza-cicloalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo en el que uno de los miembros del anillo de carbono ha sido reemplazado por un átomo de nitrógeno. Así, ejemplos de grupos aza-cicloalquilo incluyen piperidina y pirrolidina. Tal como se utiliza aquí, el término "oxa-cicloalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo en el que uno de los miembros del anillo de carbono ha sido reemplazado por un átomo de oxígeno. Así, ejemplos de grupos oxa-cicloalquilo incluyen tetrahidrofurano y tetrahidropirano. Análogamente, los términos "diazacicloalquilo", "dioxacicloalquilo" y "aza-oxa-cicloalquilo" se refieren respectivamente a grupos cicloalquilo en los que dos miembros de anillo de carbono han sido reemplazados por dos átomos de nitrógeno, por dos átomos de oxígeno o por un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno.

15 La definición " R^a-R^b " tal como se utiliza aquí en relación con los sustituyentes presentes en una fracción carbocíclica o heterocíclica o en relación con otros sustituyentes presentes en otros lugares de los compuestos de fórmula (I), incluye, entre otros, compuestos donde R^a se selecciona 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, SO_2 , NR^c , SO_2NR^c y NR^cSO_2 , teniendo R^c el significado arriba definido.

20 La fracción R^b puede ser hidrógeno o puede ser un grupo seleccionado entre grupos carbocíclicos y heterocíclicos de 3 a 12 miembros de anillo (típicamente de 3 a 10 y de modo más usual de 5 a 10), y un grupo hidrocarbilo(C_{1-8}) opcionalmente sustituido tal como se define más arriba. Ejemplos de grupos hidrocarbilo, carbocíclicos y heterocíclicos son los indicados anteriormente.

25 Cuando R^a es O y R^b es hidrocarbilo(C_{1-8}), R^a y R^b forman juntos un grupo hidrocarbilo. Los grupos hidrocarbilo incluyen grupos hidrocarbilo saturados tales como alcoxi (por ejemplo alcoxi(C_{1-6}), de modo más usual alcoxi(C_{1-4}) tal como etoxi y metoxi, en particular metoxi), cicloalcoxi (por ejemplo cicloalcoxi(C_{3-6}) tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo) y cicloalquilalcoxi (por ejemplo cicloalquil(C_{3-6})alcoxi(C_{1-2}) tal como ciclopropilmetoxi). Los grupos hidrocarbilo pueden estar sustituidos con los diversos sustituyentes aquí definidos. Por ejemplo, los grupos alcoxi pueden estar sustituidos con halógeno (por ejemplo en el caso del difluorometoxi y trifluorometoxi), hidroxilo (por ejemplo en el caso del hidroxietoxi), alcoxi(C_{1-2}) (por ejemplo en el caso del metoxietoxi), hidroxialquilo(C_{1-2}) (como en el caso del hidroxietoxietoxi) o un grupo cíclico (por ejemplo un grupo cicloalquilo o un grupo heterocíclico no aromático tal como se ha definido). 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 típicamente un grupo alcoxi(C_{1-3}) tal como metoxi, etoxi o n-propoxi.

30 Los grupos alcoxi pueden estar sustituidos, por ejemplo, con un grupo monocíclico tal como pirrolidina, piperidina, morfolina y piperazina y derivados N-sustituidos de éstos, tales como N-bencilo, N-acilo(C_{1-4}) y N-alcoxicarbonilo(C_{1-4}). Algunos ejemplos particulares incluyen pirrolidinetoxi, piperidinetoxi y piperazinetoxi.

35 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 los definidos anteriormente. Los grupos hidrocarbilo pueden ser grupos saturados, tales como cicloalquilo y alquilo, siendo ejemplos particulares de estos grupos metilo, etilo y ciclopropilo. Los grupos hidrocarbilo (por ejemplo alquilo) pueden estar sustituidos con diversos grupos y átomos tal como se definen aquí. Ejemplos de grupos alquilo sustituidos incluyen grupos alquilo sustituidos con uno o más átomos halógenos, tales como flúor y cloro (incluyendo algunos ejemplos particulares grupos bromoetilo, cloroetilo, difluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo y perfluoroalquilo, tal como trifluorometilo), o hidroxilo (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 tal como se definen más arriba).

40 Algunos ejemplos particulares de grupos alquilo sustituidos con un grupo cíclico son aquellos en los que 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 típicamente alquilo(C_{1-3}), tal como metilo, etilo o n-propilo. Ejemplos específicos de grupos alquilo sustituidos con un grupo cíclico incluyen pirrolidinmetilo, pirrolidinilpropilo, morfolinmetilo, morfolinietilo, morfolinpropilo, piperidinilmetilo, piperazinmetilo y formas N-sustituidas de éstos tal como se definen aquí.

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

5 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. Ejemplos de R^a-R^b en los que R^a es SO_2NR^c incluyen grupos aminosulfonilo, alquil(C_{1-4})aminosulfonilo y di-alquil(C_{1-4})aminosulfonilo y las sulfonamidas formadas a partir de un grupo amino cíclico tal como piperidina, morfolina, pirrolidina o una piperazina opcionalmente N-sustituida tal como N-metilpiperazina.

10 Ejemplos de grupos R^a-R^b en los que 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.

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. Ejemplos de R^a-R^b en los que R^a es NR^c incluyen grupos amino, alquil(C_{1-4})amino (por ejemplo metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, terc-butilamino), di-alquil(C_{1-4})amino (por ejemplo dimetilamino y dietilamino) y cicloalquilamino (por ejemplo ciclopropilamino, ciclopentilamino y ciclohexilamino).

15 *Realizaciones específicas y preferencias de E, T, NR^2R^3 , Q^1 , Q^2 , J^1 , J^2 y R^1 a R^{10}*

I

En la fórmula (I), T puede ser nitrógeno o un grupo CR_5 y J^1-J^2 puede representar un grupo seleccionado entre $N=C(R^6)$, $(R^7)C=N$, $(R^8)N-C(O)$, $(R^8)_2C-C(O)$, $N=N$ y $(R^7)C=C(R^6)$. Por consiguiente, el grupo bicíclico puede adoptar por ejemplo la forma de:

- 20
- una purina (T es N, J^1-J^2 es $N=C(R^6)$);
 - una 3H-imidazo[4,5-b]piridina (T es CR^5 , J^1-J^2 es $N=C(R^6)$);
 - una 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (T es N, J^1-J^2 es $(R^7)C=C(R^6)$);
 - una 1H-pirrolo[2,3-b]piridina (T es CR^5 , J^1-J^2 es $(R^7)C=C(R^6)$);
 - una 5,7-dihidropirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona (T es N, J^1-J^2 es $(R^8)_2C-C(O)$);
- 25
- una 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (T es N, J^1-J^2 es $N=N$);
 - una 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina (T es CR^5 , J^1-J^2 es $N=N$);
 - una 7,9-dihidropurin-8-ona (T es N, J^1-J^2 es $(R^8)N-C(O)$);
 - una 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (T es N, J^1-J^2 es $(R^7)C=N$); o
 - una pirazolo[3,4-b]piridina (T es CR^5 , J^1-J^2 es $(R^7)C=N$).

30 **R⁴**

R^4 se selecciona entre hidrógeno; halógeno; ciano(C_{1-5}) saturado; $CONH_2$; $CONHR^9$; CF_3 ; NH_2 ; $NHCOR^9$ y $NHCONHR^9$. Más típicamente, R^4 se selecciona entre hidrógeno, cloro, flúor y metilo, y preferentemente R^4 es hidrógeno.

R⁵

35 R^5 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, hidrocarbilo(C_{1-5}) saturado, ciano y CF_3 . Preferentemente, R^5 se selecciona entre hidrógeno, cloro, flúor y metilo, y de forma especialmente preferente R^5 es hidrógeno.

R⁶

40 R^6 se selecciona entre hidrógeno; halógeno; hidrocarbilo(C_{1-5}) saturado; ciano; $CONH_2$; $CONHR^9$; CF_3 ; NH_2 ; $NHCOR^9$ y $NHCONHR^9$. Más típicamente, R^6 se selecciona entre hidrógeno, cloro, flúor y metilo, y preferentemente R^6 es hidrógeno.

R⁷

R^7 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, hidrocarbilo(C_{1-5}) saturado, ciano y CF_3 . Preferentemente, R^7 se selecciona entre hidrógeno, cloro, flúor y metilo, y de forma especialmente preferente R^7 es hidrógeno.

R⁸

R⁸ se selecciona entre hidrógeno, halógeno, hidrocarbilo(C₁₋₅) saturado (por ejemplo alquilo), ciano, CONH₂, CONHR⁹, CF₃, NH₂, NHCOR⁹ y NHCONHR⁹. En una realización, cuando está unido a un átomo de nitrógeno, R⁸ se selecciona entre hidrógeno e hidrocarbilo(C₁₋₅) saturado (por ejemplo alquilo) y más típicamente se selecciona entre hidrógeno, metilo y etilo; y preferentemente es hidrógeno. En otra realización, cuando está unido a un átomo de carbono, R⁸ se selecciona entre hidrógeno, cloro, flúor, metilo y etilo; y preferentemente es hidrógeno.

R⁹

R⁹ es fenilo o bencilo, en cada caso opcionalmente sustituido tal como se define aquí. Algunos grupos R⁹ particulares son grupos fenilo y bencilo no sustituidos o sustituidos con un grupo solubilizador tal como un grupo alquilo o alcoxi que porta un grupo amino, amino sustituido, ácido carboxílico o ácido sulfónico. Ejemplos particulares de grupos solubilizadores incluyen aminoalquilo(C₁₋₄), monoalquil(C₁₋₂)amino-C-O-alquilo, dialquil(C₁₋₂)amino-alquilo(C₁₋₄), aminoalcoxi(C₁₋₄), mono-alquil(C₁₋₂)aminoalcoxi(C₁₋₄), dialquil(C₁₋₂)aminoalcoxi(C₁₋₄), piperidinilalquilo(C₁₋₄), piperazinilalquilo(C₁₋₄), morfolinilalquilo(C₁₋₄), piperidinilalcoxi(C₁₋₄), piperazinilalcoxi(C₁₋₄) y morfolinilalcoxi(C₁₋₄).

Q¹ y Q²

Q¹ es un enlace o un grupo enlazante de hidrocarburo saturado de 1 a 3 átomos de carbono, donde uno de los átomos de carbono del grupo de enlace puede reemplazarse opcionalmente por un átomo de oxígeno o nitrógeno, o un par de átomos de carbono adyacentes pueden reemplazarse por CONR⁹ o NR⁹CO, siendo R⁹ hidrógeno, alquilo(C₁₋₄) o ciclopropilo, o siendo R⁹ una cadena alquileo(C₁₋₄) que se une a R¹ o a otro átomo de carbono de Q¹ para formar una fracción cíclica; y donde los átomos de carbono del grupo enlazante Q¹ pueden portar opcionalmente uno o más sustituyentes seleccionados entre flúor e hidroxilo.

Q² es un enlace o un grupo enlazante de hidrocarburo saturado de 1 a 3 átomos de carbono, donde uno de los átomos de carbono del grupo enlazante puede reemplazarse opcionalmente por un átomo de oxígeno o nitrógeno; y donde los átomos de carbono del grupo enlazante pueden portar opcionalmente uno o más sustituyentes seleccionados entre flúor e hidroxilo, con la condición de que, cuando el grupo hidroxilo esté presente, éste no esté situado en un átomo de carbono α con respecto al grupo NR²R³.

En una realización, Q¹ y Q² son iguales o diferentes y representan en cada caso un enlace o un grupo enlazante de hidrocarburo saturado de 1 a 3 átomos de carbono donde uno de los átomos de carbono del grupo enlazante puede reemplazarse opcionalmente por un átomo de oxígeno o nitrógeno; y donde los átomos de carbono de los grupos enlazantes o de cada uno de los grupos de enlace Q¹ y Q² pueden portar opcionalmente uno o más sustituyentes seleccionados entre flúor e hidroxilo; con la condición de que, cuando el grupo hidroxilo esté presente, éste no esté situado en un átomo de carbono α con respecto al grupo NR²R³.

En un grupo de compuestos de la invención, al menos uno de Q¹ y Q² es un enlace. Dentro de este grupo de compuestos, un subgrupo consiste en compuestos en los que tanto Q¹ como Q² representan un enlace. En otro subgrupo, uno de Q¹ y Q² representa un enlace y el otro representa un grupo enlazante de hidrocarburo saturado de 1 a 3 átomos de carbono, pudiendo reemplazarse opcionalmente uno de los átomos de carbono del grupo de enlace por un átomo de oxígeno o nitrógeno.

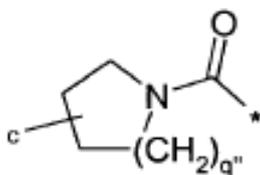
Cuando Q¹ y/o Q² son grupos hidrocarburo saturados, los grupos hidrocarburo son típicamente grupos alquileo tales como (CH₂)_n, en los que n es 1, 2 o 3, siendo un ejemplo particular CH₂. Uno de los átomos de carbono del grupo alquileo Q¹ puede estar sustituido opcionalmente, por ejemplo por un átomo de oxígeno, y un ejemplo de un grupo de este tipo es CH₂-O-CH₂.

Los átomos de carbono de los grupos de enlace Q¹ y Q² pueden portar opcionalmente uno o más sustituyentes seleccionados entre oxo, flúor e hidroxilo, con la condición de que el grupo hidroxilo no esté situado en un átomo de carbono α con respecto al grupo NR²R³, cuando está presente, y también con la condición de que el grupo oxo esté situado en un átomo de carbono α con respecto al grupo NR²R³, cuando está presente. Típicamente, el grupo hidroxilo, si está presente, está situado en una posición β con respecto al grupo NR²R³. En general no habrá más de un grupo hidroxilo. En caso de presencia de átomos de flúor, éstos pueden estar presentes en un grupo difluorometileno o trifluorometilo, por ejemplo.

En un subgrupo de compuestos, Q¹ es un grupo de enlace de hidrocarburo saturado de 1 a 3 átomos de carbono en el que un par de átomos de carbonos adyacentes se ha reemplazado por CONR⁹ o NR⁹CO, siendo R⁹ hidrógeno, alquilo(C₁₋₄) o ciclopropilo, o siendo R⁹ una cadena alquileo(C₁₋₄) que se une a R¹ o a otro átomo de carbono de Q¹ para formar una fracción cíclica. En una realización preferente, R⁹ es hidrógeno. En otra realización, R⁹ es alquilo(C₁₋₄) o ciclopropilo, preferentemente metilo. En otra realización, R⁹ es una cadena alquileo(C₁₋₄) que se une a R¹ o a otro átomo de carbono de Q¹ para formar una fracción cíclica.

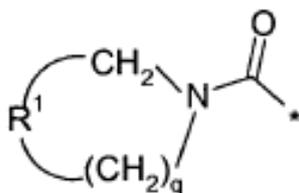
Ejemplos de grupos de enlace Q¹ que contienen CONR⁹ o NR⁹CO son CH₂NHCO y CH₂N(Me)CO en los que el grupo carbonilo está unido a E.

Ejemplos de grupos de enlace Q¹ que contienen CONR⁹ o NR⁹CO donde R⁹ es una cadena alquileo(C₁₋₄) que se une a otro átomo de carbono a Q¹ para formar una fracción cíclica, son los grupos representados por la fórmula:



donde * representa el punto de unión con la fracción E, q'' es 0, 1 o 2, y el punto de unión con R¹ se indica mediante la letra "c".

- 5 Ejemplos de grupos de enlace Q¹ que contienen CONR^q o NR^qCO donde R^q es una cadena alquileo(C₁₋₄) que se une a R¹ para formar una fracción cíclica, son los grupos representados por la fórmula:



donde "q" tiene el significado aquí definido y R¹ es un grupo arilo o heteroarilo. Ejemplos particulares de fracciones R¹-Q¹ de este tipo incluyen 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-ilcarbonilo.

- 10 Se observará que en caso de presencia de un grupo oxo en el átomo de carbono adyacente a un grupo NR²R³, el compuesto de fórmula (I) será una amida.

En una realización de la invención, los grupos de enlace Q¹ y/o Q² no presentan ningún átomo de flúor.

En otra realización de la invención, los grupos de enlace Q¹ y/o Q² no presentan ningún grupo hidroxilo.

En otra realización, los grupos de enlace Q¹ y/o Q² no presentan ningún grupo oxo.

- 15 En un grupo de compuestos de fórmula (I), los grupos de enlace Q¹ y/o Q² no presentan grupos hidroxilo ni átomos de flúor, por ejemplo los grupos de enlace Q¹ y/o Q² no están sustituidos.

En otro grupo de compuestos de la invención, el grupo de enlace Q² puede tener una configuración ramificada en el átomo de carbono unido al grupo NR²R³, cuando está presente. Por ejemplo, el átomo de carbono unido al grupo NR²R³ puede estar unido a un par de grupos *gem*-dimetilo.

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

NR²R³

R² y R³ se pueden seleccionar independientemente entre hidrógeno, hidrocarbilo(C₁₋₄) y acilo(C₁₋₄), estando los grupos hidrocarbilo y acilo opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre flúor, hidroxilo, ciano, amino, metilamino, dimetilamino, metoxi y un grupo arilo o heteroarilo monocíclico o bicíclico.

- 25 En un grupo de compuestos, R² y R³ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidrocarbilo(C₁₋₄) y acilo(C₁₋₄), estando los grupos hidrocarbilo y acilo opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre flúor, hidroxilo, amino, metilamino, dimetilamino, metoxi y un grupo arilo o heteroarilo monocíclico o bicíclico.

- 30 Dentro de este grupo de compuestos están los compuestos donde R² y R³ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidrocarbilo(C₁₋₄) y acilo(C₁₋₄), estando los grupos hidrocarbilo y acilo opcionalmente sustituidos en cada caso con un grupo arilo o heteroarilo monocíclico o bicíclico.

Dentro de este grupo de compuestos también está el subgrupo de compuestos de la invención en los que R² y R³ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidrocarbilo(C₁₋₄) y acilo(C₁₋₄).

- 35 En cada uno de los grupos y subgrupos de compuestos arriba indicados, el grupo hidrocarbilo que forma parte de NR²R³ es típicamente un grupo alquilo, de modo más usual un grupo C₁, C₂ o C₃ -alquilo, por ejemplo un grupo metilo.

En un subgrupo de compuestos particular, R² y R³ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y metilo, y por lo 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.

En otro grupo de compuestos, R^2 y R^3 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocíclico monocíclico saturado de 4-7 miembros de anillo, que opcionalmente contiene un segundo miembro de anillo de heteroátomo seleccionado entre O y N, estando el grupo carbocíclico o heterocíclico no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R^{10} .

5 En otro grupo de compuestos, NR^2R^3 , junto con un átomo de carbono del grupo de enlace Q^2 al que está unido, forma un grupo ciano.

En otro grupo de compuestos, NR^2R^3 tiene el significado arriba definido, excepto que NR^2R^3 , junto con un átomo de carbono del grupo de enlace Q^2 al que está unido, no puede formar un grupo ciano.

10 El anillo monocíclico saturado puede ser un grupo azacicloalquilo tal como un anillo azetidina, pirrolidina, piperidina o azepano, y típicamente estos anillos no están sustituidos. Alternativamente, el anillo monocíclico saturado puede contener un heteroátomo adicional seleccionado entre O y N, y ejemplos de estos grupos incluyen morfolina y piperazina. Cuando el anillo presenta un átomo de N adicional, éste puede formar parte de un grupo NH o un grupo N-alquilo(C_{1-4}) tal como N-metilo, N-etilo, N-propilo o N-isopropilo.

15 En otro grupo de compuestos, uno de R^2 y R^3 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos y uno o más átomos del grupo de enlace Q^2 , forma un grupo heterocíclico monocíclico saturado de 4-7 miembros de anillo, que opcionalmente contiene un segundo miembro de anillo de heteroátomo seleccionado entre O y N, estando el grupo carbocíclico o heterocíclico sustituido o no sustituido con uno o más grupos sustituyentes.

R¹

20 El grupo R^1 es un grupo arilo o heteroarilo no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R^{10} , pudiendo seleccionarse el grupo arilo o heteroarilo entre la lista de estos grupos mostrada en la sección titulada Preferencias y Definiciones Generales.

25 El grupo arilo o heteroarilo puede ser monocíclico o bicíclico y, en una realización particular, es monocíclico. Algunos ejemplos particulares de grupos arilo y heteroarilo monocíclicos son grupos arilo y heteroarilo de seis miembros que contienen hasta 2 miembros de anillo de nitrógeno, y grupos heteroarilo de cinco miembros que contienen hasta 3 miembros de anillo de heteroátomo seleccionados entre O, S y N.

Ejemplos de grupos de este tipo incluyen fenilo, naftilo, tienilo, furano, pirimidina y piridina, siendo especialmente preferente fenilo.

El grupo arilo o heteroarilo R^1 puede estar no sustituido o sustituido con hasta 5 sustituyentes, siendo ejemplos de estos sustituyentes los enumerados más arriba en uno cualquiera de los grupos R^{10} , R^{10a} , R^{10b} y R^{10c} .

30 En una realización, el grupo arilo o heteroarilo R^1 no está sustituido.

En otra realización, el grupo arilo o heteroarilo R^1 está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre los enumerados en uno cualquiera de los grupos R^{10} , R^{10a} , R^{10b} y R^{10c} .

35 Un grupo particular de sustituyentes para el grupo arilo o heteroarilo R^1 consiste en hidroxilo, alciloxi(C_{1-4}), flúor, cloro, bromo, trifluorometilo, ciano; hidrocarbilo(C_{1-4}) e hidrocarbilo(C_{1-4}), opcionalmente sustituidos en cada caso con uno o más grupos alcoxi(C_{1-2}), halógeno, hidroxilo o grupos fenilo o piridilo opcionalmente sustituidos, acilamino(C_{1-4}); benzoilamino; pirrolidincarbonilo; piperidincarbonilo; morfolinocarbonilo; piperazincarbonilo, grupos heteroarilo de cinco o seis miembros que contienen uno o dos heteroátomos seleccionados entre N, O y S, estando los grupos heteroarilo opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes alquilo(C_{1-4}); fenilo opcionalmente sustituido; piridilo opcionalmente sustituido; y fenoxi opcionalmente sustituido; siendo el sustituyente opcional de los grupos fenilo, piridilo y fenoxi 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre aciloxi(C_{1-2}), flúor, cloro, bromo, trifluorometilo, ciano, hidrocarbilo(C_{1-2}) e hidrocarbilo(C_{1-2}), opcionalmente sustituidos en cada caso con metoxi o hidroxilo.

45 Otro grupo particular de sustituyentes para el grupo arilo (por ejemplo fenilo) o heteroarilo R^1 consiste en hidroxilo, aciloxi(C_{1-4}), flúor, cloro, bromo, trifluorometilo, ciano, hidrocarbilo(C_{1-4}) e hidrocarbilo(C_{1-4}), opcionalmente sustituidos en cada caso con alcoxi(C_{1-2}) o hidroxilo; acilamino(C_{1-4}), benzoilamino, pirrolidincarbonilo, piperidincarbonilo, morfolinocarbonilo, 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, hidrocarbilo(C_{1-2}) e hidrocarbilo(C_{1-2}), opcionalmente sustituidos en cada caso con metoxi o hidroxilo.

50 Aunque pueden estar presentes hasta 5 sustituyentes, típicamente hay 0, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes, preferentemente 0, 1, 2 o 3, y de forma especialmente preferente 0, 1 o 2 sustituyentes.

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 hidroxilo, aciloxi(C_{1-4}), flúor, cloro,

bromo, trifluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, benciloxi, ciano, hidrocarbilo(C₁₋₄) e hidrocarbilo(C₁₋₄), opcionalmente sustituidos en cada caso con alcoxi(C₁₋₂) o hidroxilo.

5 En otra realización, el grupo R¹ no está sustituido (por ejemplo es un grupo fenilo no sustituido) o está sustituido (por ejemplo es un grupo fenilo sustituido) con hasta 5 sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, aciloxi(C₁₋₄), flúor, cloro, bromo, trifluorometilo, ciano, hidrocarbilo(C₁₋₄) e hidrocarbilo(C₁₋₄), opcionalmente sustituidos en cada caso con alcoxi(C₁₋₂) o hidroxilo

En otra realización, el grupo R¹ puede tener uno o dos sustituyentes seleccionados entre flúor, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, benciloxi, metilo y metoxi.

10 Aún en otra realización, el grupo R¹ puede tener uno o dos sustituyentes seleccionados entre flúor, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, benciloxi, terc-butilo, metilo y metoxi.

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

15 Cuando R¹ es un grupo fenilo, los ejemplos particulares de combinaciones de sustituyentes incluyen monoclorofenilo y diclorofenilo. Otros ejemplos incluyen benciloxifenilo, trifluorometoxifenilo, *terc*-butilfenilo, metoxifenilo, fluoro-clorofenilo, difluorofenilo y trifluorometilfenilo.

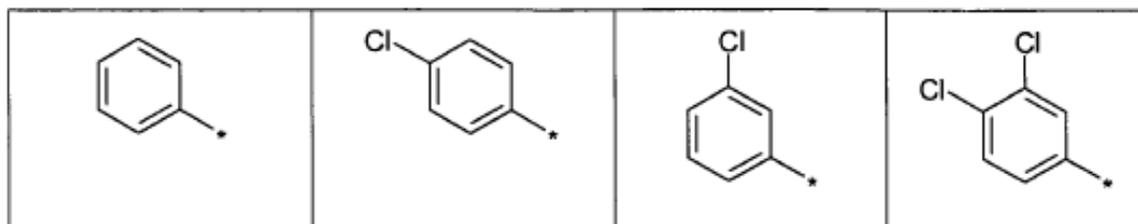
En un subgrupo de compuestos, el grupo R¹ es un grupo fenilo que tiene un sustituyente en posición *para* seleccionado entre flúor, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, benciloxi, metilo y metoxi.

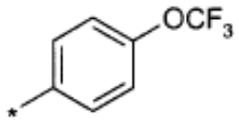
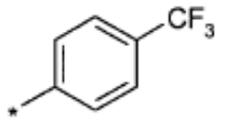
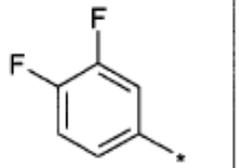
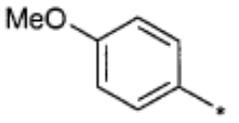
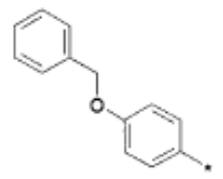
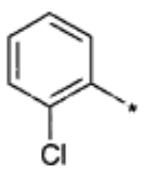
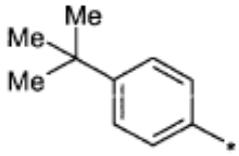
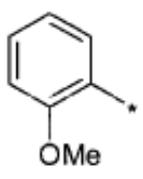
En otro subgrupo de compuestos, el grupo R¹ es un grupo fenilo que tiene un sustituyente *terc*-butilo en la posición *para*.

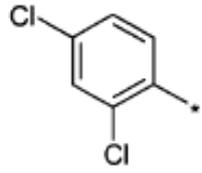
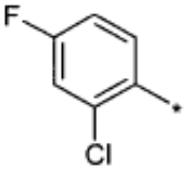
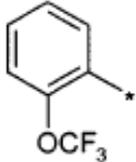
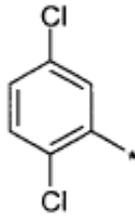
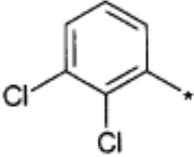
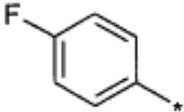
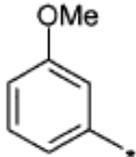
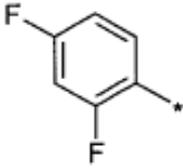
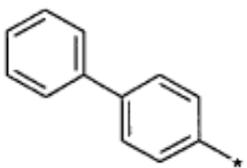
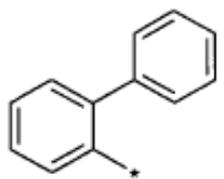
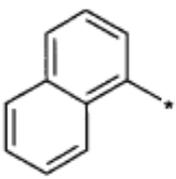
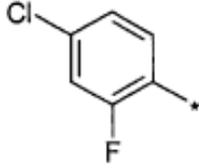
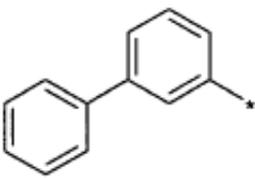
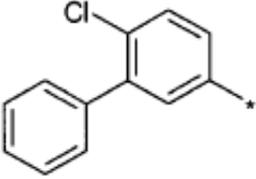
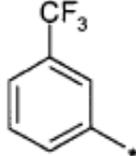
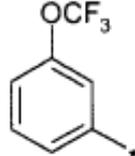
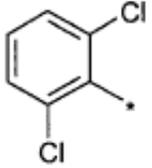
20 En otro subgrupo de compuestos, el grupo R¹ es un grupo fenilo que tiene un sustituyente en posición *orto* seleccionado entre flúor, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, metilo y metoxi, y opcionalmente un segundo sustituyente en posición *meta* o *para* seleccionado entre el grupo R¹, un grupo fenilo, con un sustituyente en posición *para* seleccionado entre flúor, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, metilo y metoxi.

25 Cuando R¹ es un grupo arilo o heteroarilo de seis miembros, ventajosamente puede existir un sustituyente en la posición *para* del anillo de seis miembros. Si hay un sustituyente en la posición *para*, preferentemente tiene un tamaño mayor que un átomo de flúor.

La siguiente Tabla 1 muestra ejemplos particulares de grupos R¹, indicándose el punto de unión con Q¹ (o E cuando Q¹ es un enlace) mediante un asterisco.



A1	A2	A3	A4
 A5	 A6	 A7	 A8
 A9	 A10	 A11	 A12

 A13	 A14	 A15	 A16
 A17	 A18	 A19	 A20
 A21	 A22	 A23	 A24
 A25	 A26	 A27	 A28
 A29			

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

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

E

En los compuestos de la invención, E es un grupo carbocíclico o heterocíclico monocíclico de 5 o 6 miembros de anillo, conteniendo el grupo heterocíclico hasta 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S y estando el grupo carbocíclico o heterocíclico de 5 o 6 miembros no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁰.

5 El grupo carbocíclico o heterocíclico E puede ser aromático o no aromático.

En una realización, el grupo carbocíclico o heterocíclico E no es aromático.

En otra realización, grupo carbocíclico o heterocíclico E es aromático.

Cuando E es un grupo aromático, es decir, un grupo arilo o heteroarilo, el grupo se puede seleccionar entre los ejemplos de estos grupos indicados más arriba en la sección Preferencias y Definiciones Generales.

10 Algunos grupos cíclicos E aromáticos particulares son grupos arilo y heteroarilo que contienen un anillo aromático o heteroaromático de seis miembros, tal como un anillo fenilo, piridina, pirazina, piridazina o pirimidina, más particularmente un anillo fenilo, piridina, pirazina o pirimidina, y de forma especialmente preferente un anillo piridina o fenilo.

15 Más arriba, en la sección Preferencias y Definiciones Generales, se indican ejemplos de grupos monocíclicos no aromáticos.

Ejemplos particulares de grupos incluyen cicloalcanos tales como ciclohexano y ciclopentano, y anillos que contienen nitrógeno tales como piperidina, pirrolidina, piperidina, piperazina y piperazona.

Un grupo monocíclico no aromático particular es un grupo piperidina y más particularmente un grupo piperidina donde el átomo de nitrógeno del anillo piperidina está unido al grupo bicíclico.

20 Las fracciones Q¹ y Q² pueden estar unidas al mismo átomo de carbono del grupo E o pueden estar unidas a átomos diferentes. Se observará que, cuando el grupo E es aromático, Q¹ y Q² no pueden estar unidos al mismo átomo de carbono en el grupo E, pero pueden estar unidos por ejemplo a átomos de carbono adyacentes.

En una realización, E no es aromático y Q¹ y Q² están unidos al mismo átomo de carbono en el grupo E.

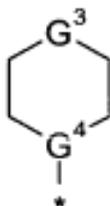
En otra realización, Q¹ y Q² están unidos a átomos diferentes en el grupo E.

25 Preferentemente, el grupo Q² y el grupo bicíclico están unidos al grupo E en una orientación relativa *meta* o *para*; es decir, Q¹ y el grupo bicíclico no están unidos a miembros de anillo del grupo E adyacentes. Ejemplos de grupos de este tipo incluyen 1,4-fenileno, 1,3-fenileno, 2,5-piridileno y 2,4-piridileno, 1,4-piperidinilo, 1,4-piperindonilo, 1,4-piperazinilo y 1,4-piperazonilo.

30 Los grupos E pueden no estar sustituidos o pueden tener hasta 4 sustituyentes R¹¹, los cuales se pueden seleccionar de entre el grupo R¹⁰ tal como se define más arriba. No obstante, más típicamente, los sustituyentes R¹¹ se seleccionan entre hidroxilo, oxo (cuando E no es aromático), halógeno (por ejemplo cloro o bromo), trifluorometilo, ciano, hidrocarbilo(C₁₋₄) opcionalmente sustituido con alcoxi(C₁₋₂) o hidroxilo e hidrocarbilo(C₁₋₄) opcionalmente sustituido con alcoxi(C₁₋₂) o hidroxilo.

35 Típicamente E presenta 0-3 sustituyentes, de modo más usual 0-2 sustituyentes, por ejemplo 0 o 1 sustituyentes. En una realización, el grupo E no está sustituido.

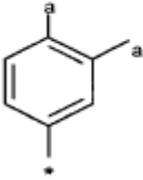
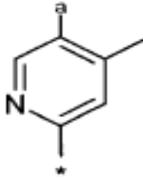
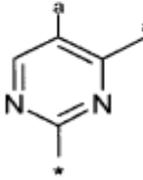
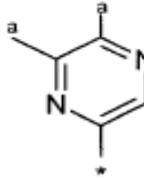
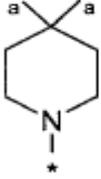
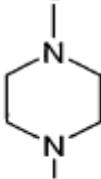
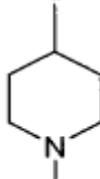
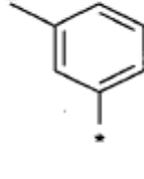
En un grupo particular de compuestos de la invención, E es un grupo:



donde G³ se selecciona entre C, CH, CH₂, N y NH; y G⁴ se selecciona entre N y CH.

40 La siguiente Tabla 2 muestra ejemplos particulares del grupo E junto con sus puntos de unión a los grupos Q¹ y Q² (ª) y el grupo bicíclico (*).

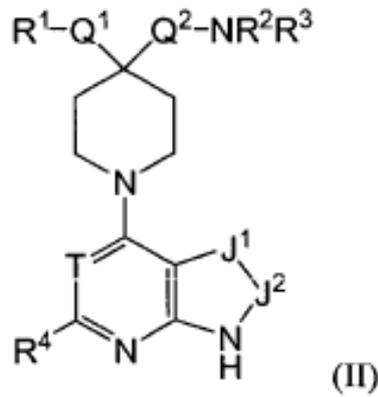
Tabla 2

 <p style="text-align: right;">B1</p>	 <p style="text-align: right;">B2</p>	 <p style="text-align: right;">B3</p>	 <p style="text-align: right;">B4</p>
 <p style="text-align: right;">B9</p>	 <p style="text-align: right;">B10</p>	 <p style="text-align: right;">B11</p>	 <p style="text-align: right;">B12</p>

Un grupo E preferente es el grupo B9.

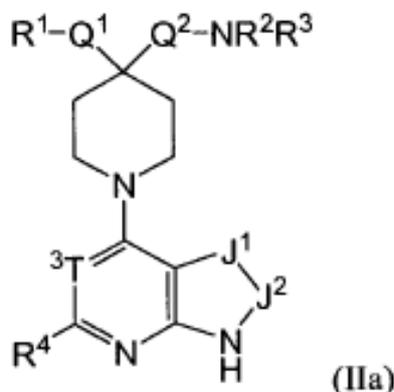
Subgrupos particulares y preferentes de fórmula (I)

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



donde R^1 , R^4 , Q^1 , Q^2 , T , J^1 , J^2 y NR^2R^3 son tal como se define aquí con respecto a la fórmula (I) y subgrupos, ejemplos y preferencias de ellos. En la fórmula (II) son compuestos preferentes aquellos en los que Q^1 es un enlace o un grupo alquileo(C_{1-2}) y Q^2 es un enlace o un grupo metileno. Preferentemente, R^1 es un grupo arilo o heteroarilo.

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



o una sal, solvato, tautómero o N-óxido de éstos;

siendo R^1 un grupo arilo o heteroarilo; y teniendo R^4 , Q^1 , Q^2 , T , J^1 , J^2 y NR^2R^3 los significados aquí definidos.

Preferentemente, NR^2R^3 es NH_2 o $NHMe$.

5 En las fórmulas (II) y (IIa) y realizaciones de las mismas, el grupo R^1 es preferentemente un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, y típicamente es un grupo arilo o heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros de anillo. Algunos grupos arilo y heteroarilo particulares son grupos fenilo, piridilo, furanilo y tienilo, opcionalmente sustituidos en cada caso. Los grupos fenilo opcionalmente sustituidos son particularmente preferentes.

10 Alternativamente, el grupo R^1 puede ser por ejemplo un grupo naftilo opcionalmente sustituido, por ejemplo un grupo 1-naftilo opcionalmente sustituido. Un ejemplo particular de un grupo de este tipo es 1-naftilo.

El grupo arilo o heteroarilo R^1 (por ejemplo un grupo fenilo, piridilo, furanilo o tienilo) puede estar no sustituido o sustituido con hasta 5 sustituyentes, siendo estos sustituyentes por ejemplo los enumerados más arriba en relación con los grupos R^{10} , R^{10a} , R^{10b} y R^{10c} .

15 Algunos subgrupos particulares de compuestos de fórmulas (II) o (IIa) consisten en compuestos donde R^1 es fenilo no sustituido o, más preferentemente fenilo que porta de 1 a 3 (y más preferentemente 1 o 2) sustituyentes seleccionados entre grupos hidroxilo, aciloxi(C_{1-4}), flúor, cloro, bromo, trifluorometilo, ciano, hidrocarbilo(C_{1-4}) e hidrocarbilo(C_{1-4}), estando los grupos hidrocarbilo(C_{1-4}) e hidrocarbilo(C_{1-4}) opcionalmente sustituidos en cada caso con uno o más grupos alcoxi(C_{1-4}), halógeno, hidroxilo o grupos fenilo o piridilo opcionalmente sustituidos; acilamino(C_{1-4}), benzoilamino, pirrolidincarbonilo, piperidincarbonilo, morfolincarbonilo, piperazincarbonilo, grupos heteroarilo de cinco y seis miembros que contienen uno o dos heteroátomos seleccionados entre N, O y S, estando los grupos heteroarilo opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes alquilo(C_{1-4}); 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(C_{1-2}), flúor, cloro, bromo, trifluorometilo, ciano, hidrocarbilo(C_{1-2}) e hidrocarbilo(C_{1-2}), estando los grupos hidrocarbilo(C_{1-2}) e hidrocarbilo(C_{1-2}) opcionalmente sustituidos en cada caso con metoxi o hidroxilo.

20 Algunos subgrupos más particulares de los compuestos de fórmulas (II) y (IIa) son aquellos donde R^1 es fenilo no sustituido o, más preferentemente, fenilo que porta de 1 a 3 (y con especial preferencia 1 o 2) sustituyentes seleccionados independientemente entre grupos hidroxilo, aciloxi(C_{1-4}), flúor; cloro, bromo, trifluorometilo, ciano, alcoxi(C_{1-4}) o alquilo(C_{1-4}), estando los grupos alcoxi(C_{1-4}) o alquilo(C_{1-4}) opcionalmente sustituidos en cada caso con uno o más átomos de flúor o por alcoxi(C_{1-2}), hidroxilo o fenilo opcionalmente sustituido; acilamino(C_{1-4}), benzoilamino, pirrolidincarbonilo, piperidincarbonilo, morfolincarbonilo, piperazincarbonilo, fenilo opcionalmente sustituido, piridilo opcionalmente sustituido y fenoxi opcionalmente sustituido, estando los grupos fenilo, piridilo y fenoxi opcionalmente sustituidos en cada caso con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre aciloxi(C_{1-2}), flúor, cloro, bromo, trifluorometilo, ciano, hidrocarbilo(C_{1-2}) e hidrocarbilo(C_{1-2}) opcionalmente sustituidos en cada caso por metoxi o hidroxilo.

35 Aunque pueden estar presentes hasta 5 sustituyentes, más típicamente hay 0, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes, preferentemente existen 0, 1, 2 o 3 y con especial preferencia 0, 1 o 2 sustituyentes.

40 En una realización de cada una de las fórmulas (II) y (IIa), R^1 es fenilo no sustituido o un grupo fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, aciloxi(C_{1-4}), flúor, cloro, bromo, trifluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, benciloxi, ciano, hidrocarbilo(C_{1-4}) e hidrocarbilo(C_{1-4}), opcionalmente sustituidos en cada caso por alcoxi(C_{1-2}) o hidroxilo.

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

5 En un subgrupo de los compuestos de cada una de las fórmulas (II) y (IIa), el grupo R^1 es un grupo fenilo con 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 *orto* o *meta* seleccionado entre flúor, cloro o metilo. Dentro de este subgrupo, el grupo fenilo puede estar monosustituido. Alternativamente, el grupo fenilo puede estar disustituido.

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

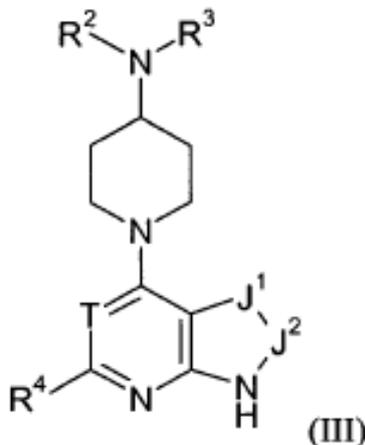
En otro subgrupo particular de compuestos de cada una de las fórmulas (II) y (IIa), el grupo R^1 es un grupo fenilo monosustituido con un sustituyente cloro en posición *para*.

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

15 En cada una de las fórmulas (II) y (IIa) y en sus realizaciones, subgrupos y ejemplos indicados más arriba:

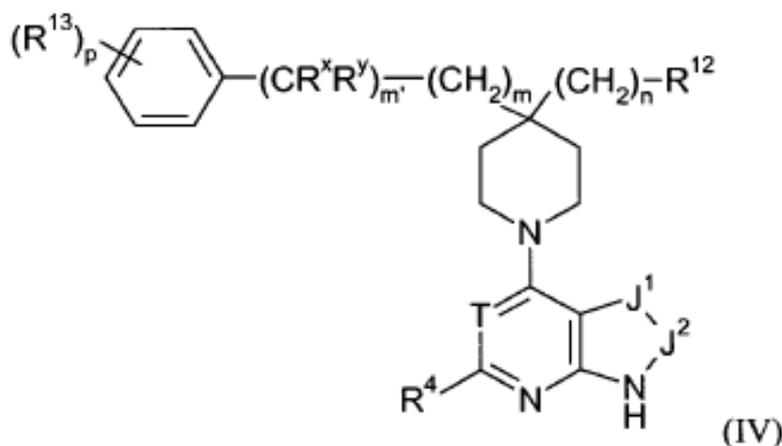
- T es preferentemente N; y/o
- R^4 es hidrógeno; y/o
- J^1 - J^2 representa un grupo seleccionado entre $N=CH$, $HN-C(O)$, $(Me)NC(O)$, $(Et)NC(O)$ and $HC=CH$; y/o
- Q^1 es un enlace o un grupo alquileo(C_{1-2}) y Q^2 es un enlace o un grupo metileno; y/o
- 20 – NR^2R^3 es preferentemente NH_2 o $NHMe$.

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



en la que R^2 , R^3 , R^4 , T , J^1 y J^2 tienen los significados aquí definidos en relación con la fórmula (I) y sus subgrupos, ejemplos y preferencias.

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



5 en la que m es igual a 0, 1 o 2; m' es igual a 0 o 1 con la condición de que la suma de m y m' tenga un valor entre 0 y 2; n es igual a 0 o 1; p es igual a 0, 1, 2 o 3; R^x y R^y son iguales o diferentes y se seleccionan en cada caso entre hidrógeno, metilo y flúor; R^{12} es CN o NR^2R^3 y cada R^{13} se selecciona independientemente entre R^{10} , R^{10a} , R^{10b} y R^{10c} , teniendo J^1 , J^2 , T , R^2 , R^3 , R^4 , R^{10} , R^{10a} , R^{10b} y R^{10c} los significados aquí definidos.

En la fórmula (IV), m es preferentemente 0 o 1. Cuando m' es igual a 0, de forma especialmente preferente m es igual a 1. Cuando m' es igual a 1, preferentemente m es igual a 0.

En un grupo de compuestos, n es igual a 0. En otro grupo de compuestos, n es igual a 1.

10 Preferentemente, p es igual a 0, 1 o 2 y R^{13} se selecciona entre hidroxilo, aciloxi(C_{1-4}), flúor, cloro, bromo, trifluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, benciloxi, ciano, hidrocarbilo(C_{1-4}) e hidrocarbilo(C_{1-4}) opcionalmente sustituidos en cada caso con alcoxi(C_{1-2}) o hidroxilo.

De forma especialmente preferente, R^{13} se selecciona entre flúor, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, ciano, metoxi, etoxi, *i*-propoxi, metilo, etilo, propilo, *tert*-butilo y benciloxi.

15 Por ejemplo, el grupo fenilo puede tener un sustituyente R^{13} en posición *para* seleccionado entre flúor, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, benciloxi, metilo, *tert*-butilo y metoxi, y opcionalmente un segundo sustituyente en posición *orto* o *meta* seleccionado entre flúor, cloro o metilo. Dentro de este subgrupo, el grupo fenilo puede estar monosustituido. Alternativamente, el grupo fenilo puede estar disustituido.

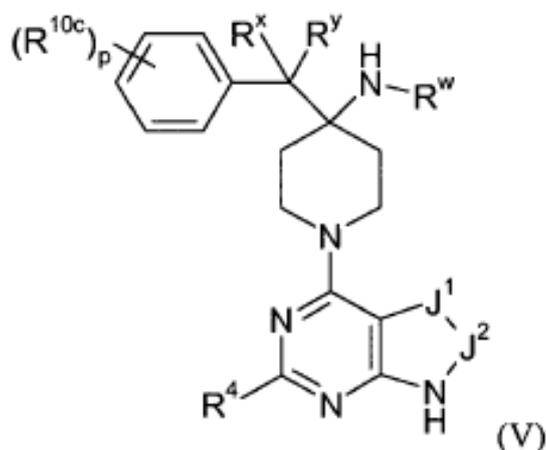
En otro subgrupo de compuestos, p es igual a 1 y el sustituyente R^{13} es un sustituyente *tert*-butilo en posición *para*.

20 En otro subgrupo de compuestos, p es igual a 1 y el sustituyente R^{13} es un sustituyente cloro en posición *para*.

En otro subgrupo de compuestos, p es igual a 2 y el grupo fenilo es un grupo diclorofenilo, siendo algunos ejemplos particulares 2,4-diclorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo y 2,3-diclorofenilo.

En un subgrupo de compuestos de fórmula (IV), R^{12} es NR^2R^3 y de forma especialmente preferente R^{12} se selecciona entre NH_2 , $NHMe$ y NMe_2 , siendo particularmente preferente el NH_2 .

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

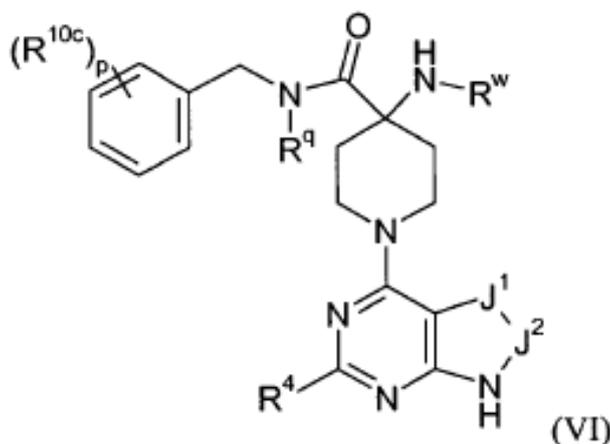


5 en la que J^1 , J^2 , R^x , R^y , R^4 , p y R^{10c} tienen los significados aquí definidos y R^w es hidrógeno o metilo. En una realización, R^w es hidrógeno. En otra realización, R^w es metilo. Preferentemente, p es 0, 1 o 2 y cada sustituyente R^{10c} (cuando p es igual a 1 o 2) se selecciona entre los sustituyentes arriba enumerados en relación con R^{13} y sus realizaciones, subgrupos y ejemplos.

En las fórmulas (IV) y (V), tanto R^x como R^y pueden ser hidrógeno.

Alternativamente, tanto R^x como R^y pueden ser metilo o flúor, o uno de R^x y R^y puede ser hidrógeno y el otro puede ser metilo o flúor.

Otro subgrupo de compuestos de fórmula (II) se puede representar mediante la fórmula (VI)



10 en la que R^q es hidrógeno o metilo y R^{10c} , R^4 , R^w , J^1 y J^2 tienen los significados aquí definidos.

Preferentemente, p es igual a 0, 1 o 2 y cada sustituyente R^{10c} (cuando p es igual a 1 o 2) se selecciona entre los sustituyentes arriba enumerados en relación con R^{13} y sus realizaciones, subgrupos y ejemplos.

En un grupo de compuestos, R^q es hidrógeno. En otro grupo de compuestos, R^q es metilo.

15 En una realización, R^w es hidrógeno, En otra realización, R^w es metilo.

Los compuestos de fórmulas (V) y (VI) muestran selectividad como inhibidores de la PKB en relación con la PKA.

Compuestos particulares de fórmulas (V) y (VI) son aquellos en los que R^4 es hidrógeno.

20 En las fórmulas (V) y (VI), la fracción J^1 - J^2 se selecciona preferentemente entre $N=CH$, $CH=CH$, $HN-C(O)$, $(Me)NC(O)$ y $(Et)NC(O)$, y de forma especialmente preferente entre $N=CH$ y $CH=CH$.

En un grupo particularmente preferente de compuestos de fórmulas (V) y (VI), la fracción J^1 - J^2 es $CH=CH$.

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

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

5 En las fórmulas (V) y (VI), p es preferentemente igual a 1 o 2.

En una realización, p es igual a 1.

En otra realización, p es igual a 2.

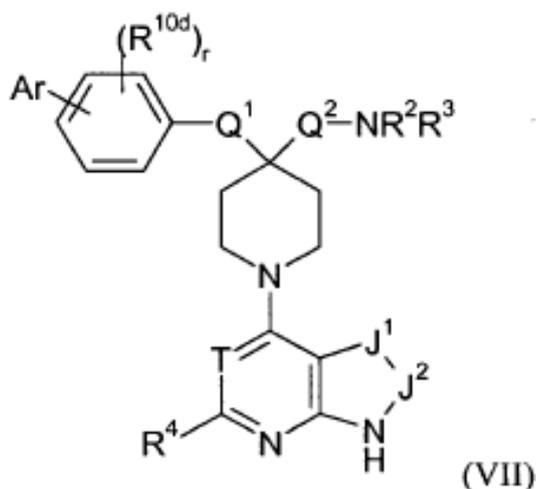
Cuando p es igual a 1, el anillo de fenilo puede estar 2-sustituido, 3-sustituido o 4-sustituido.

10 Algunos ejemplos particulares de grupos en los que p es igual a 1 son los grupos A2, A3, A5, A6, A8, A9, A10, A11, A12, A15, A18 y A19 de la Tabla 1 anterior. Son especialmente preferentes los grupos A2, A5, A10, A11, A15, A18 y A19 de la Tabla 1.

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

15 Algunos ejemplos particulares de grupos en los que p es igual a 2 son los grupos A4, A7, A13, A14, A16, A17 y A20 de la Tabla 1.

Otro subgrupo de compuestos de la invención se puede representar mediante la fórmula (VII):



20 en la que Ar es un grupo arilo o heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros con hasta 2 heteroátomos como miembros de anillo seleccionados entre O, N y S y que puede estar sustituido opcionalmente 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 igual a 0, 1 o 2 (más típicamente 0 o 1); y T, Q^1 , Q^2 , NR^2R^3 , R^4 y J^1 - J^2 tienen los significados aquí definidos.

25 En la fórmula (VII), grupos arilo o heteroarilo monocíclicos Ar particulares de 5 o 6 miembros se pueden seleccionar entre fenilo, piridilo, furilo y tienilo, opcionalmente sustituidos en cada caso tal como se define aquí. Un grupo arilo monocíclico particular es un fenilo opcionalmente sustituido, siendo el fenilo no sustituido un ejemplo particular.

30 En la fórmula (VII), los compuestos preferentes son aquellos en los que NR^2R^3 se selecciona entre NH_2 , $NHMe$ y NMe_2 (siendo particularmente preferente el NH_2); y/o R^4 es hidrógeno o metilo (de forma especialmente preferente hidrógeno); y/o T es CH o N; y/o Q^1 se selecciona entre CH_2 y CH_2NHCO (estando unido el grupo carbonilo al anillo piperidina); y/o Q^2 se selecciona entre CH_2 y un enlace (y de forma especialmente preferente Q^2 es un enlace); y/o J^1 - J^2 se selecciona entre $CH=N$ y $CH=CH$.

35 Para evitar dudas, se ha de entender que cada preferencia, realización y ejemplo general y específico de los grupos R^1 se puede combinar con cada preferencia, realización y ejemplo general y específico de los grupos R^2 y/o R^3 y/o R^4 y/o R^5 y/o R^6 y/o R^7 y/o R^8 y/o R^9 y/o R^{10} y/o R^{11} y J^1 - J^2 y/o T y/o Q^1 y/o Q^2 , y que esta solicitud abarca todas estas combinaciones.

Los diversos grupos funcionales y sustituyentes que constituyen los compuestos de fórmula (I) se eligen típicamente de tal modo que el peso molecular del compuesto de fórmula (I) no sea superior a 1.000. De modo más usual, el peso molecular del compuesto será inferior a 750, por ejemplo inferior a 700, 650 o 600 o 550. De forma especialmente preferente, el peso molecular es inferior a 525 y, por ejemplo, es de 500 o inferior.

- 5 Compuestos particulares de la invención son tal como se ilustran más abajo en los ejemplos, e incluyen:
- metil-[1-(9H-purin-6-il)piperidin-4-il]-amina;
- bencil-[1-(9H-purin-6-il)-piperidin-4-il]-amina;
- 1-(9H-purin-6-il)piperidin-4-ilamina;
- 6-(4-aminopiperidin-1-il)-7,9-dihidropurin-8-ona;
- 10 6-(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)-7,9-dihidropurin-8-ona;
- 6-(piperazin-1-il)-7,9-dihidropurin-8-ona;
- (3S)-6-(3-benciloximetilpiperazin-1-il)-7,9-dihidropurin-8-ona;
- 6-(4-fenetilaminopiperidin-1-il)-7,9-dihidropurin-8-ona;
- 6-[4-(2-clorobencilamino)piperidin-1-il]-7,9-dihidropurin-8-ona;
- 15 6-[4-(3-clorobencilamino)piperidin-1-il]-7,9-dihidropurin-8-ona;
- 1-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilamina;
- 1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilamina;
- 1-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-4-ilamina;
- C-[4-(4-clorofenil)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il]-metilamina;
- 20 C-[4-(4-clorofenil)-1-(9H-purin-6-il)piperidin-4-il]metilamina;
- 4-bencil-1-(9H-purin-6-il)piperidin-4-ilamina;
- 4-(4-clorobencil)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilamina;
- 4-(4-clorobencil)-1-(9H-purin-6-il)piperidin-4-ilamina;
- C-[4-(4-clorobencil)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il]metilamina;
- 25 6-[4-aminometil-4-(4-clorofenil)piperidin-1-il]-7,9-dihidropurin-8-ona;
- C-[4-(4-clorofenil)-1-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-4-il]metilamina;
- 6-[4-aminometil-4-(4-clorofenil)piperidin-1-il]-7-bencil-7,9-dihidropurin-8-ona;
- 6-[4-aminometil-4-(4-clorofenil)piperidin-1-il]-7-etil-7,9-dihidropurin-8-ona;
- C-[4-(4-clorobencil)-1-(9H-purin-6-il)piperidin-4-il]metilamina;
- 30 4-(4-clorofenil)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-carbonitrilo;
- 4-(4-clorofenil)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilamina;
- C-[4-(3-clorofenil)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il]metilamina;
- C-[4-(3-clorofenil)-1-(9H-purin-6-il)piperidin-4-il]metilamina;
- C-[4-(3,4-diclorofenil)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il]metilamina;
- 35 C-[4-(3,4-diclorofenil)-1-(9H-purin-6-il)piperidin-4-il]metilamina;
- C-[1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-trifluorometoxifenil)piperidin-4-il]metilamina;
- C-[1-(9H-purin-6-il)-4-(4-trifluorometoxifenil)piperidin-4-il]metilamina;
- 1-(5-fenil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilamina;

- C-[1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-(4-trifluorometilfenil)piperidin-4-il]metilamina;
- C-[1-(9*H*-purin-6-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-[1-(9*H*-purin-6-il)-4-(3-trifluorometilfenil)piperidin-4-il]metilamina;
- 5 C-[4-(3,4-difluorofenil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-il]metilamina;
- C-[4-(3,4-difluorofenil)-1-(9*H*-purin-6-il)piperidin-4-il]metilamina;
- C-[4-(3,4-metoxifenil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-il]metilamina;
- C-[4-(4-metoxifenil)-1-(9*H*-purin-6-il)piperidin-4-il]metilamina;
- C-[4-(4-benciloxifenil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-il]metilamina;
- 10 C-[4-(4-benciloxifenil)-1-(9*H*-purin-6-il)piperidin-4-il]metilamina;
- [4-(4-clorofenil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilmetil]-metil-amina;
- [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;
- 15 C-[4-(3,4-diclorobencil)-1-(9*H*-purin-6-il)piperidin-4-il]metilamina;
- C-[1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-(4-trifluorometoxibencil)piperidin-4-il]metilamina;
- C-[1-(9*H*-purin-6-il)-4-(4-trifluorometoxibencil)piperidin-4-il]metilamina;
- 4-(3,4-diclorobencil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilamina;
- 4-(3,4-diclorobencil)-1-(9*H*-purin-6-il)piperidin-4-ilamina;
- 20 1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-(4-trifluorometoxibencil)piperidin-4-ilamina;
- 1-(9*H*-purin-6-il)-4-(4-trifluorometoxibencil)piperidin-4-ilamina;
- 1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-(3-clorobencil)piperidin-4-ilamina;
- 4-(4-clorobencil)-1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)piperidin-4-ilamina;
- 4-(2-clorobencil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilamina;
- 25 4-(4-*terc*-butilbencil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilamina;
- 4-(3-metoxibencil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilamina;
- 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;
- 30 4-(2,6-diclorobencil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilamina;
- [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;
- 35 4-(4-*terc*-butilbencil)-1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-piperidin-4-ilamina;
- 4-(2,4-diclorobencil)-1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-piperidin-4-ilamina;

- 5 C-[4-(4-clorofenil)-1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)]piperidin-4-il]metilamina;
 4-clorobencilamida de ácido 4-amino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)]piperidin-4-carboxílico;
 3-clorobencilamida de ácido 4-amino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)]piperidin-4-carboxílico;
 4-trifluorometil-bencilamida de ácido 4-amino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)]piperidin-4-carboxílico;
 4-fluorobencilamida de ácido 4-amino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)]piperidin-4-carboxílico;
 2-clorobencilamida de ácido 4-amino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)]piperidin-4-carboxílico;
 4-trifluorometoxi-bencilamida de ácido 4-amino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)]piperidin-4-carboxílico;
 (4-clorobencil)metilamida de ácido 4-amino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)]piperidin-4-carboxílico;
 4-terc-butilbencilamida de ácido 4-amino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)]piperidin-4-carboxílico;
 10 2,4-diclorobencilamida de ácido 4-amino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)]piperidin-4-carboxílico;
 3,4-diclorobencilamida de ácido 4-amino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)]piperidin-4-carboxílico; y
 4-(4-clorobenciloximetil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)]piperidin-4-ilamina;
 [4-amino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)]piperidin-4-il]-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)metanona;
 [4-amino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)]piperidin-4-il]-(2-fenilpirrolidin-1-il)metanona;
 15 4-(4-clorobencil)-1-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)]piperidin-4-ilamina;
 4-(4-terc-butilbencil)-1-(1H-pirazolo [3,4-b]piridin-4-il)]piperidin-4-ilamina;
 4-(4-terc-butilbencil)-1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)]piperidin-4-ilamina;
 N-[4-amino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)]piperidin-4-ilmetil]-4-clorobenzamida;
 4-bifenil-4-ilmetil-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)]piperidin-4-ilamina;
 20 4-bifenil-2-ilmetil-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)]piperidin-4-ilamina;
 4-(2-metoxibencil)-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;
 4-cloro-2-fluorobencilamida de ácido 4-amino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)]piperidin-4-carboxílico;
 (bifenil-3-ilmetil)amida de ácido 4-amino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)]piperidin-4-carboxílico;
 25 4-bifenil-3-ilmetil-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)]piperidin-4-ilamina; y
 4-(6-clorobifenil-3-ilmetil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)]piperidin-4-ilamina; y

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

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

- 30 A no ser que se especifique de otra manera, las referencias a un compuesto particular también incluyen formas iónicas, sales, solvatos y formas protegidas del mismo, por ejemplo, tal como se describe más abajo.

- 35 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. Todas estas sales entran dentro del alcance de esta invención y las referencias a los compuestos de fórmula (I) incluyen las formas salinas de estos compuestos. Como en las secciones anteriores de esta solicitud, todas las referencias a la fórmula (I) también se refieren a las fórmulas (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (III), (IV), (V), (VI) y subgrupos de los mismos a no ser que el contexto indique algo diferente.

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. Ejemplos de sales de adición de ácido incluyen sales formadas con un ácido seleccionado entre los ácidos acético, 2,2-dicloroacético, adípico, alginico, ascórbico (por ejemplo L-ascórbico), L-aspártico, benzenosulfónico, benzoico, 4-acetamidobenzoico, butanoico, (+)-canfórico, canforsulfónico, (+)-(1S)-canfor-10-sulfónico, cáprico, caproico, caprílico, cinámico, cítrico, ciclámico, dodecilsulfónico, 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 -oxoglutarico, glicólico, hipúrico, bromhídrico, clorhídrico, yodhídrico, isetiónico, láctico (por ejemplo (+)-L-láctico y (6)-DL-láctico), lactobiónico, maleico, málico, (-)-L-málico, malónico, (6)-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, tiocianico, toluensulfónico (por ejemplo p-toluensulfónico), undecilénico y valérico, y también aminoácidos acilados y resinas de intercambio catiónico.

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. Ejemplos de cationes inorgánicos adecuados incluyen, de forma no limitativa, iones de metales alcalinos tales como Na^+ y K^+ , cationes alcalinotérreos como Ca^{2+} y Mg^{2+} , y otros cationes tales como Al^{3+} . Ejemplos de cationes orgánicos adecuados incluyen, de forma no limitativa, ión amonio (es decir, NH_4^+) e iones amonio sustituidos (por ejemplo NH_3R^+ , NH_2R_2^+ , NHR_3^+ , NR_4^+). Algunos ejemplos de iones amonio sustituidos adecuados son los derivados de etilamina, dietilamina, dicitclohexilamina, trietilamina, butilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, bencilamina, fenilbencilamina, colina, meglumina y trometamina, y también aminoácidos tales como lisina y arginina. Un ejemplo de ión amonio cuaternario común es $\text{N}(\text{CH}_3)_4^+$.

Cuando los compuestos de fórmula (I) contienen una función amina, pueden formar sales amónicas cuaternarias, por ejemplo mediante reacción con un agente alquilante de acuerdo con métodos bien conocidos por los especialistas. Estos compuestos de amonio cuaternario entran dentro del alcance de la fórmula (I).

Las formas salinas de los compuestos de la invención son típicamente sales farmacéuticamente aceptables. En Berge y col., 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts," J. Pharm. Sci. Vol. 66, pp. 1-19, se describen ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables. No obstante, también se pueden preparar sales que no son farmacéuticamente aceptables, como formas intermedias que después se pueden convertir en sales farmacéuticamente aceptables. Estas formas salinas que no son farmacéuticamente aceptables y que se pueden utilizar, por ejemplo, en la purificación o separación de los compuestos de la invención, también forman parte de la misma.

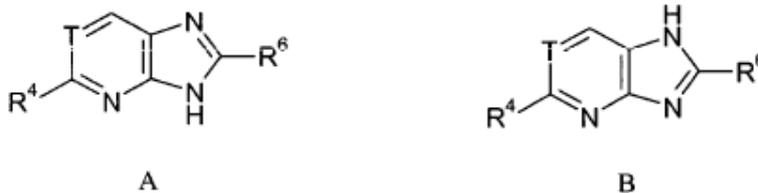
Los compuestos de fórmula (I) con una función amina también pueden formar N-óxidos. En este documento, las referencias a un compuesto de fórmula (I) que tiene una función amina también incluye el N-óxido.

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.

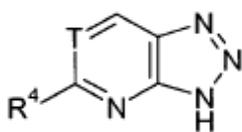
Los N-óxidos se pueden formar mediante el tratamiento de la amina correspondiente con un agente oxidante tal como peróxido de hidrógeno o un perácido (por ejemplo ácido peroxicarboxílico), véase por ejemplo *Advances Organic Chemistry*, de Jerry March, 4ª Edición, Wiley Interscience, páginas. Más particularmente, los N-óxidos se pueden preparar mediante el procedimiento de L. W. Deady (*Syn. Comm.* 1977, 7, 509-514), donde el compuesto amina se somete a reacción con ácido *m*-cloroperoxisbenzoico (MCPBA), por ejemplo, en un disolvente inerte tal como diclorometano.

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 todas estas formas. Para evitar dudas, cuando un compuesto pueda existir en una de varias formas geométricas isoméricas o tautoméricas, aunque sólo se describa o muestre una de ellas la fórmula (I) incluye no obstante todas las demás.

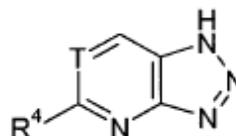
Por ejemplo, cuando $\text{J}^1\text{-J}^2$ es $\text{N}=\text{CR}^6$, el grupo bicíclico puede presentar las formas tautoméricas A y B.



Cuando $\text{J}^1\text{-J}^2$ es $\text{N}=\text{N}$, el grupo bicíclico puede presentar las formas tautoméricas C y D.

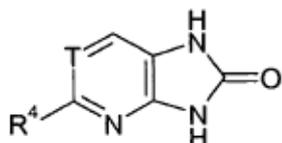


C

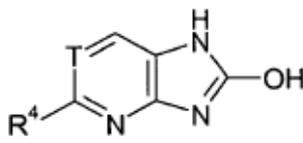


D

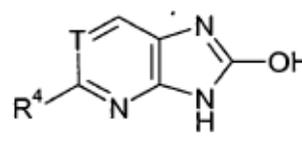
Cuando J¹-J² es HN-CO, el grupo bicíclico puede presentar las formas tautoméricas E, F y G.



E



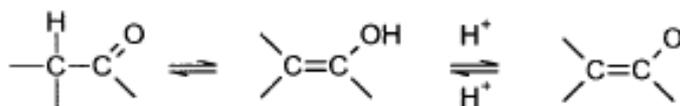
F



G

La fórmula (I) incluye todos estos tautómeros.

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



ceto enol enolato

- 10 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 éstos (por ejemplo, enantiómeros, epímeros y diastereoisómeros), bien como isómeros ópticos individuales, bien como mezclas (por ejemplo mezclas racémicas) de dos o más isómeros ópticos, a no ser que el contexto requiera algo diferente.

- 15 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 stereoquímica absoluta utilizando la nomenclatura "R y S" desarrollada por Cahn, Ingold y Prelog, véase *Advanced Organic Chemistry* de Jerry March, 4ª Edición, John Wiley & Sons, Nueva York, 1992, páginas 109-114, y véase también Cahn, Ingold&Prelog, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1966, 5, 385-415.

- 20 Los isómeros ópticos se pueden separar mediante diversas técnicas, incluyendo cromatografía quiral (cromatografía sobre un soporte quiral), bien conocidas por los especialistas.

- 25 Cuando los compuestos de fórmula (I) existen en dos o más formas isoméricas ópticas, un enantiómero de un par de enantiómeros puede presentar ventajas con respecto al otro enantiómero, por ejemplo en términos de actividad biológica. Por consiguiente, en determinadas circunstancias puede ser deseable utilizar como agente terapéutico sólo un par de enantiómeros o sólo uno de varios diastereoisómeros. En consecuencia, la invención proporciona composiciones que contienen un compuesto de fórmula (I) que tiene uno o más centros quirales, donde al menos un 55% (por ejemplo al menos un 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).

- 30 Los compuestos de la invención incluyen compuestos con una o más sustituciones isotópicas, y las referencias a un elemento particular incluyen dentro su alcance todos los isótopos del elemento. Por ejemplo, una referencia a hidrógeno incluye dentro de su alcance ¹H, ²H (D) y ³H (T). Similarmente, las referencias a carbono y oxígeno incluyen dentro de su alcance ¹²C, ¹³C y ¹⁴C, y ¹⁶O y ¹⁸O, respectivamente.

- 35 Los isótopos pueden ser radiactivos o no radiactivos. En una realización de la invención, los compuestos no contienen ningún isótopo radiactivo. Estos compuestos son preferentes para uso terapéutico. No obstante, en otra

realización, el compuesto puede contener uno o más isótopos radiactivos. Los compuestos que contienen estos isótopos radiactivos pueden resultar útiles en un contexto de diagnóstico.

La fórmula (I) también incluye ésteres tales como ésteres de ácido carboxílico y ésteres aciloxi de los compuestos de fórmula (I) que portan un grupo ácido carboxílico o hidroxilo. En una realización de la invención, la fórmula (I) incluye dentro de su alcance ésteres de los compuestos de fórmula (I) que portan un grupo ácido carboxílico y un grupo hidroxilo. En otra forma de realización, la fórmula (I) no incluye dentro de su alcance los ésteres de compuestos de fórmula (I) que portan un grupo ácido carboxílico o un grupo hidroxilo. Algunos ejemplos de ésteres son compuestos que contienen el grupo $-C(=O)OR$, donde R es un sustituyente del éster, por ejemplo un grupo alquilo(C₁₋₇), un grupo heterociclilo(C₃₋₂₀) o un grupo arilo(C₅₋₂₀), preferentemente un grupo alquilo(C₁₋₇). Ejemplos particulares de grupos de éster incluyen, de forma no limitativa, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)OCH_2CH_3$, $-C(=O)OC(CH_3)_3$ y $-C(=O)OPh$. Ejemplos de grupos aciloxi (éster inverso) están representados por $-OC(=O)R$, siendo R un sustituyente aciloxi, por ejemplo un grupo alquilo(C₁₋₇), un grupo heterociclilo(C₃₋₂₀) o un grupo arilo(C₅₋₂₀), preferentemente un grupo alquilo(C₁₋₇). Ejemplos particulares de grupos aciloxi incluyen, de forma no limitativa, $-OC(=O)CH_3$ (acetoxi), $-OC(=O)CH_2CH_3$, $-OC(=O)C(CH_3)_3$, $-OC(=O)Ph$ y $-OC(=O)CH_2Ph$.

La fórmula (I) también abarca formas polimórficas de los compuestos, solvatos (por ejemplo hidratos), complejos (por ejemplo complejos de inclusión o clatrados con compuestos tales como ciclodextrinas, o complejos con metales) de los compuestos, y profármacos de los compuestos. El término "profármacos" se refiere por ejemplo a cualquier compuesto que se convierte *in vivo* en un compuesto biológicamente activo de fórmula (I).

Por ejemplo, algunos profármacos son ésteres del compuesto activo (por ejemplo, un éster metabólicamente lábil y fisiológicamente aceptable). Durante el metabolismo, el grupo éster ($-C(=O)OR$) se rompe para obtener el fármaco activo. Estos ésteres se pueden formar por esterificación, por ejemplo, de cualquiera de los grupos ácido carboxílico ($-C(=O)OH$) del compuesto original, cuando sea apropiado con protección previa de cualquier otro grupo reactivo presente en el compuesto original, seguida de desprotección en caso necesario.

Ejemplos de estos ésteres metabólicamente lábiles incluyen aquellos de fórmula $-C(=O)OR$ donde R es 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 aciloxialquilo(C₁₋₇) (por ejemplo aciloximetilo, aciloxietilo, pivaloiloximetilo, acetoximetilo, 1-acetoxietilo, 1-(1-metoxi-1-metil)etil-carboniloxietilo, 1-(benzoi)etilo; isopropoxi-carboniloxi-metilo, 1-isopropoxi-carboniloxietilo; ciclohexil-carboniloximetilo, 1-ciclohexil-carboniloxietilo, ciclohexiloxi-carboniloximetilo, 1-ciclohexiloxi-carboniloxietilo, (4-tetrahidropiraniloxi)carboniloximetilo, 1-(4-tetrahidropiraniloxi)carboniloxietilo, (4-tetrahidropiranil)carboniloximetilo; y 1-(4-tetrahidropiranil)carboniloxietilo).

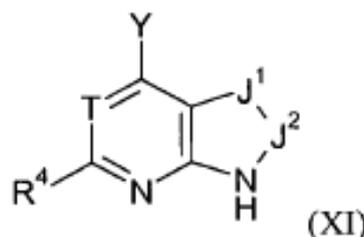
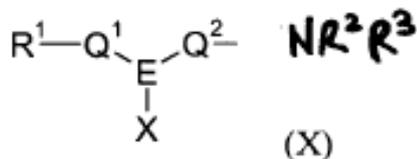
Además, algunos profármacos se activan enzimáticamente para obtener el compuesto activo o un compuesto que, mediante otra reacción química, proporciona el compuesto activo (por ejemplo como en la terapia con profármaco enzimático dirigido a anticuerpo (ADEPT), la terapia con profármaco enzimático dirigido a gen (GDEPT), la terapia con profármaco enzimático dirigido a polímero (PDEPT), la terapia con profármaco enzimático dirigido a ligando (LIDEPT), 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)

En esta sección, las referencias a los compuestos de fórmula (I) incluyen las fórmulas (Ic), (Id), (II), (III), (IV), (V), (VI) y cada uno de los subgrupos de las mismas tal como se definen aquí, a no ser que el contexto requiera algo diferente.

En otro aspecto, la invención proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) tal como se define aquí.

Los compuestos de fórmula (I) en los que E es un grupo arilo o heteroarilo se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de fórmula (X) con un compuesto de fórmula (XI), pudiendo (X) y (XI) estar adecuadamente protegidos, y donde T, J¹, J², Q¹, Q², G, E y R¹ a R⁵ tienen los significados arriba definidos, uno de los grupos X e Y es cloro, bromo o yodo o un grupo trifluorometanosulfonato (triflato), y el otro de los grupos X e Y es un residuo borato, por ejemplo un residuo éster borato o de ácido bórico.

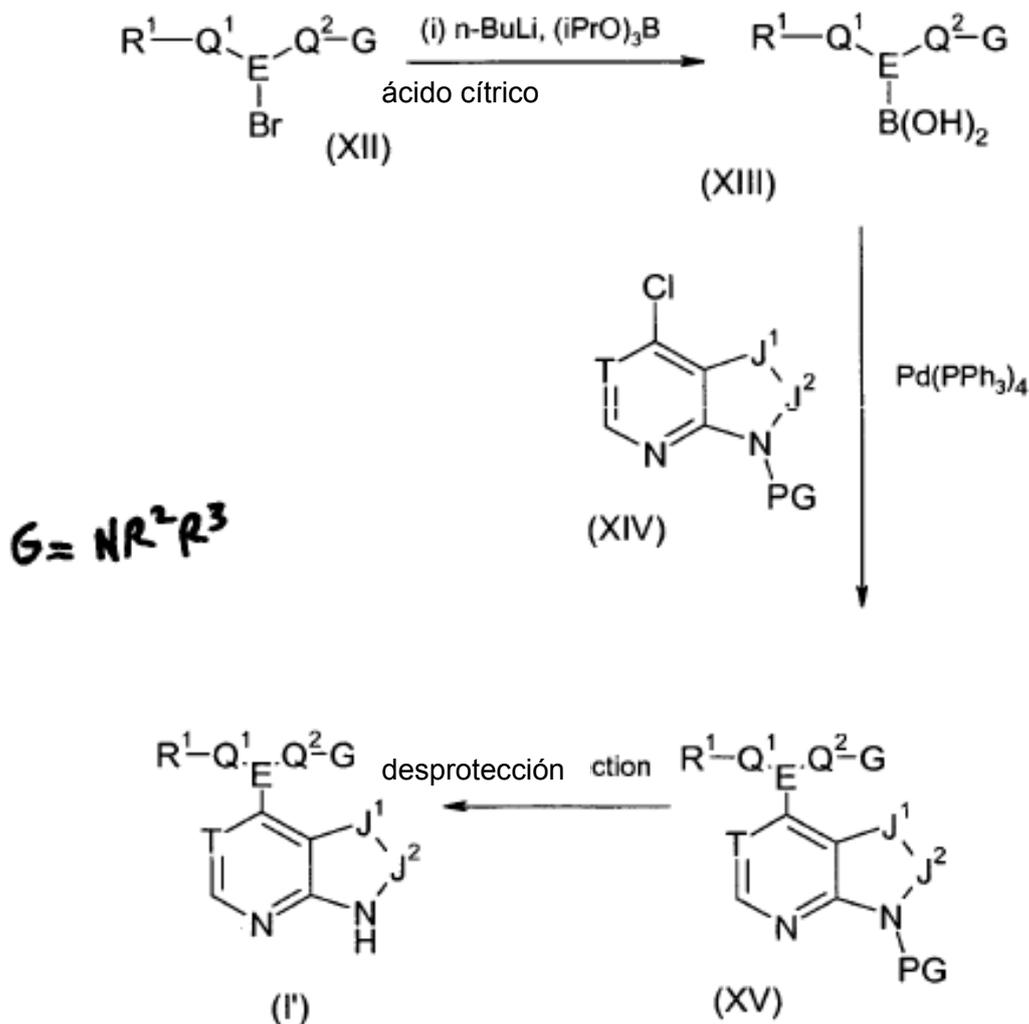


5 La reacción se puede llevar a cabo bajo condiciones de acoplamiento de Suzuki típicas en presencia de un catalizador de paladio, tal como tetraakis(trifenilfosfina)paladio, y una base (por ejemplo un carbonato tal como carbonato de potasio). La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente polar, por ejemplo un disolvente acuoso como etanol acuoso, o un éter tal como dimetoxietano, y la mezcla de reacción se somete típicamente a calentamiento, por ejemplo a una temperatura de 80°C o superior, por ejemplo a una temperatura superior a 100°C.

El Esquema 1 muestra una vía de síntesis ilustrativa que implica un paso de acoplamiento Suzuki. En el Esquema 1, el compuesto de bromo (XII) en el que E es un grupo arilo o heteroarilo se convierte en un ácido bórico (XIII) mediante la reacción con un alquil-litio, tal como butil-litio, y un éster borato (iPrO)₃B. La reacción se lleva a cabo típicamente en un disolvente polar seco, tal como tetrahidrofurano, a baja temperatura (por ejemplo -78°C).

10 El ácido bórico (XIII) resultante se somete después a reacción con un compuesto de cloro N-protegido (XIV) en presencia de bis(trifenilfosfina)paladio bajo las condiciones arriba descritas. Después, el grupo protector PG (que puede ser por ejemplo un grupo tetrahidropiraniolo (THP)) se elimina mediante tratamiento con un ácido, como ácido clorhídrico, para obtener el compuesto de fórmula (I').

15 En el Esquema 1, donde G no es hidrógeno, éste está típicamente protegido con un grupo protector adecuado, del que se enumeran algunos ejemplos más abajo. Un grupo protector particular que se puede utilizar en el contexto de un acoplamiento Suzuki para proteger un grupo amino es el grupo *tert*-butoxicarbonilo, que se puede introducir sometiendo a reacción el grupo amino con carbonato de di-*tert*-butileno en presencia de una base, tal como trietilamina. La eliminación del grupo protector se lleva a cabo típicamente al mismo tiempo que la eliminación del grupo protector PG del grupo bicíclico.



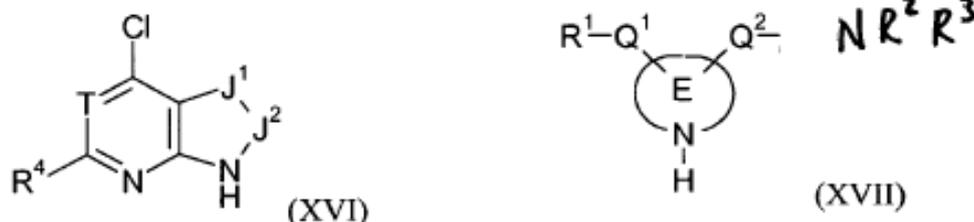
20

Esquema 1

En el procedimiento de preparación arriba resumido, el acoplamiento del grupo arilo o heteroarilo E con el grupo bicíclico se lleva a cabo sometiendo a reacción un compuesto halopurina (o un análogo deaza de la misma) o

haloarilo o heteroarilo con un éster borato o con ácido bórico en presencia de un catalizador de paladio y una base. Muchos boratos adecuados para utilizarlos en la preparación de los compuestos de la invención son comerciales, por ejemplo de Boron Molecular Limited, de Noble Park, Australia, o de Combi-Blocks Inc, de San Diego, EEUU. Si los boratos no son comerciales, se pueden preparar mediante procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo tal como se describe en el artículo de la revista de N. Miyaura y A. Suzuki, Chem. Rev. 1995, 95, 2457. Así, los boratos se pueden preparar sometiendo a reacción el compuesto bromo correspondiente con un alquil-litio, tal como butil-litio, y mediante una reacción posterior con un éster borato. Si así se desea, el derivado éster borato resultante se puede hidrolizar para obtener el ácido bórico correspondiente.

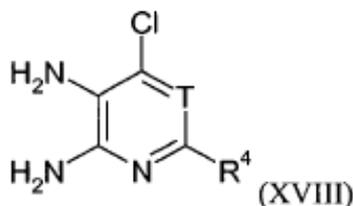
Los compuestos de fórmula (I) en los que E es un grupo cíclico no aromático y está unido al grupo bicíclico mediante un átomo de nitrógeno se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (XVI), donde T es N, con un compuesto de fórmula (XVII) o con un derivado protegido de éste, donde R¹, Q¹, Q² y G tienen los significados aquí definidos y el anillo E representa un grupo cíclico E que contiene un grupo NH nucleófilo como miembro del anillo.



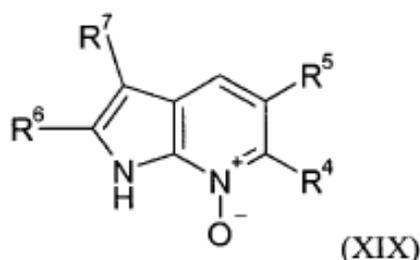
La reacción se lleva a cabo típicamente en un disolvente polar tal como un alcohol (por ejemplo etanol, propanol o n-butanol) a alta temperatura, por ejemplo a una temperatura entre 90°C y 160°C, opcionalmente en presencia de una amina no interferente, tal como trietilamina. La reacción se puede llevar a cabo en un tubo sellado, en particular cuando la temperatura de reacción deseada es mayor que el punto de ebullición del disolvente. Cuando T es N, la reacción se lleva a cabo típicamente a una temperatura entre aproximadamente 100°C y 130°C, pero cuando T es CH pueden ser necesarias temperaturas más altas, por ejemplo de hasta aproximadamente 160°C y, por consiguiente, se pueden utilizar disolventes de mayor punto de ebullición, tal como dimetilformamida. En general se utilizará 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 llevar a cabo por los medios habituales o mediante el uso de un calentador por microondas.

Para preparar los compuestos de fórmula (I) donde T es CH, el átomo de hidrógeno del grupo CH se puede sustituir por un grupo activador con el fin de facilitar el desplazamiento nucleófilo del átomo de cloro por la amina (XVII). El grupo activador es típicamente un grupo que puede eliminarse después de la reacción de desplazamiento nucleófilo. Un grupo activador de este tipo es un grupo éster tal como etoxicarbonilo o metoxicarbonilo, que puede ser eliminado por hidrólisis y descarboxilación. La hidrólisis del grupo etoxicarbonilo o metoxicarbonilo en el ácido carboxílico se lleva a cabo típicamente utilizando una base acuosa, tal como hidróxido de sodio, y el paso de descarboxilación se realiza típicamente mediante calentamiento a alta temperatura (por ejemplo 150°C a 190°C).

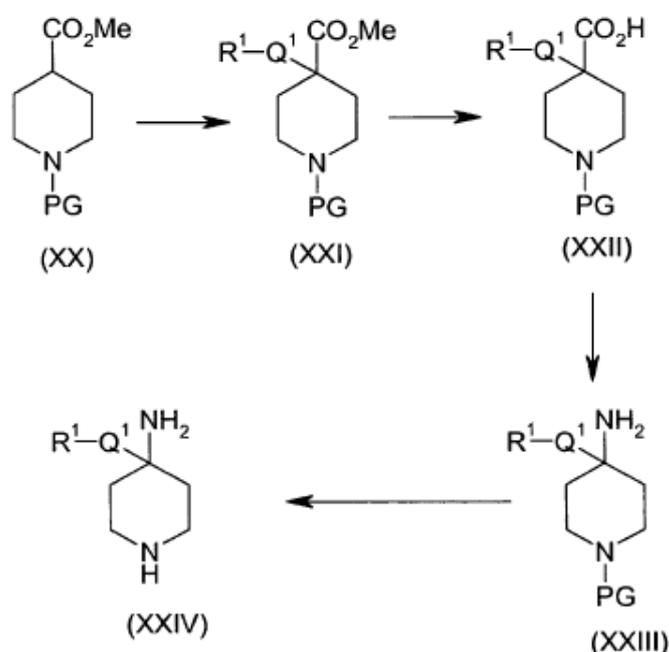
Los compuestos de fórmula (XVI) son comerciales o se pueden preparar de acuerdo con métodos bien conocidos por los especialistas. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (XVI) donde T es N y J¹-J² es CH=N se pueden preparar a partir del compuesto hidroxí correspondiente mediante reacción con un agente de cloración tal como POCl₃. Los compuestos de fórmula (XVI) donde J¹-J² es HN-C(O) se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto *orto*-diamino de fórmula (XVIII) con carbonildiimidazol en presencia de una base no interferente, tal como trietilamina.



Los compuestos de fórmula (XVI) donde T es CR⁵ y J¹-J² es (R⁷)H=CH(R⁶) se pueden preparar a partir del N-óxido correspondiente de fórmula (XIX) mediante reacción con oxiclورو de fósforo a temperatura elevada, por ejemplo a la temperatura de reflujo del POCl₃.



Los compuestos intermedios de fórmula (XVII) en los que E es un grupo piperidina, Q¹ es un grupo de enlace 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 2.



5

Esquema 2

En el Esquema 2, en primer lugar una 2,4-metoxicarbonilpiperidina se protege de forma usual, por ejemplo con un grupo *t*-butiloxicarbonilo (boc), mediante reacción con carbonato de di-*tert*-butilo en presencia de una base no interferente para obtener el compuesto protegido (XX). El éster de piperidina carboximetilo protegido (XX) se alquila después en posición α en relación con el grupo carbonilo del éster mediante reacción con una base fuerte, tal como litio-diisopropilamida (LDA), y un compuesto de fórmula R¹Q¹-Hal, donde Hal es un halógeno, preferentemente bromo, y Q¹ es un grupo hidrocarburo saturado. El éster (XXI) se hidroliza a continuación para obtener el ácido carboxílico (XXII) correspondiente utilizando un hidróxido de metal alcalino, tal como hidróxido de sodio. El ácido carboxílico (XXII) se puede utilizar para preparar una gama de diferentes productos intermedios de amina, que se pueden convertir a su vez en los compuestos de fórmula (II). Por ejemplo, tal como muestra el Esquema 2, el ácido carboxílico se puede convertir en el cloruro de ácido (por ejemplo mediante tratamiento con cloruro de oxalilo y opcionalmente una cantidad catalítica de DMF, o mediante tratamiento de una sal del ácido con cloruro de oxalilo) y después someter a reacción con azida de sodio para formar la azida ácida (no mostrada). La azida ácida se puede calentar después para provocar una reorganización en una reacción de Curtius (véase *Advanced Organic Chemistry*, 4^a Edición, de Jerry March, John Wiley & Sons, 1992, páginas 1091-1092) con el fin de obtener el compuesto (XXIII) en el que el grupo amino está unido directamente en el anillo piperidina. Después se desprotege la amina (XXIII) por los métodos usuales (por ejemplo utilizando ácido clorhídrico en caso de un grupo protector Boc) y se somete a reacción con un compuesto de fórmula (XIV) para obtener un compuesto de fórmula (I).

En una secuencia de reacciones alternativa, el éster (XXI) se puede reducir para obtener el alcohol correspondiente que, después de desproteger el átomo de nitrógeno del anillo piperidina, se puede someter a reacción con un compuesto de fórmula (XXI) para obtener un compuesto de fórmula (I) en el que Q² es CH₂ y G es OH. Alternativamente, el alcohol se puede oxidar para obtener el aldehído utilizando peryodinano Dess-Martin (véase Dess, D.B.; Martin, J.C. *J. Org. Soc.*, 1983, 48, 4155 y *Organic Syntheses*, Vol. 77, 141) o per-rutenato de tetrapropilamonio (TPAP). El aldehído resultante se puede utilizar para diversas interconversiones de síntesis tales como aminación

reductora utilizando cianoborohidruro de sodio y una amina HNR^2R^3 , para obtener un compuesto de fórmula (XVII) en la que Q^2 es CH_2 y G es HNR^2R^3 .

El ácido carboxílico (XXII) también se puede convertir en una amida mediante reacción con una amina HNR^2R^3 bajo condiciones adecuadas para formar un enlace 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 utilizado en la formación de enlaces peptídicos. Ejemplos de estos reactivos incluyen 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC) (Sheehan y col., J. Amer. Chem. Soc. 1955, 77, 1067), 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida (denominada aquí EDC o EDAC) (Sheehan y col., J. Org. Chem., 1961, 26, 2525), agentes de acoplamiento basados en uronio tales como hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) y agentes de acoplamiento basados en fosfonio tales como hexafluorofosfato de 1-benzo-triazoliloxi-tris(pirrolidin)fosfonio (PyBOP) (Castro y col., Tetrahedron Letters, 1990, 31, 205). Los agentes de acoplamiento basados en carbodiimida se utilizan ventajosamente en combinación con 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt) (L.A. Carpino, J. Amer. Chem. Soc., 1993, 115, 4397) o 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) (Konig y col., Chem. Ber., 103, 708, 2024-2034). Los agentes de acoplamiento incluyen EDC (EDAC) y DCC en combinación con HOAt o HOBT.

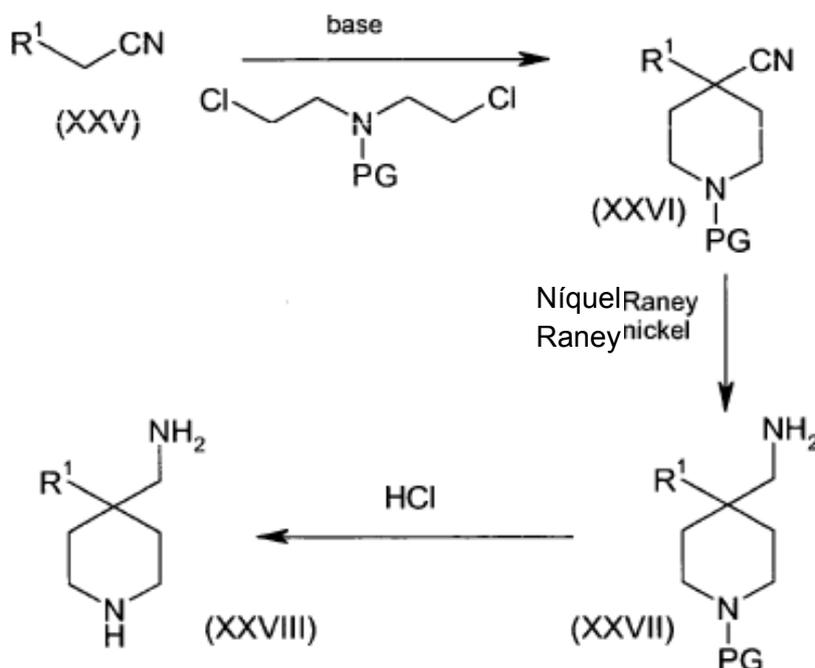
La reacción de acoplamiento se lleva a cabo típicamente en un disolvente no acuoso, no prótico, tal como acetonitrilo, dioxano, sulfóxido de dimetilo, diclorometano, dimetilformamida o N-metilpirrolidina, o en un disolvente acuoso, opcionalmente junto con uno o más codisolventes miscibles. La reacción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

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

Alternativamente, se puede utilizar un derivado reactivo de ácido carboxílico, por ejemplo un cloruro de ácido o anhídrido. La reacción con un derivado reactivo tal como un anhídrido se lleva a cabo típicamente agitando la amina y el anhídrido a temperatura ambiente en presencia de una base tal como piridina.

La amida resultante (no mostrada) se puede reducir utilizando un agente reductor de hidruro tal como hidruro de litio-aluminio en presencia de cloruro de aluminio para obtener la amina correspondiente.

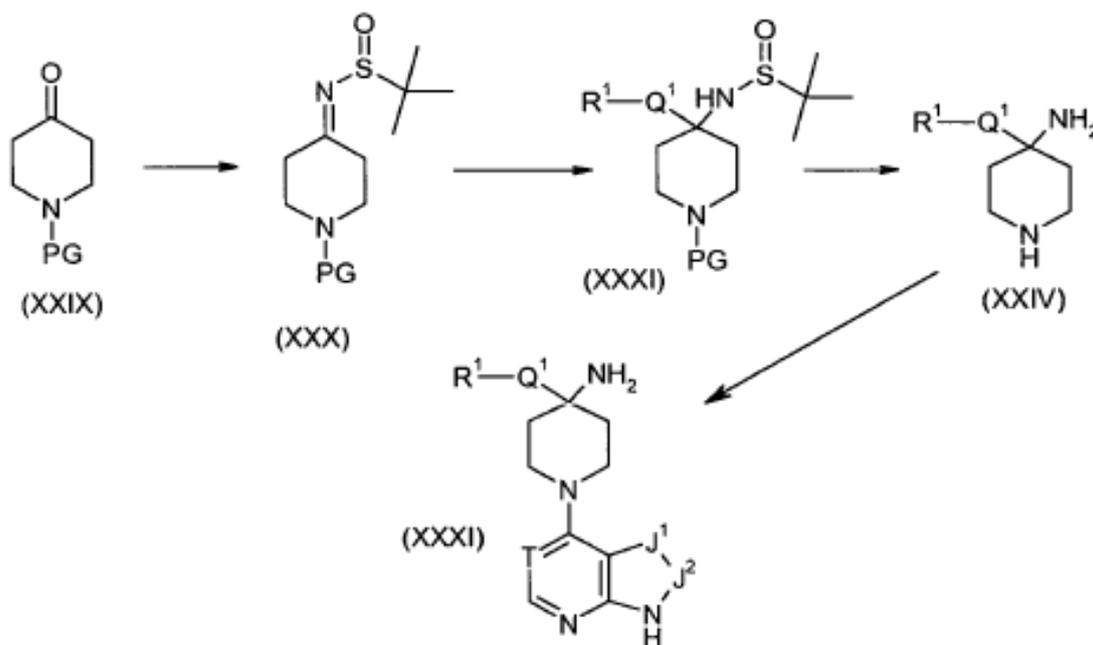
Los compuestos de fórmula ((XVII) en los que E es un grupo piperidina, Q^1 es un enlace y R^1 es un grupo arilo o heteroarilo se pueden preparar utilizando la secuencia de pasos mostrada en el Esquema 3.



Esquema 3

Tal como se muestra en el Esquema 3, el nitrilo (XXV) donde R^1 es un grupo arilo o heteroarilo se somete a reacción con una base y bis(2-cloroetil)amina N-protegida (PG = grupo protector) para obtener el piperidino-nitrilo (XXVI),

- 5 que se puede reducir después para obtener la amina (XXVII) utilizando níquel de Raney y a continuación desproteger (por ejemplo utilizando HCl cuando el grupo protector es un ácido lábil) para obtener la amina (XXVIII). Alternativamente, el nitrilo (XXVI) se puede someter a reacción con el compuesto de fórmula (XVI) para dar un compuesto de fórmula (I) donde Q² y G forman juntos un grupo nitrilo. Los compuestos de fórmula (I) en los que E es un anillo piperidina, Q² es un enlace y G es un grupo amino también se pueden preparar mediante la secuencia de reacción mostrada en el Esquema 4.

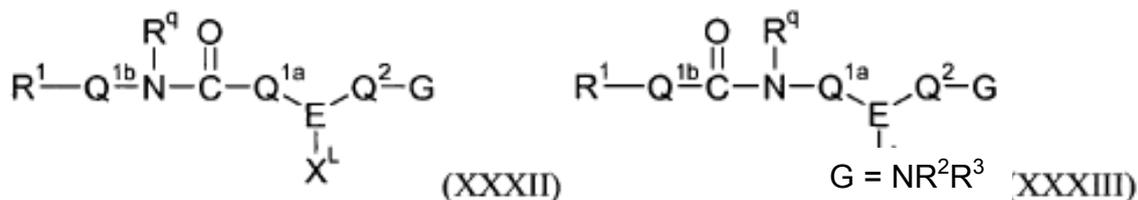


Esquema 4

- 10 Tal como se muestra en el Esquema 4, una 4-piperidona protegida (XXIX) en la que PG es un grupo protector, tal como Boc, se somete a reacción con *tert*-butilsulfinilo en presencia de tetraóxido de titanio, en un disolvente polar seco tal como THF, para obtener la sulfinimina (XXX). La reacción se lleva a cabo típicamente bajo calentamiento, por ejemplo a la temperatura de reflujo del disolvente. La sulfinimina (XXX) se somete después a reacción con un reactivo organometálico, por ejemplo un reactivo de Grignard tal como un bromuro de arilmagnesio o de aralkilo, adecuado para introducir la fracción R¹-Q¹, obteniéndose la sulfinamida (XXXI). El grupo *tert*-butilsulfinilo se puede eliminar después mediante hidrólisis en una mezcla de ácido clorhídrico/ dioxano/metanol para obtener la amina (XXIV). La amina (XXIV) se puede someter después a reacción con un cloro-heterociclo (XVI) bajo las condiciones descritas más arriba para obtener el producto (XXXI), es decir, un compuesto de fórmula (I) donde E es piperidina, Q² es un enlace y G es un grupo amino.

- 20 El compuesto correspondiente en el que 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 alcalino tal como yoduro de metilo. La reacción se lleva a cabo típicamente en un disolvente aprótico polar tal como dimetilformamida a baja temperatura, por ejemplo 0-5°C.

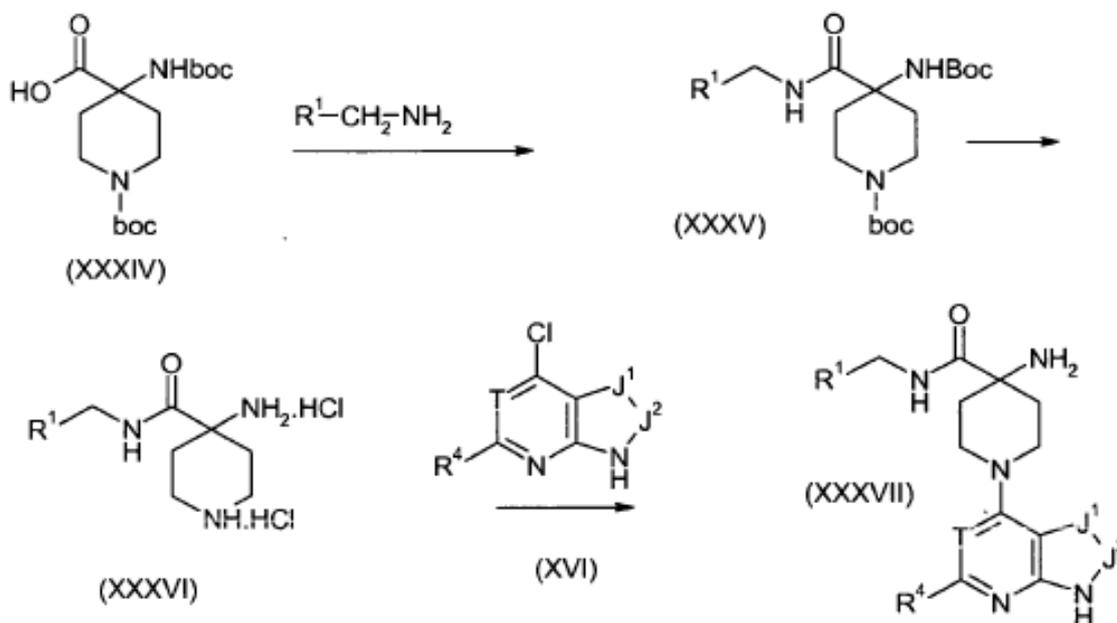
- 25 Los compuestos de fórmula (I) en los que Q¹ contiene un enlace amida se pueden preparar a partir de los productos intermedios de las fórmulas (XXXII) y (XXXIII) mediante reacción con el producto intermedio (XI) arriba indicado utilizando un procedimiento de acoplamiento Suzuki (cuando X^L es bromo), o mediante reacción con el producto intermedio (XVI) (cuando X^L es hidrógeno y el grupo E contiene un átomo de nitrógeno nucleófilo) utilizando los métodos y condiciones arriba descritos.



En las fórmulas (XXXII) y (XXXIII), Q^{1a} y Q^{1b} son en cada caso un enlace o un residuo del grupo Q^1 , y X^1 es hidrógeno o un halógeno tal como bromo. Por ejemplo, Q^{1a} puede ser un enlace y Q^{1b} puede ser un grupo CH_2 , y viceversa.

5 Los compuestos de fórmulas (XXXII) y (XXXIII) se pueden preparar sometiendo a reacción juntos el ácido carboxílico apropiado, o un derivado activado de éste (por ejemplo un cloruro de ácido), y la amina apropiada utilizando las condiciones de formación de amida arriba descritas.

La formación de los compuestos de fórmula (I) en los que la fracción Q^1 contiene un grupo amida se ilustra en la secuencia de reacciones mostrada en el Esquema 5.

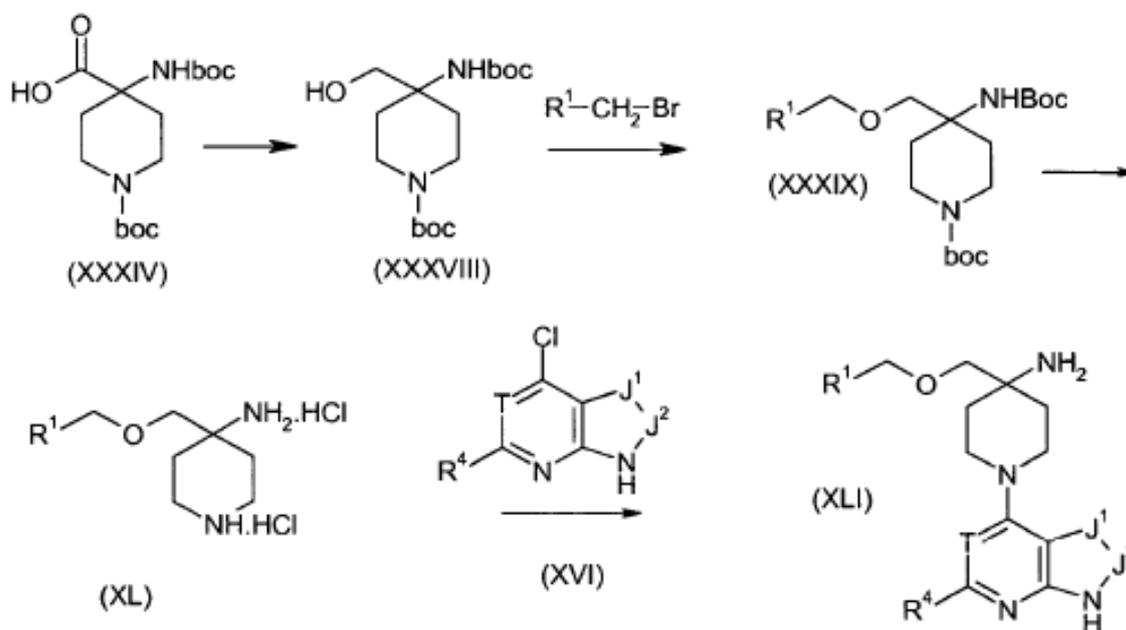


10

Esquema 5

En el Esquema 5, el aminoácido de piperidina boc-prottegido (XXXIV) se somete a reacción con la arilamina o heteroarilamina R^1-NH_2 utilizando las condiciones de formación de amida arriba indicadas. Por ejemplo, la reacción de formación de amida se puede llevar a cabo utilizando HATU (véase más arriba) en presencia de una base tal como N-etildiisopropilamina en un disolvente polar como DMF. Después, la amida (XXXV) se desprotege, en este caso mediante tratamiento con ácido para eliminar el grupo boc; y después se somete a reacción con el compuesto de cloro bicclico (XVI) a temperatura elevada (por ejemplo aproximadamente $100^\circ C$) para obtener el producto (XXXVII). La reacción con el compuesto de cloro se lleva a cabo típicamente en un disolvente polar tal como un alcohol de alto punto de ebullición (por ejemplo *n*-butanol) en presencia de una base no interferente, por ejemplo trietilamina.

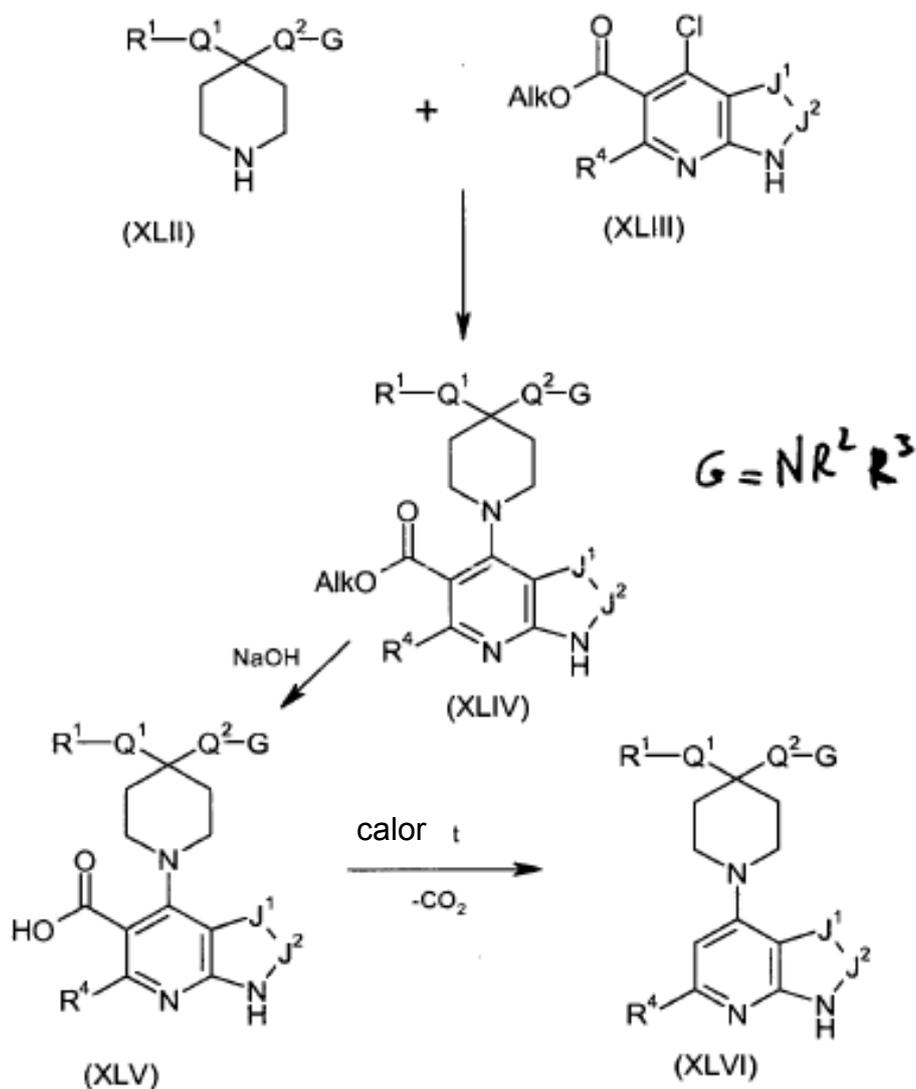
20 Los compuestos de fórmula (I) en los que Q^1 contiene un enlace éter se pueden preparar de forma análoga a los métodos arriba descritos en relación con los compuestos en los que Q^1 contiene un enlace amida. La preparación de los compuestos que contienen un enlace éter se ilustra en la secuencia de reacciones mostrada en el Esquema 6.



Esquema 6

En el Esquema 6, el aminoácido de piperidina N-protegido (XXXIV) se reduce al alcohol correspondiente (XXXVIII) utilizando un agente reductor tal como hidruro de litio-aluminio en un disolvente aprótico polar como tetrahidrofurano, normalmente a aproximadamente temperatura ambiente. El alcohol (XXXVIII) se trata después con una base fuerte, por ejemplo un hidruro metálico tal como hidruro de sodio, para formar el alcoholato, que después se somete a reacción con el bromuro de arilmetilo o de heteroarilmetilo R¹-CH₂Br para formar el éter (XXXIX). La reacción de formación de éter se lleva a cabo típicamente a baj temperatura (por ejemplo aproximadamente a 0°C) utilizando un disolvente aprótico polar tal como DMF. Después se desprotege el éter mediante métodos usuales y el éter desprotegido (XL) se somete a reacción con el compuesto de cloro (XVI) bajo las condiciones arriba descritas para obtener el producto (XLI).

Los compuestos de fórmula (I) donde T es CH, E es un grupo piperidina y J¹-J² es CH=N o CH=CH se puede preparar de acuerdo con el procedimiento ilustrado en el Esquema 7.



Esquema 7

5 En la secuencia de reacciones mostrada en el Esquema 7, el material de partida es el compuesto carboxi éster clorado (XLIII), en general se puede preparar mediante métodos análogos a los descritos en J. Heterocycl. Chem. 1972, 235 y Bioorg. Med. Chem. Lett. 2003, 2405, seguidos de eliminación de todo grupo protector no deseado en caso necesario. En la fórmula (XLIII), AlkO es un grupo alcoxi, por ejemplo un grupo alcoxi(C₁₋₃) tal como metoxi o etoxi (en particular etoxi).

10 El compuesto piperidina sustituido (XLII), adecuadamente protegido en caso necesario, se somete a reacción con el compuesto carboxi éster clorado (XLIII) para obtener un producto éster intermedio de fórmula (XLIV). La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente polar tal como un alcohol de alto punto de ebullición (por ejemplo *n*-butanol) en presencia de una base no interferente tal como trietilamina, a temperatura elevada (por ejemplo de 90°C a 130°C; más típicamente de 100°C a 120°C). El calentamiento se puede realizar mediante un calentador por microondas.

15 El grupo carboxi éster del compuesto carboxi éster clorado (XLIII) funciona como un grupo activador que hace que el átomo de cloro sea más susceptible al desplazamiento nucleófilo. Una vez que se ha producido la reacción de desplazamiento nucleófilo, el grupo carboxi éster ha cumplido su objetivo y puede ser eliminado. Por consiguiente se lleva a cabo una hidrólisis del producto éster intermedio (XLIV) para obtener el ácido carboxílico (XLV) utilizando un hidróxido de metal alcalino acuoso, tal como hidróxido de potasio o hidróxido de sodio, con calentamiento en caso necesario. Después se descarboxila el ácido carboxílico (XLV) para obtener el producto (XLVI) mediante calentamiento a temperatura elevada superior a 100°C, por ejemplo una temperatura entre aproximadamente 120°C y 20 aproximadamente 180°C.

Una vez formados, muchos de los compuestos de fórmula (I) se pueden convertir en otros compuestos de fórmula (I) empleando interconversiones usuales de grupos funcionales.

Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I) o las formas protegidas de éstos en los que J^1 - J^2 es CH=N se pueden convertir en el compuesto correspondiente en el que J^1 - J^2 es N-C(CO) mediante bromación en el átomo de carbono en J^1 - J^2 con un agente de bromación tal como N-bromosuccinimida (NBS) seguida de hidrólisis con un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico.

Otros ejemplos de interconversiones incluyen la reducción de compuestos de fórmula (I) en los que NR^2R^3 forma parte de un grupo nitrilo para obtener la amina correspondiente. Los compuestos en los que NR^2R^3 es un grupo NH_2 se pueden convertir en la alquilamina correspondiente mediante alquilación reductora o mediante formación del derivado N-Boc y reacción con un agente de alquilación, tal como yoduro de metilo, en presencia de una base. Alternativamente, la amina se puede convertir en un grupo cíclico mediante métodos bien conocidos por los especialistas.

Por ejemplo, en *Advanced Organic Chemistry*, de Jerry March, 4ª edición, 119, Wiley Interscience, Nueva York, *Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, Tomos 1-17, John Wiley, editado por Mary Fieser (ISBN: 0-471-58283-2), y *Organic Syntheses*, Tomos 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 la realización de dichas conversiones.

Grupos protectores

En muchas de las reacciones arriba descritas, puede ser necesario proteger uno o más grupos para evitar que la reacción se produzca en un lugar no deseado de la molécula. En *Protective Groups in Organic Synthesis* (T. Green y P. Wuts; 3ª edición; John Wiley and Sons, 1999) se pueden encontrar ejemplos de grupos protectores y de métodos para proteger y desproteger grupos funcionales.

Un grupo hidroxilo se puede proteger, por ejemplo, como un éter (-OR) o un éster (-OC(=O)R), por ejemplo: un butil éter, un bencil éter, un benzhidril éter (difeníl metil éter) o un tritil éter (trifenilmetil), un trimetilsilil éter o un t-butil dimetilsilil éter; o un acetil éster (-OC(=O)CH₃, -OAc). Un grupo aldehído o cetona se puede proteger, por ejemplo, como un acetal (R-CH(OR)₂) o un cetal (R₂C(OR)₂), respectivamente, convirtiendo el grupo carbonilo (>C=O) en un diéter (>C(OR)₂), por ejemplo mediante reacción con un alcohol primario. El grupo aldehído o cetona se regenera fácilmente por hidrólisis utilizando 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: una metilamida (-NHCO-CH₃); una benciloxiamida (-NHCO-OCH₂C₆H₅, -NH-Cbz); como una t-butoxiamida (-NHCO-OC(CH₃)₃, -NH-Boc); una 2-bifenil-2-propoxiamida (-NHCO-OC(CH₃)₂C₆H₄C₆H₅, -NH-Bpoc), como una 9-fluorenilmetoxiamida (-NH-Fmoc), como una 6-nitroveratriloxiamida (-NH-Nvoc), como una 2-trimetilsililetiloxiamida (-NH-Teoc), como una 2,2,2-tricloroetiloxiamida (-NH-Troc), como una aliloxiamida (-NH-Alloc), o como una 2-(fenilsulfonil)etiloxiamida (-NH-Psec). Otros grupos protectores para aminas, tales como aminas cíclicas y grupos N-H heterocíclicos, incluyen grupos toluensulfonilo (tosilo) y metanosulfonilo (mesilo) y grupos bencilo tales como un grupo *para*-metoxibencilo (PMB). Un grupo ácido carboxílico se puede proteger como un éster, como por ejemplo: un alquil(C₁₋₇) éster (por ejemplo un éster metílico; un éster t-butílico); un hanoalquil(C₁₋₇) éster (por ejemplo, un trihaloalquil(C₁₋₇) éster); un tri-alquil(C₁₋₇)sililalquil(C₁₋₇) éster; o un aril(C₅₋₂₀)alquil(C₁₋₇) éster (por ejemplo un éster bencilico; un éster nitrobenzilico); o como una amida, por ejemplo como una metilamida. Un grupo tiol se puede proteger, por ejemplo, como un tioéter (-SR), por ejemplo: un tioéter bencilico; un éter acetamidometílico (-S-CH₂NHC(=O)CH₃).

Aislamiento y purificación de los compuestos de la invención

Los compuestos de la invención se pueden aislar y purificar de acuerdo con técnicas usuales bien conocidas por los especialistas. Una técnica particularmente útil para purificar los compuestos es la cromatografía preparativa líquida, utilizando espectrometría de masas para detectar los compuestos purificados que salen de la columna de cromatografía.

La LC-MS es un método usual y eficaz para la purificación de pequeñas moléculas orgánicas tales como los compuestos aquí descritos. Los métodos de cromatografía líquida (LC) y la espectrometría de masas (MS) se pueden variar para lograr una mejor separación de los materiales crudos 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 diversos métodos para optimizar los procedimientos LC-MS preparativos y utilizar después éstos para purificar compuestos. Estos 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.

Productos químicos intermedios

Muchos de los productos químicos intermedios arriba descritos son nuevos *per se* y estos productos intermedios nuevos se describen más abajo.

5 Ejemplos de estos productos intermedios incluyen, de forma no limitativa, formas protegidas de los compuestos de fórmula (I) y sus subgrupos, tales como formas protegidas de los compuestos de fórmulas (I'), (XXXI), (XXXVII), (XLI) y (XLVI), y también los compuestos de fórmulas (XLIV) y (XLV).

Ejemplos particulares de compuestos de fórmula (XLIV) y formas protegidas de los mismos incluyen:

4-[4-(4-clorofenil)-4-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-ilmetil)piperidin-1-il]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-carboxilato de etilo;

4-[4-amino-4-(4-clorobencil)piperidin-1-il]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de etilo; y

10 4-[4-amino-4-(4-terc-butilbencil)piperidin-1-il]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de etilo.

Ejemplos particulares de compuestos de fórmula (XLV) y formas protegidas de los mismos incluyen:

ácido 4-[4-(4-clorofenil)-4-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-ilmetil)piperidin-1-il]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-carboxílico;

ácido 4-[4-amino-4-(4-clorobencil)piperidin-1-il]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico; y

15 ácido 4-[4-amino-4-(4-terc-butilbencil)piperidin-1-il]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico.

Formulaciones farmacéuticas

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

25 Por consiguiente, la presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas, tal como se definen más arriba, y métodos para preparar una composición farmacéutica que consisten en mezclar al menos un compuesto activo tal como se define más arriba con uno o más vehículos, excipientes, tampones, adyuvantes, estabilizadores u otros materiales, tal como se describe en este documento.

30 El concepto "farmacéuticamente aceptable" tal como se utiliza aquí se refiere a compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, dentro del alcance de un criterio médico bien fundado, son adecuados para ser utilizados en contacto con los tejidos de un sujeto (por ejemplo humano) sin una toxicidad, irritación o respuesta alérgica excesiva u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable. Cada vehículo, excipiente, etc. ha de ser además "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación.

Por consiguiente, en otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula (I) y sus subgrupos tal como se definen aquí en forma de composiciones farmacéuticas.

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

40 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración vía parenteral incluyen soluciones acuosas y no acuosas estériles para inyección que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostatos y solutos para que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor previsto; y suspensiones acuosas y no acuosas estériles que pueden incluir agentes de suspensión y espesantes. Las formulaciones se pueden presentar en envases monodosis o multidosis, por ejemplo ampollas y viales sellados, y se pueden almacenar en un estado liofilizado que únicamente requiere la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyección, inmediatamente antes de su uso.

45 Se pueden preparar soluciones y suspensiones magistrales para inyección a partir de polvos estériles, gránulos y pastillas.

En una realización preferente de la invención, la composición farmacéutica se presenta en una forma adecuada para la administración vía intravenosa (i.v.), por ejemplo por inyección o infusión.

En otra realización preferente, la composición farmacéutica se presenta en una forma adecuada para la administración vía subcutánea (s.c.).

5 Las formas de dosificación farmacéutica adecuadas para la administración oral incluyen tabletas, cápsulas, comprimidos ovalados, píldoras, pastillas, jarabes, soluciones, polvos, gránulos, elixires y suspensiones, pastillas sublinguales, obleas o parches y parches bucales.

10 Las composiciones farmacéuticas que contienen los 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.

15 Por consiguiente, las composiciones en comprimidos pueden contener una dosis unitaria de compuesto activo junto con un diluyente o vehículo inerte tal como azúcar o alcohol de azúcar, por ejemplo lactosa, sacarosa, sorbitol o manitol; y/o un diluyente no derivado de azúcar tal como carbonato de sodio, fosfato de calcio, carbonato de calcio, o una celulosa o un derivado de ésta tal como metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, y almidones tal como almidón de maíz. Las pastillas también pueden contener ingredientes usuales, como agentes aglutinantes y granuladores tal 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. Estos excipientes son bien conocidos y no es necesario describirlos aquí detalladamente.

20 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 de ésta sintéticos o vegetales.

25 Las formas de dosificación sólidas (por ejemplo comprimidos, cápsulas, etc.) pueden estar revestidas o no revestidas, pero típicamente tienen un revestimiento, por ejemplo un revestimiento de película protectora (por ejemplo una cera o barniz) o un revestimiento de control de liberación. El revestimiento (por ejemplo un polímero de tipo Eudragit™) se puede diseñar para liberar el componente activo en un lugar deseado dentro del tracto gastrointestinal. Por ejemplo, se puede elegir un revestimiento que se degrade bajo determinadas condiciones de pH dentro del tracto gastrointestinal, liberando así el compuesto selectivamente en el estómago o en el íleon o el duodeno.

30 En lugar de un revestimiento o además de éste, el fármaco se puede presentar en una matriz sólida que incluye un agente de control de liberación, por ejemplo un agente retardante de la liberación que puede ser adaptado para liberar selectivamente el compuesto bajo condiciones de la acidez o alcalinidad variable en el tracto gastrointestinal. Alternativamente, el material de matriz o el revestimiento retardante de liberación puede consistir en 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 otra alternativa, el compuesto activo se puede formular en un sistema de suministro que prevé 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 especialistas.

35 Las composiciones para uso tópico incluyen pomadas, cremas, pulverizaciones, parches, geles, gotas líquidas e insertos (por ejemplo insertos intraoculares). Estas composiciones se pueden formular de acuerdo con métodos conocidos.

Las composiciones para la administración parenteral se presentan típicamente en forma de soluciones o suspensiones finas acuosas u oleaginosas estériles, o se pueden suministrar en forma de un polvo estéril finamente dividido para producir un preparado magistral con agua estéril para inyección.

45 Ejemplos de formulaciones para administración rectal o intravaginal incluyen supositorios y supositorios vaginales, formados por ejemplo a partir de un material moldeable o ceroso conformado que contiene el compuesto activo.

50 Las composiciones para la administración por inhalación pueden consistir en composiciones en polvo inhalables o aerosoles líquidos o en polvo, y se pueden administrar de forma usual empleando dispositivos inhaladores de polvo o dispositivos dispensadores de aerosol. Estos dispositivos son bien conocidos. Para la administración por inhalación, las formulaciones en polvo comprenden típicamente el compuesto activo junto con un diluyente en polvo sólido inerte, tal como lactosa.

Los compuestos de la invención se presentarán generalmente en forma de dosis unitarias y, como tales, contendrán típicamente una cantidad suficiente de compuesto para proporcionar el nivel deseado de actividad biológica.

Por ejemplo, una formulación prevista para administración oral puede contener entre 0,1 miligramos y 2 gramos de ingrediente activo, normalmente entre 10 miligramos y 1 gramo, por ejemplo de 50 miligramos a 500 miligramos.

El compuesto activo será administrado a un paciente que lo necesite (por ejemplo un paciente humano o animal) en una cantidad suficiente para lograr el efecto terapéutico deseado.

5 Actividad inhibidora de la proteína-quinasa

La actividad de los compuestos de la invención como inhibidores de la proteína-quinasa A y la proteína-quinasa B se puede medir utilizando los ensayos descritos más abajo en los ejemplos y el nivel de actividad mostrado por un compuesto dado se puede definir en términos del valor IC_{50} . Algunos compuestos preferentes de la presente invención son compuestos que tienen un valor IC_{50} inferior a 1 μM , de forma especialmente preferente inferior a 0,1 μM , frente de la proteína-quinasa B.

Algunos de los compuestos de fórmula (I) son inhibidores selectivos de la PKB con respecto a la PKA, es decir, los valores IC_{50} frente a la PKB son 5 a 10 veces más bajos, y de forma especialmente preferente más de 10 veces más bajos que los valores IC_{50} frente a la PKA.

Usos terapéuticos

15 Prevención o tratamiento de trastornos proliferativos

Los compuestos de fórmula (I) son inhibidores de la proteína-quinasa A y la proteína-quinasa B. Como tales, se espera que sean útiles para proporcionar un medio de prevención del desarrollo de neoplasias o de inducción de la apoptosis de neoplasias. Por ello se prevé que los compuestos demostrarán ser útiles en el tratamiento o la prevención de trastornos proliferativos tales como cánceres. Algunos tumores particulares con delecciones o mutaciones de inactivación en la PTEN, pérdida de expresión de la PTEN o reorganizaciones en el gen TCL-1 (linfocito T) pueden ser particularmente sensibles a los inhibidores de la PKB. Los tumores que tienen otras anomalías que conducen a una señal de vía de PKB regulada por incremento también pueden ser particularmente sensibles a los inhibidores de la PKB. Ejemplos de estas anomalías incluyen, de forma no limitativa, la sobreexpresión de una o más subunidades PI3K, la sobreexpresión de una o más isoformas de PKB, o mutaciones en PI3K, PDK1 o PKB que conducen a un aumento de la actividad basal de la enzima en cuestión, o la regulación por incremento o sobreexpresión o activación por mutación de un receptor de un factor de crecimiento, tal como un receptor de un factor de crecimiento seleccionado entre las familias del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR), el receptor de factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR), el receptor de factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), el receptor de factor de crecimiento 1 de tipo insulina (IGF-1R) y el receptor de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR).

También está previsto que los compuestos de la invención sean útiles para el tratamiento de otras enfermedades resultantes de trastornos de la proliferación o la supervivencia, tales como infecciones virales y enfermedades neurodegenerativas, por ejemplo. La PKB desempeña una función importante en el mantenimiento de la supervivencia de inmunocitos durante la respuesta inmunitaria y, en consecuencia, los inhibidores de la PKB podrían ser particularmente beneficiosos en caso de trastornos inmunitarios, incluyendo enfermedades autoinmunes.

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

Los inhibidores de la PKB también pueden ser útiles en caso de enfermedades resultantes de una resistencia e insensibilidad a la insulina, y la ruptura de glucosa, almacenamiento de energía y grasas, tales como las enfermedades metabólicas y la obesidad.

Ejemplos de cánceres que pueden ser inhibidos incluyen, de forma no limitativa, carcinomas, por ejemplo carcinoma de vejiga, mama, colon (por ejemplo carcinomas colorrectales tales como adenocarcinoma de colon y adenoma de colon), renales, epidérmicos, hepáticos, pulmonares, por ejemplo adenocarcinoma, cáncer de pulmón de células pequeñas y carcinomas de pulmón de células no pequeñas, de esófago, de vesícula biliar, ovario, páncreas, por ejemplo carcinoma pancreático exocrino, de estómago, cuello uterino, endometrio, tiroides, próstata, o piel, por ejemplo carcinoma de células escamosas; tumores hematopoyéticos de génesis linfoide, por ejemplo leucemia, leucemia linfocítica aguda, linfoma de células B, linfomas de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, leucemia por tricoleucitos o linfoma de Burkett; tumores hematopoyéticos de génesis mielóide, por ejemplo leucemia mielógena aguda y crónica, síndrome mielodisplásico o leucemia promielocítica; cáncer folicular de tiroides; tumores de origen mesenquimático, por ejemplo fibrosarcoma o rhabdomyosarcoma; tumores del sistema nervioso central o periférico, por ejemplo astrocitoma, neuroblastoma, glioma o schwannoma; melanoma; seminoma; teratocarcinoma; osteosarcoma; xenoderoma pigmentosum; queratoacantoma; cáncer folicular de tiroides; o sarcoma de Kaposi.

Por consiguiente, en las composiciones farmacéuticas, usos o métodos de esta invención para tratar una afección o enfermedad que implica un crecimiento celular anormal, en una realización la afección o enfermedad que implica un crecimiento celular anormal es un cáncer.

Algunos subgrupos particulares de cánceres incluyen cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de colon, cáncer de próstata, cáncer esofágico, cáncer escamoso y carcinomas de pulmón de células no pequeñas.

Otro subgrupo de cánceres incluye cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de endometrio y glioma.

- 5 También es posible utilizar ciertos inhibidores de la proteína-quinasa B en combinación con otros agentes anticancerígenos. Por ejemplo, puede resultar beneficioso combinar un inhibidor que induce la apoptosis con otro agente que actúa a través de un mecanismo diferente para regular el crecimiento celular, tratando así dos de los rasgos característicos del desarrollo del cáncer. Más abajo se indican ejemplos de estas combinaciones.

Trastornos inmunitarios

- 10 Los trastornos inmunitarios para los que pueden resultar beneficiosos los inhibidores de la PKA y la PKB incluyen, de forma no limitativa, enfermedades 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 ecematosas, asma, EPOC, rinitis y enfermedad del tracto respiratorio superior.

15 Otros usos terapéuticos

- La PKB desempeña una función en la apoptosis, la proliferación y la diferenciación y, en consecuencia, los inhibidores de la PKB también podrían resultar útiles en el tratamiento de las siguientes enfermedades diferentes del cáncer y las asociadas con disfunciones inmunitarias; infecciones víricas, por ejemplo virus herpes, virus de la viruela, virus de Epstein-Barr, virus de Sindbis, adenovirus, VIH, VPH, VCH y VHCM; prevención del desarrollo del SIDA en individuos infectados por VIH; enfermedades cardiovasculares, por ejemplo hipertrofia cardíaca, restenosis, aterosclerosis; 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 a lesiones isquémicas, lesión por ictus y reperfusión, enfermedades degenerativas del sistema musculoesquelético, por ejemplo osteoporosis y artritis, rinosinusitis sensible a la aspirina, fibrosis quística, esclerosis múltiple, enfermedades renales.

Métodos de tratamiento

Está previsto que los compuestos de fórmula (I) serán útiles en la profilaxis o el tratamiento de una serie de afecciones o enfermedades en las que interviene la proteína-quinasa A y/o la proteína-quinasa B. Más arriba se dan ejemplos de estas afecciones y enfermedades.

- 30 Los compuestos de fórmula (I) se administran generalmente a un sujeto que lo necesita, por ejemplo un paciente humano o animal, preferentemente un humano.

- Los compuestos se administrarán típicamente en cantidades que son terapéutica o profilácticamente útiles y generalmente no tóxicas. No obstante, en determinadas situaciones (por ejemplo, en caso de enfermedades que ponen en riesgo 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 puede considerarse adecuado administrar los compuestos en cantidades asociadas a un cierto grado de toxicidad.

- Los compuestos se pueden administrar durante un período prolongado para mantener los efectos terapéuticos beneficiosos o se pueden administrar únicamente durante un período corto. Alternativamente se pueden administrar de forma intermitente.

- 40 Una dosis diaria típica del compuesto puede oscilar entre 100 picogramos y 100 miligramos por kilogramo de peso corporal, más típicamente entre 10 nanogramos y 10 miligramos por kilogramo de peso corporal, aunque también se pueden administrar dosis mayores o menores en caso necesario. En última instancia, la cantidad administrada del compuesto será acorde con la naturaleza de la afección o la enfermedad fisiológica a tratar y se dejará a criterio del médico.

- 45 Los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar como agente terapéutico exclusivo o se pueden administrar en una terapia combinada con uno o más compuestos adicionales para el tratamiento de una enfermedad particular, por ejemplo una enfermedad neoplásica, como un cáncer tal como se define más arriba. Ejemplos de otros agentes terapéuticos o tratamientos que se pueden administrar junto con los compuestos de fórmula (I) (simultáneamente o en diferentes intervalos de tiempo) incluyen, de forma no limitativa:

- 50
- Inhibidores de topoisomerasa I
 - Antimetabolitos
 - Agentes de reconocimiento de la tubulina

- Inhibidores de ligante de ADN y topo II
- Agentes de alquilación
- Anticuerpos monoclonales
- Antihormonas

- 5
- Inhibidores de la transducción de señales
 - Inhibidores de proteasomas
 - Metiltransferasas de ADN
 - Citoquinas y retinoides
 - Radioterapia

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

15 Cuando el compuesto de fórmula (I) se administra en una terapia de combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, los compuestos se pueden administrar simultáneamente o de forma secuencial. Si se administran secuencialmente, se pueden administrar a intervalos de tiempo muy cercanos (por ejemplo durante un período de 5-10 minutos) o a intervalos más largos (por ejemplo con una separación de 1, 2, 3, 4 o más horas, o incluso períodos de separación más largos si así se requiere), siendo el régimen de dosificación preciso acorde con las propiedades del agente o los agentes terapéuticos.

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

25 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 juntos, por ejemplo, en una forma de dosificación que contiene dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos. Alternativamente, los agentes terapéuticos individuales se pueden formular por separado y presentar juntos en forma de un *kit*, opcionalmente con instrucciones de uso.

Los especialistas en la técnica sabrán por su conocimiento común general los regímenes de dosificación y las terapias de combinación que se deben utilizar.

Métodos de diagnóstico

30 Antes de la administración de un compuesto de fórmula (I), un paciente puede ser sometido a una exploración para determinar si sufre o puede sufrir una afección o enfermedad que sería susceptible de tratamiento con un compuesto que tiene actividad contra la proteína-quinasa A y/o la proteína-quinasa B.

35 Por ejemplo, se puede analizar una muestra biológica tomada de un paciente para determinar si una afección o enfermedad que sufre o puede sufrir el paciente, como un cáncer, es una enfermedad caracterizada por una anomalía genética o una expresión proteínica anormal que conduce a una regulación por incremento de la PKA y/o la PKB o a una sensibilización de una vía a la actividad normal de la PKA y/o la PKB, o a una regulación por incremento de un componente de transducción de señales aguas arriba con respecto a la PKA y/o la PKB, como en el caso de la PKB, P13K, receptor de GF y PDK 1 & 2.

40 Alternativamente se puede analizar una muestra biológica tomada de un paciente para comprobar la pérdida de un regulador negativo o supresor de la vía de la PKB, tal como la PTEN. En este contexto, el término "pérdida" abarca la delección de un gen codificador del regulador o supresor, el truncamiento de un gen (por ejemplo por mutación), el truncamiento del producto transcrito del gen o la inactivación del producto transcrito (por ejemplo por mutación puntual) o secuestro por otro producto genético.

45 El concepto "regulación por incremento" incluye la expresión elevada o sobreexpresión, incluyendo amplificación genética (es decir, múltiples copias genéticas) y la expresión aumentada por un efecto de transcripción, e hiperactividad y activación, incluyendo activación por mutaciones. Por consiguiente, el paciente puede ser sometido a una prueba de diagnóstico para detectar una característica de marcador de regulación por incremento de la PKA y/o la PKB. El término "diagnóstico" incluye la exploración. El término "marcador" incluye marcadores genéticos, incluyendo por ejemplo la medición de la composición de ADN para identificar mutaciones de la PKA y/o la PKB. El término "marcador" también incluye marcadores que son característicos de una regulación por incremento de la PKA y/o la PKB,

incluyendo actividad enzimática, niveles enzimáticos, estado de las enzimas (por ejemplo fosforiladas o no) y niveles de ARNm de las proteínas anteriormente mencionadas.

Las pruebas de diagnóstico y exploraciones arriba indicadas se llevan a cabo típicamente 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 tiene una mutación en la PKA y/o la PKB, una reorganización de TCL-1 o una pérdida de expresión de la PTEN puede significar que el paciente sería especialmente adecuado para el tratamiento con un inhibidor de la PKA y/o la PKB. Preferentemente, los tumores se pueden explorar para comprobar la presencia de una variante de la PKA y/o la PKB antes del tratamiento. El proceso de exploración incluirá típicamente una secuenciación directa, análisis por *microarray* de oligonucleótidos o un anticuerpo específico mutante.

Los especialistas en la técnica conocen métodos de identificación y análisis de mutaciones y regulación por incremento de proteínas. Los métodos de exploración podrían incluir, de forma no limitativa, métodos usuales tales como reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) o hibridación *in situ*.

En la exploración por RT-PCR, el nivel de ARNm en el tumor se evalúa creando una copia de ADNc del ARNm y amplificando a continuación el ADNc mediante PCR. Los especialistas en la técnica 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 usuales, tal como se describen por ejemplo en Ausubel, F.M. y colaboradores, eds., *Current Protocols in Molecular Biology*, 2004, John Wiley & Sons Inc., o Innis, M.A. y col., 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 y col., 2001, 3ª Edición, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press. Alternativamente se puede utilizar un *kit* comercial para RT-PCR (por ejemplo Roche Molecular Biochemicals) o la metodología descrita en las patentes estadounidenses 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 aquí por referencia.

La hibridación *in situ* por fluorescencia (FISH) es 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 los siguientes pasos principales: (1) fijación del tejido a analizar; (2) tratamiento previo a la hibridación de la muestra para aumentar la accesibilidad del ácido nucleico diana y para reducir la unión no específica; (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 fragmentos de ácido nucleico no unidos en la hibridación; y (5) detección de los fragmentos de ácido nucleico hibridado. Típicamente, las sondas utilizadas en estas aplicaciones se marcan, por ejemplo con isótopos radiactivos o indicadores fluorescentes. Las sondas preferentes son suficientemente largas, por ejemplo entre aproximadamente 50, 100 o 200 nucleótidos y aproximadamente 1.000 o más nucleótidos, para posibilitar una hibridación específica con el o los ácidos nucleicos diana bajo condiciones rigurosas. En Ausubel, F.M. y col., eds., *Current Protocols in Molecular Biology*, 2004, John Wiley & Sons Inc y *Fluorescence In Situ Hybridization: Technical Overview* by John M. S. Bartlett in *Molecular Diagnosis of Cancer, Methods and Protocols*, 2ª Edición; ISBN: 1-59259-760-2; marzo de 2004, pp. 077-088; Serie: *Methods in Molecular Medicine*, se describen métodos usuales para llevar a cabo la FISH.

Alternativamente, los productos proteínicos expresados desde 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 especialistas reconocerán que en el presente caso se podrían aplicar todas estas técnicas conocidas para la detección o regulación por incremento de la PKB, o la detección de variantes de la PKB.

Por ello, todas estas técnicas se podrían utilizar también para identificar tumores particularmente adecuados para ser tratados con inhibidores de la PKA y/o la PKB.

Por ejemplo, tal como se indica más arriba, se ha comprobado que la PKB beta está regulada por incremento en un 10 - 40% de los cánceres de ovario y páncreas (Bellacosa y col., 1995, *Int. J. Cancer* 64, 280 - 285; Cheng y col., 1996, *PNAS* 93, 3636-3641; Yuan y col., 2000, *Oncogene* 19, 2324 - 2330). Por ello se prevé que algunos inhibidores de la PKB, y en particular inhibidores de la PKB beta, pueden ser utilizados para tratar cánceres de ovario y páncreas.

La PKB alfa está amplificada en cánceres gástricos, de próstata y de mama humanos (Staal 1987, *PNAS* 84, 5034 - 5037; Sun y col., 2001, *Am. J. Pathol.* 159, 431 -437). Por ello se prevé que algunos inhibidores de la PKB, y en particular inhibidores de la PKB alfa, pueden ser utilizados para tratar cánceres gástricos, de próstata y de mama humanos.

Se ha observado un incremento de la actividad de la PKB gamma en líneas celulares de mama y próstata independientes de esteroides (Nakatani y col., 1999, *J. Biol. Chem.* 274, 21528 - 21532). Por ello se prevé que algunos

inhibidores de la PKB, y en particular inhibidores de la PKB gamma, pueden ser utilizados para tratar cánceres de mama y próstata independientes de esteroides.

EXPERIMENTAL

5 La invención se ilustra a continuación, de forma no limitativa, con referencia a las realizaciones específicas descritas en los siguientes procedimientos y ejemplos.

Los materiales de partida para cada uno de los procedimientos abajo descritos son comerciales, a no ser que se especifique algo diferente.

10 Los espectros de resonancia magnética de protones ($^1\text{H-NMR}$) se han registrado en un instrumento Bruker AV400 que opera a 400,13 MHz, en $\text{Me-d}_3\text{-OD}$ a 27°C, a no ser que se especifique algo diferente, y se han presentado de la siguiente manera: cambio químico δ/ppm (cantidad de protones, multiplicidad siendo s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuarteto, m = multiplete, br = ancho). El disolvente prótico residual MeOH ($\delta_{\text{H}} = 3,31$ ppm) se ha utilizado como referencia interna.

15 En los ejemplos, los compuestos preparados se han caracterizado mediante cromatografía líquida y espectrometría de masas utilizando los sistemas y las condiciones de operación indicados más abajo. En caso de presencia de cloro, la masa indicada para el compuesto es para ^{35}Cl . Las condiciones de operación empleadas se describen más abajo.

Sistema base

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

Condiciones analíticas polares:

Eluyente A:	H_2O (0,1% ácido fórmico)
Eluyente B:	CH_3CN (0,1% ácido fórmico)
Gradiente:	00-50% eluyente B durante 3 minutos
Caudal:	1,5 ml/min
Columna:	Phenomenex Synergi 4μ Hydro 80A, 50 x 4,6 mm

Condiciones MS:

Tensión capilar:	3,5 kV
Tensión de cono:	30 V
Temperatura de fuente:	120°C
Intervalo de exploración:	165-700 amu
Modo de ionización:	Electrospray negativo, positivo o positivo y negativo

20 **Sistema FractionLynx**

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

Condiciones analíticas ácidas:

ES 2 368 493 T3

Eluyente A:	H ₂ O (0,1% ácido fórmico)
Eluyente B:	CH ₃ CN (0,1% ácido fórmico)
Gradiente:	5-95% eluyente B durante 5 minutos
Caudal:	2,0 ml/min
Columna:	Phenomenex Synergi 4 μ Max-RP 80A, 50 x 4,6 mm

Condiciones MS:

Tensión capilar:	3,5 kV
Tensión de cono:	25 V
Temperatura de fuente:	120°C
Intervalo de exploración:	125-800 amu
Modo de ionización:	Electrospray positivo o electrospray positivo y negativo

Sistema LCT

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

Condiciones analíticas polares:

Eluyente A:	Metanol	
Eluyente B:	0,1% ácido fórmico en agua	
Gradiente:		
Tiempo (minutos)	A	B
0	10	90
0,5	10	90
6,5	90	10
10	90	10
10,5	10	90
15	10	90
Caudal:	1,0 ml/min	
Columna:	Supelco DISCOVERY C ₁₈ 5 cm x 4,6 mm i.d. 5 μ m	

Condiciones MS:

Tensión capilar:	3500v (+ve ESI), 3000v (-ve ESI)
Tensión de cono:	40v (+ve ESI), 50v (-ve ESI)
Temperatura de fuente:	100°C
Intervalo de exploración:	50-1000 amu
Modo de ionización:	+ve / -ve electrospray ESI (Lockspray™)

Sistema LCT 2

ES 2 368 493 T3

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

Condiciones analíticas:

Eluyente A:	Metanol	
Eluyente B:	0,1% ácido fórmico en agua	
Gradiente:		
Tiempo (minutos)	A	B
0	10	90
0,6	10	90
1,0	20	80
7,5	90	10
9	90	10
9,5	10	90
10	10	90
Caudal:	1,0 ml/min	
Columna:	Supelco DISCOVERY C ₁₈ 5 cm x 4,6 mm i.d. 5 μ m	

Condiciones MS:

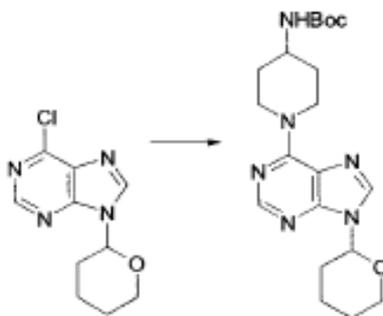
Tensión capilar:	3500v (+ve ESI), 3000v (-ve ESI)
Tensión de cono:	40v (+ve ESI), 50v (-ve ESI)
Temperatura de fuente:	100°C
Intervalo de exploración:	50-1000 amu
Modo de ionización:	+ve / -ve electrospray ESI (Lockspray™)

En los ejemplos indicados más abajo se utilizan las siguientes claves para identificar las condiciones LCMS utilizadas:

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

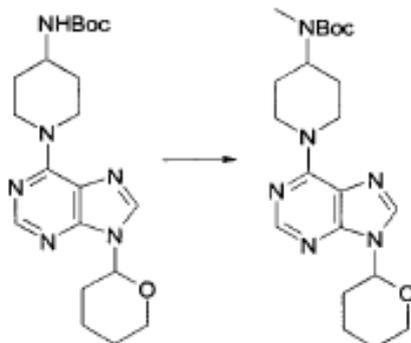
Ejemplo 1: Metil-[1-(9H-purin-6-il)piperidin-4-il]-amina

10 1A. *{1-[9-(tetrahidropiran-2-il)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}carbamato de terc-butilo*



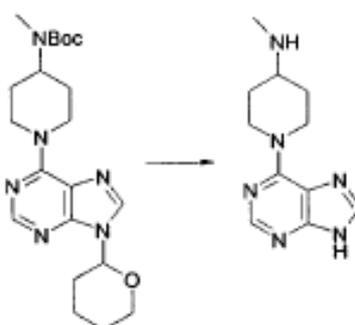
5 Una mezcla de 4-(*N*-Boc-amino)piperidina (363,2 mg, 1,82 mmol), 9-(tetrahidropiran-2-il)-6-cloropurina (219,2 mg, 0,92 mmol), *n*-butanol (9 ml) y trietilamina (0,68 ml, 4,55 mmol) se calentó a 100°C durante una noche. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, los disolventes se evaporaron en vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en columna de sílice, empleando como eluyente un 5% de metanol en diclorometano, para obtener el compuesto protegido Boc en forma de un sólido blanco (352,7 mg, 0,88 mmol, 95%) LC-MS (LCT) R_f 6,74 $[M+H]^+$ 403.

1B. Metil- $\{1-[9-(\text{tetrahidropiran-2-il})-9H\text{-purin-6-il}]piperidin-4-il\}$ -carbamato de *terc-butilo*



10 El $\{1-[9-(\text{tetrahidropiran-2-il})-9H\text{-purin-6-il}]piperidin-4-il\}$ carbamato de *terc-butilo* (107,7 mg, 0,27 mmol) del Ejemplo 1A se disolvió en dimetilformamida anhidra (1 ml) y la solución se enfrió a 0°C en un baño de hielo. Después se añadió hidruro de sodio (13 mg, suspensión 60% en aceite, 0,33 mmol) en pequeñas porciones. La suspensión se agitó vigorosamente durante otros 20 minutos a 0°C y después se añadió yoduro de metilo (0,020 ml, 0,32 mmol) gota a gota.
 15 Después de agitar la mezcla de reacción durante 30 minutos a 0°C, ésta se llevó a temperatura ambiente y la agitación continuó a lo largo de la noche. Se añadió agua (1,2 ml) y después acetato de etilo (5 ml) a la mezcla de reacción. La capa orgánica se separó y se lavó con agua, HCl 0,1M, una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 y salmuera antes de secarla y concentrarla en vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en columna de sílice, empleando como eluyente un 5% de metanol en diclorometano, para obtener el compuesto requerido en forma de un sólido blanco (83 mg, 0,2 mmol, 73%) LC-MS (LCT) R_f 7,07 $[M+H]^+$ 417.

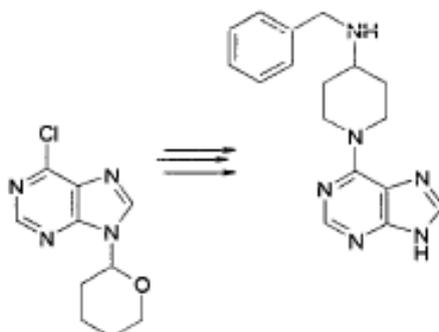
20 1C. Metil- $\{1-(9H\text{-purin-6-il})piperidin-4-il\}$ -amina



Una solución de metil- $\{1-[9-(\text{tetrahidropiran-2-il})-9H\text{-purin-6-il}]piperidin-4-il\}$ -carbamato de *terc-butilo* (83 mg, 0,2 mmol), etanol (4 ml) y una disolución acuosa 1M de HCl (1 ml) se agitó a temperatura ambiente a lo largo de la noche.

Después se evaporaron los disolventes en vacío y el producto crudo se purificó con una columna flash de NH_2 (2 g, 15 ml) empleando como eluyente metanol, para obtener el compuesto requerido (18 mg, 0,08 mmol, 39%) LC-MS (LCT) R_t 1,27 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 233.

Ejemplo 2: Bencil-[1-(9H-purin-6-il)piperidin-4-il]-amina

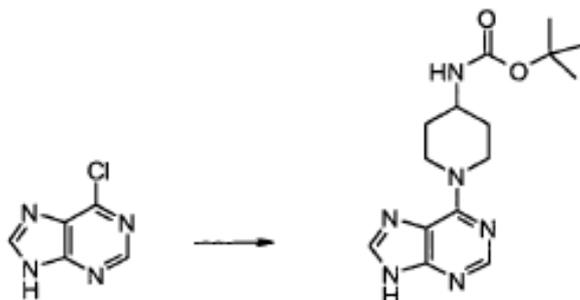


5

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

Ejemplo 3: 1-(9H-purin-6-il)piperidin-4-ilamina

3A. [1-(9H-purin-6-il)piperidin-4-il]carbamato de terc-butilo

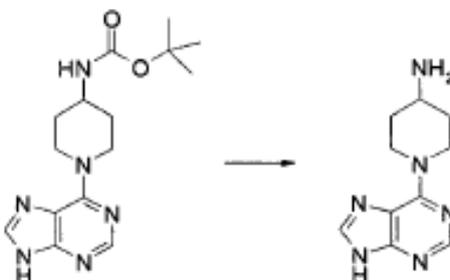


10

A una mezcla de 6-cloropurina (0,050 g, 0,323 mmol) y piperidin-4-ilcarbamato de terc-butilo (0,129 g, 0,646 mmol) en n-butanol (3,2 ml) se añadió trietilamina (0,225 ml, 1,617 mmol). Después de calentar la mezcla a 100°C durante 20 horas, se eliminó el disolvente y el sólido resultante se trituroó 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 319.

15

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



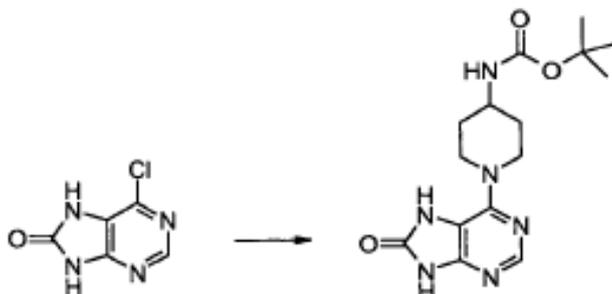
20

Una solución de la purina (0,052 g, 0,163 mmol) del ejemplo 4A en HCl 2M (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y después se evaporó hasta sequedad. La extracción de la fase sólida en resina ácida SCX-II y la elución con MeOH y después NH_3 1M 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 219.

$^1\text{H-NMR}$ (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)

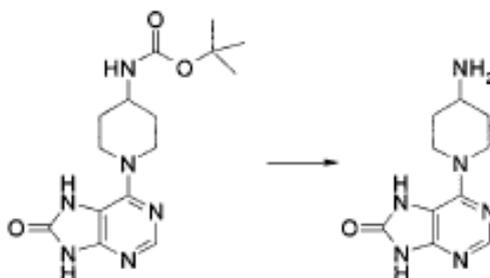
Ejemplo 4: 6-(4-aminopiperidin-1-il)-7,9-dihidropurin-8-ona

4A. [1-(8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-il)piperidin-4-il]carbamato de terc-butilo



Mediante la reacción de 6-cloro-7,9-dihidropurin-8-ona con piperidin-4-ilcarbamato de terc-butilo de acuerdo con el método del Ejemplo 4A se obtuvo el compuesto indicado en el título. LC/MS: (LCT) R_t 5,68 $[M+H]^+$ 335.

5 4B. 6-(4-aminopiperidin-1-il)-7,9-dihidropurin-8-ona

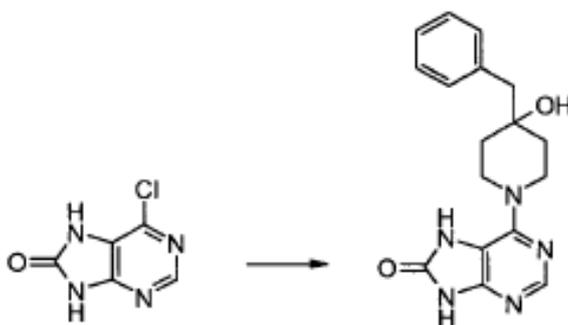


El producto del Ejemplo 4A se desprotegió de acuerdo con el método del Ejemplo 4B para obtener el compuesto indicado en el título. LC/MS (LCT): R_t 1,27 $[M+H]^+$ 235.

$^1\text{H-NMR}$ (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)

10 **Ejemplo 5: 6-(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)-7,9-dihidropurin-8-ona (Referencia)**

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

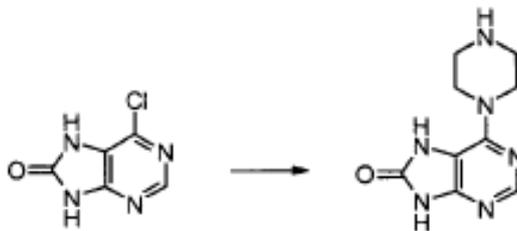


Se sometió a reacción 4-bencil-1-metilpiperidin-4-ol con 6-cloro-7,9-dihidropurin-8-ona bajo condiciones análogas a las indicadas en el Ejemplo 3A para obtener el compuesto indicado en el título. LC/MS: (LCT) R_t 5,68 $[M+H]^+$ 326.

15

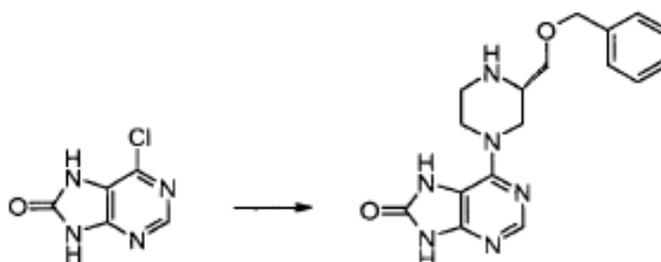
Siguiendo el método del Ejemplo 3A o métodos muy similares a éste, pero utilizando 6-cloro-7,9-dihidropurin-8-ona en lugar de 6-cloropurina, se prepararon los siguientes compuestos.

$^1\text{H-NMR}$ (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, br s), 7,18-7,33 (5H, m), 8,05 (1H, s)

Ejemplo 6: 6-(piperazin-1-il)-7,9-dihidropurin-8-ona (Referencia)

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

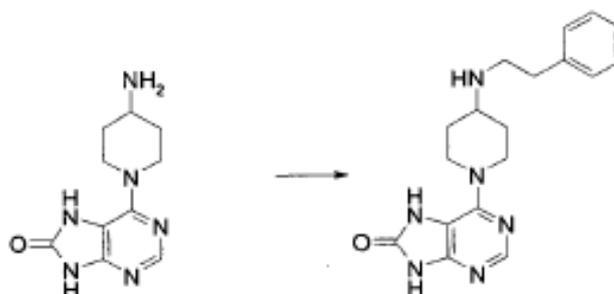
$^1\text{H-NMR}$ (δ 6-DMSO) δ 2,75 (4H, br s), 3,41 (4H, br s), 8,02 (1H, s)

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

5

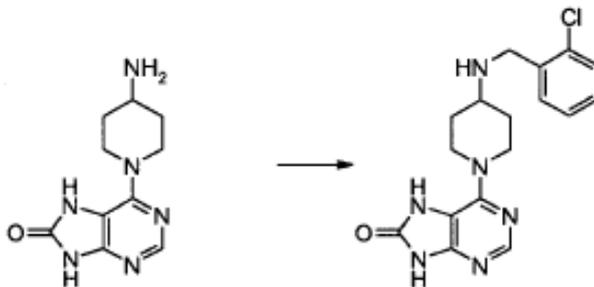
LC/MS: (LCT) R_t 3,88 $[M+H]^+$ 341.

$^1\text{H-NMR}$ (MeOD) δ 2,59-3,08 (5H, m), 3,36-3,50 (2H, m), 3,94-4,11 (2H, m), 4,46 (2H, s), 7,13-7,34 (5H, m), 8,02 (1H, s)

Ejemplo 8: 6-(4-fenetilaminopiperidin-1-il)-7,9-dihidropurin-8-ona

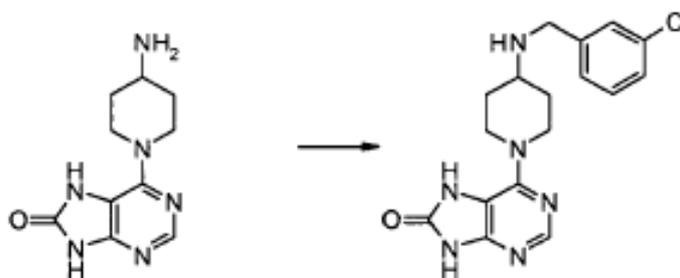
10 Una mezcla de 6-(4-aminopiperidin-1-il)-7,9-dihidropurin-8-ona (Ejemplo 4B, 0,045 g, 0,20 mmol),
 fenilacetaldehído (0,025 ml, 0,20 mmol), $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0,065 g, 0,30 mmol) y ácido acético (5 gotas) en 1,2-dicloroetano
 (2 ml) y MeOH (0,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante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

$^1\text{H-NMR}$ (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

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

$^1\text{H-NMR}$ (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)

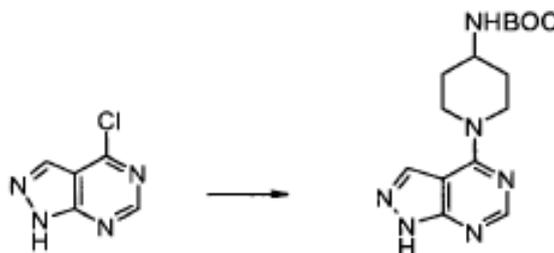
Ejemplo 10: 6-[4-(3-clorobencilamino)piperidin-1-il]-7,9-dihidropurin-8-ona

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

$^1\text{H-NMR}$ (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)

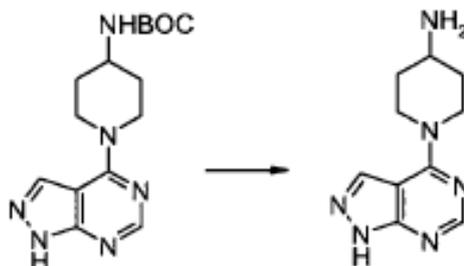
Ejemplo 11: 1-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilamina

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



15 A una solución de 4-cloro-1H-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). La solución se calentó a 80°C durante 3 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. La solución se evaporó hasta sequedad y el residuo purificado se sometió a recristalización (isopropanol) para obtener el producto (32 mg, rendimiento 26%).

20 11B. 1-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilamina



5 Se añadió HCl (1 ml, solución 4M en dioxano, 4 mmol) a [1-(1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-il]carbamato de terc-butilo (28 mg, 0,88 mmol). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se diluyó con dietil éter (4 ml). La capa etérea se desechó y el sólido resultante se lavó con otra porción de dietil éter (2 ml). La capa etérea se desechó de nuevo y el sólido resultante se secó en alto vacío para obtener el producto deseado (34 mg). La base libre se liberó por disolución de este material en metanol, carga en un cartucho de resina ácida SCX-2 y elución del cartucho con amoníaco en metanol. LC/MS R_t 0,86 [M+H]⁺ 219

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

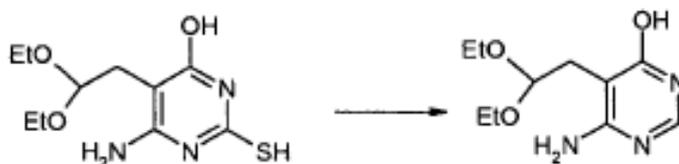


10

15

A etanol (200 ml) se añadió sodio (2,05 g, 89 mmol) en pequeñas porciones. La solución se agitó hasta la disolución completa del metal de sodio. Después se añadió 2-ciano-4,4-dietoxibutanoato de etilo (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). La solución se calentó a 85°C durante 18 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. La solución se concentró y se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (150 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y después el sólido se recogió por filtración y se lavó con agua (20 ml) para obtener el producto (3,376 g, 36%).

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

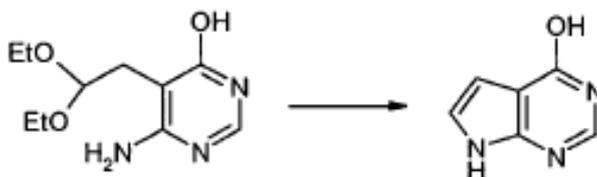


20

A una suspensión de 6-amino-5-(2,2-dietoxietil)-2-mercaptopirimidin-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). La mezcla se calentó bajo reflujo durante 1 hora y después la solución caliente se filtró a través de Celite®. El residuo de níquel se lavó con más agua (100 ml) y estos lavados se filtraron a través de Celite. El filtrado acuoso se evaporó hasta sequedad para obtener el producto indicado en el título (0,747 g, 71%).

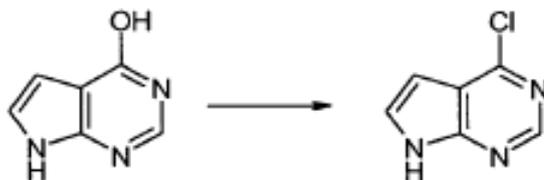
25

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



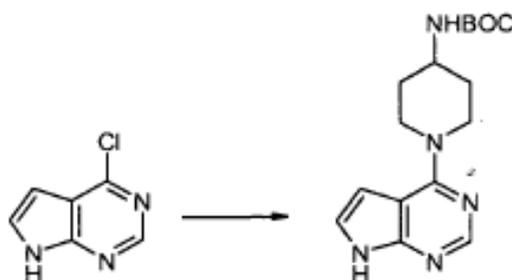
Este compuesto se preparó tal como se describe en J. Chem. Soc., 1960, pp. 131-138.

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



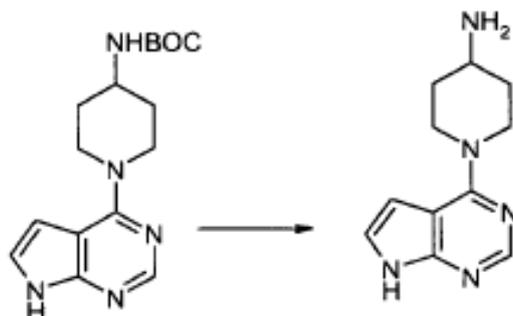
- 5 Se añadió a 7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ol (0,425 g, 3,14 mmol) oxiclورو de fósforo (4 ml). La mezcla se calentó bajo reflujo durante 90 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente. La solución se vertió sobre hielo agrietado y se extrajo con cloroformo (3 x 50 ml) y acetato de etilo (100 ml). Después, los extractos se secaron y concentraron, y el residuo obtenido se trituroó con acetato de etilo caliente (200 ml) para obtener el compuesto indicado en el título (0,204 g, 42%).

12E. [1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il]carbarnato de terc-butilo



- 10 A una solución de 4-cloro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (74 mg, 0,48 mmol) en etanol (1 ml) se añadió trietilamina (200 ml, 1,43 mmol) y 4-N-Boc-aminopiperidina (106 mg, 0,53 mmol). La solución se calentó a 80°C durante 4 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con etanol (2 ml). Después se secó en vacío para obtener el producto (57 mg, 36%). LC/MS (LCT) R_f 4,57 $[M+H]^+$ 318

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



- 15 Se añadió HCl (1 ml, solución 4M en dioxano, 4 mmol) a [1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il]carbarnato de terc-butilo (57 mg, 0,18 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se añadió dietil éter (4 ml). La capa etérea se desechó y el sólido se trituroó con otra porción de éter (4 ml) y se secó [masa de producto 27 mg]. Una porción del producto se disolvió en metanol y se absorbió en un cartucho de resina ácida SCX-2, y la base libre se eluyó con amoníaco 1M en metanol. LC/MS (LCT) R_f 0,81 $[M+H]^+$ 218

20 **Ejemplo 13:** 1-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-4-ilamina

13A. 7-óxido de 1H-pirrol[2,3-b]piridina



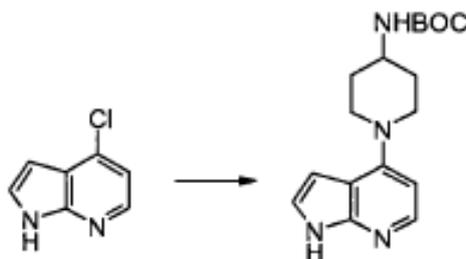
5 A una solución de 7-azaindol (3,04 g, 25 mmol) en DME (60 ml) se añadió ácido *m*-cloroperoxibenzoico al 77% (6,8 g, 12 mmol). La solución amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas y durante este tiempo precipitó el producto. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con dietil éter para obtener *m*-clorobenzoato de 7-hidroxi-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinio (3,9 g, 13,3 mmol, 53%). Una solución de *m*-clorobenzoato de 7-hidroxi-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinio (3,9 g, 13,3 mmol) en agua (35 ml) se ajustó a un pH básico = 11 con una disolución acuosa saturada de carbonato de potasio. El 7-óxido de 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina comenzó a precipitar. La mezcla se mantuvo en un refrigerador durante la noche para que continuara la precipitación. El sólido se filtró y se lavó con hexano y dietil éter para obtener 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

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



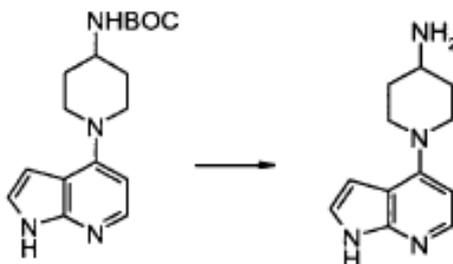
Una mezcla de 7-óxido de 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (1,35 g, 10 mmol) y oxicluro de fósforo (7,6 ml) se sometió a reflujo durante 6 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se añadió hielo (90 ml) y la mezcla se ajustó a un pH básico = 9 con una disolución acuosa saturada de carbonato de potasio. El sólido parduzco se filtró y se lavó con agua, hexano y dietil éter (547 mg, 3,6 mmol, 36%). LC/MS (LCT) R_t 5,74 [M+H]⁺ 153, 155.

15 13C. [1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)piperidin-4-il]carbamato de terc-butilo

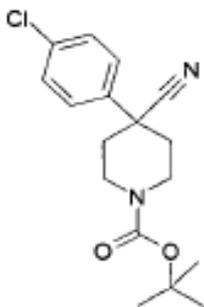


Una mezcla de 4-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (100 mg, 0,64 mmol), 4-*N*-(Boc-amino)piperidina (453 mg, 2,24 mmol) y *N*-metilpirrolidinona (0,2 ml) se calentó con microondas a 160°C durante 1 hora. La solución se diluyó con metanol y se purificó a través de un cartucho de resina ácida SCX utilizando como eluyente inicialmente metanol y después una solución 3M de amoniaco en metanol. El producto crudo se purificó adicionalmente mediante cromatografía flash en columna de sílice, utilizando como eluyente un 8% de metanol en diclorometano, para obtener el compuesto requerido (56 mg, 0,18 mmol, 28%). LC/MS (LCT) R_t 4,64 [M+H]⁺ 317.

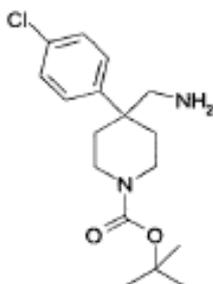
13D. 1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)piperidin-4-ilamina



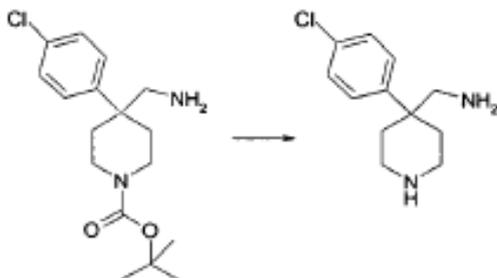
A una solución de [1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)piperidin-4-il]carbamato de terc-butilo (19 mg, 0,06 mmol) en diclorometano (1 ml) se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (1 ml), bajo agitación y refrigeración sobre hielo. Después de 2,5 horas, los disolventes se concentraron en vacío y el producto crudo se purificó en un cartucho de resina básica de NH₂ (2 g, 15 ml) utilizando como eluyente metanol, para obtener 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-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il]metilamina**14A. 4-(4-clorofenil)-4-cianopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo**

Se sometió a reacción 4-clorofenilacetonitrilo con tres equivalentes de hidruro de sodio y un equivalente de N-*tert*-butiloxycarbonil-bis(2-cloroetil)amina en DMF, inicialmente a temperatura ambiente y luego a 60°C, para obtener, después de preparación, el compuesto de piperidin-nitrilo N-prottegido indicado en el título.

14B. 4-aminometil-4-(4-clorofenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

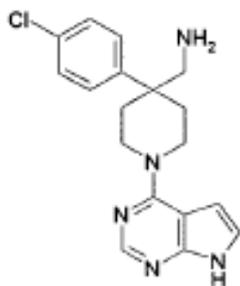
A una solución de 4-(4-clorofenil)-4-cianopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,355 g, 1,107 mmol) en etanol (20 ml) a temperatura ambiente se añadió níquel de Raney (níquel de Raney 2800, 1 ml) y la suspensión se agitó bajo 1 atmósfera de hidrógeno durante 20 horas. La suspensión se filtró a través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

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

A una solución de 4-aminometil-4-(4-clorofenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,258 g, 0,794 mmol) en metanol (10 ml) a temperatura ambiente se añadió ácido clorhídrico 2M (10 ml). Después de 18 horas, la solución se concentró hasta sequedad para obtener la sal de amina en forma de una espuma blanca (0,232 g, 98%).

¹H-NMR (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).

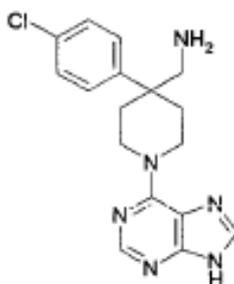
14D. C-[4-(4-clorofenil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il]metilamina



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

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

10 **Ejemplo 15: C-[4-(4-clorofenil)-1-(9H-purin-6-il)piperidin-4-il]metilamina**

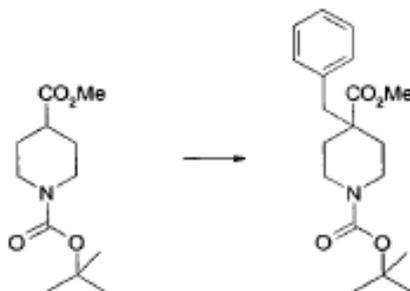


El producto del Ejemplo 14C se sometió a reacción con 6-cloropurina siguiendo un método análogo al método del Ejemplo 1 para obtener el compuesto indicado en el título. LC/MS: (LCT) R_t 3,91 [M+H]⁺ 342.

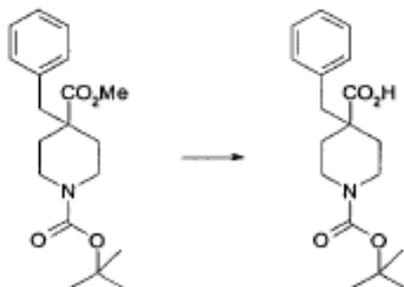
15 ¹H-NMR (MeOD) δ 1,85-1,95 (2H, m), 3,31-2,46 (2H, m), 2,83 (2H, s), 3,57-3,70 (2H, m), 4,85-5,00 (2H, m), 7,45-7,57 (4H, m), 8,01 (1H, s), 8,20 (1H, s)

Ejemplo 16: 4-bencil-1-(9H-purin-6-il)piperidin-4-ilamina

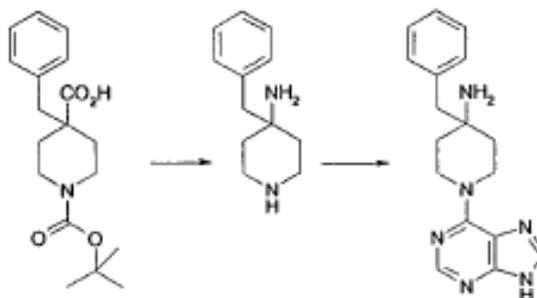
16A. 1-terc-butil 4-metil éster de ácido 4-bencilpiperidin-1,4-dicarboxílico



20 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 2,5M en hexanos, 9,125 mmol). La solución LDA resultante se añadió a través de una cánula a una solución de 1-terc-butil 4-metil éster 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 la solución se calentó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de 18 horas de agitación, se añadió cloruro de amonio acuoso saturado (200 ml) y la fase acuosa se extrajo con dietil éter (2 x 100 ml).
 25 Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron hasta sequedad. La purificación mediante cromatografía en columna de sílice (0,5% metanol en DCM) dio como resultado el éster en forma de un aceite (1,816 g, 63%). LC/MS: (LCT) R_t 7,67 [M+H]⁺ 333.

16B. *mono-terc-butil éster de ácido 4-bencilpiperidin-1,4-dicarboxílico*

5 A una solución de 1-*terc*-butil 4-metil éster 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). Después de 2 días de agitación a 50°C, la solución se ajustó a un valor pH ácido de 6 utilizando HCl 2M y el precipitado blanco resultante se extrajo con dietil éter (2 x 100 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta sequedad para obtener el ácido en forma de un sólido blanco (1,477 g, 87%). LC/MS (LCT): R_t 7,37 [M+H]⁺ 319.

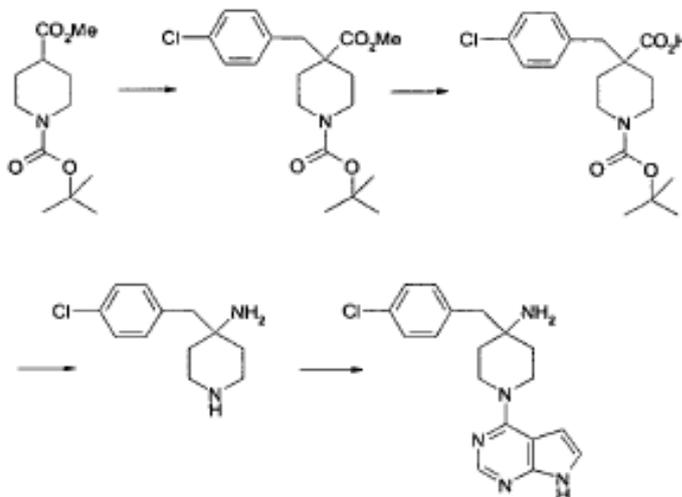
16C. *4-bencil-1-(9H-purin-6-il)piperidin-4-ilamina*

10

15 A una mezcla de ácido (1,467 g, 4,593 mmol) y trietilamina (1,28 ml, 0,186 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 la solución se calentó a temperatura ambiente a lo largo de la noche. Después se añadió agua (100 ml) y la fase acuosa se extrajo con dietil éter (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con bicarbonato de sodio saturado (50 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio. Luego se añadió tolueno (100 ml) y el volumen general se redujo a aproximadamente 90 ml. La solución resultante se calentó a 90°C durante 2 horas, después se enfrió y se añadió un 10% de ácido clorhídrico (70 ml). La mezcla bifásica se calentó a 90°C durante 24 horas. La fase orgánica se separó y se concentró hasta sequedad para obtener la sal de amina cruda (883 mg), que se utilizó sin purificación adicional. 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) se calentó a 100°C durante 24 horas. La mezcla se concentró hasta sequedad, después se lavó con metanol (5 ml) y el sólido resultante se disolvió en NH₃ 2M en metanol y se pasó a través de una columna Isolute -NH₂ (2 g). La concentración del filtrado dio como resultado 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.

20

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

Ejemplo 17: 4-(4-clorobencil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilamina**17A. 1-terc-butil 4-metil éster 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 2,5M en hexanos, 25,25 mmol). La solución LDA resultante se añadió a través de una cánula a una solución de 1-terc-butil 4-metil éster 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. Después se añadió cloruro de 4-clorobencilo (6,4 ml, 50,49 mmol) en THF (20 ml) y la solución se calentó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de 18 horas de agitación, se añadió cloruro de amonio acuoso saturado (500 ml) y la fase acuosa se extrajo con dietil éter (2 x 100 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron hasta sequedad. La purificación mediante cromatografía en columna de sílice (0,5% metanol en DCM) dio como resultado el éster en forma de un aceite (3,03 g, 34%). LC-MS: (LCT1) m/z 390 [M+Na⁺], R_t 8,02 min.

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

A una solución de 1-terc-butil 4-metil éster 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). Después de 2 días de agitación a 50°C, la solución se ajustó a un valor pH ácido de 6 utilizando HCl 2M y el precipitado blanco resultante se extrajo con dietil éter (2 x 100 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta sequedad para obtener el ácido en forma de un sólido blanco (1,460 g, 100%). LC-MS (LCT) m/z 376 [M+Na⁺], R_t 7,62 min.

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

A una mezcla del ácido (1,46 g, 4,126 mmol) y trietilamina (1,15 ml, 8,252 mmol) en THF (41 ml) a -15°C se añadió cloroformiato de isobutilo (0,812 ml, 6,189 mmol). Una hora después se añadió una solución de azida de sodio (0,536 g, 8,252 mmol) en agua (10 ml) y la solución se calentó a temperatura ambiente durante una noche. Después se añadió agua (100 ml) y la fase acuosa se extrajo con dietil éter (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con bicarbonato de sodio saturado (50 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio. Luego se añadió tolueno (100 ml) y el volumen general se redujo a aproximadamente 90 ml. La solución resultante se calentó a 90°C durante 2 horas, después se enfrió y se añadió ácido clorhídrico al 10% (70 ml). La mezcla bifásica se calentó a 90°C durante 24 horas. La fase orgánica se separó y se concentró hasta sequedad para obtener la sal de amina cruda (1,109 g). La sal de amina cruda se disolvió en NaOH 2M (20 ml) y dicarbonato de di-terc-butilo (1,61 g, 7,391 mmol). Dos días después, la fase acuosa se extrajo con dietil éter (2 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con HCl 1M (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 (50% dietil éter en hexanos) dio como resultado la amina doblemente BOC-protegida (0,685 g), que se desprotegió a continuación mediante agitación con HCl 4M en dioxano (10 ml) y metanol (10 ml) a temperatura ambiente durante 2 días. La concentración dio como resultado la amina deseada en forma de la sal de bis-clorhidrato (0,492 g, 40% del ácido).

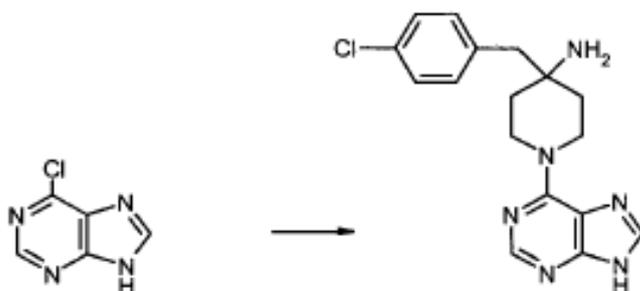
¹H-NMR (MeOD) δ 7,48-7,44 (m, 2H), 7,35-7,32 (m, 2H), 3,53-3,47 (4H, m), 3,21 (s, 2H), 2,18-2,13 (4H, m).

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

Una solución de clorhidrato de 4-(4-clorobencil)piperidin-4-ilamina (0,060 g, 0,2016 mmol), 4-cloro-7H-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) se calentó a 100°C durante 24 horas. La concentración y purificación mediante TLC en sílice preparatoria dio como resultado un sólido blanco (0,034 g, 49%). LC-MS (LCT) m/z 342 $[M+H]^+$, R_t 3,25 min.

- 5 1H -NMR (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)

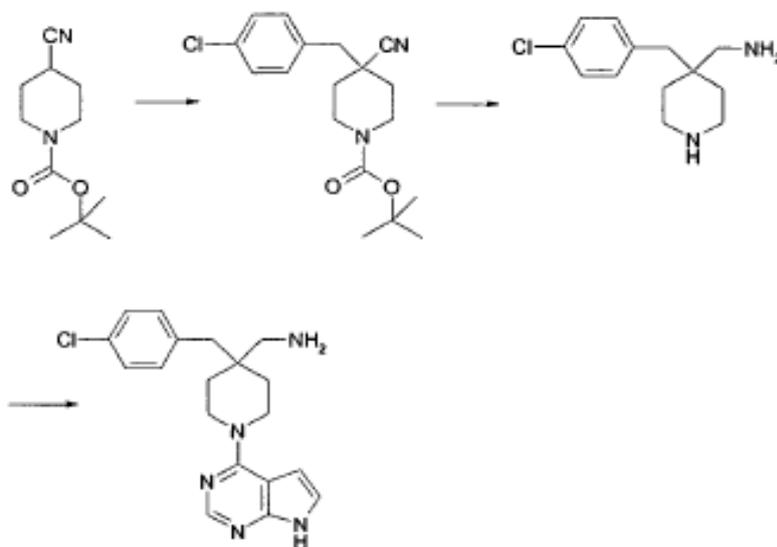
Ejemplo 18: 4-(4-clorobencil)-1-(9H-purin-6-il)piperidin-4-il amina



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

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



- 15 19A. 4-(4-clorobencil)-4-cianopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

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 2,5M en hexanos, 10,938 mmol). Diez minutos después se añadió una solución de 4-cianopiperidin-carboxilato de terc-butilo 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 la solución se calentó a temperatura ambiente durante 15 horas. Después se añadió agua (150 ml) y la fase acuosa se extrajo con dietil éter (150 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para obtener un sólido crudo, que se purificó por recristalización a partir de dietil éter/hexano en dos lotes, para obtener 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

- 25 A una solución de 4-(4-clorobencil)-4-cianopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,500 g, 1,493 mmol) en metanol (3 ml) se añadió HCl 4M en dioxano (10 ml). Después de 19 horas de agitación, la solución se concentró para

5 obtener la amina desprotegida en forma de la sal de clorhidrato (0,405 g). La sal de amina se disolvió en $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ 1M en THF (15 ml, 15 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 2 días. La reacción se extinguió con metanol (10 ml), la solución se concentró y se redisolvió en metanol (10 ml) y HCl 4M en dioxano (20 ml) y la solución resultante se sometió a reflujo durante 6 horas. La concentración y purificación mediante columna SCX-2 Isolute (5 g), utilizando como elución NH_3/MeOH 1M, dio como resultado 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 para obtener el producto en forma de un sólido blanco (0,285 g, 61%).

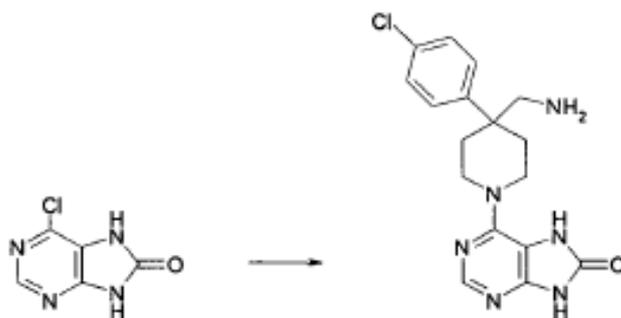
$^1\text{H-NMR}$ (MeOD)-amina libre- δ 7,31-7,28 (m, 2H), 7,20-7,17 (m, 2H), 2,94-2,75 (m, 4H), 2,70 (s, 2H), 2,52 (s, 2H), 1,45-1,41 (m, 4H).

10 **19C.** C-[4-(4-clorobencil)-1-(7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il]metilamina

15 Una solución de clorhidrato de C-[4-(4-clorobencil)piperidin-4-il]metilamina (0,063 g, 0,2016 mmol), 4-cloro-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidina (0,031 g, 0,2016 mmol) y trietilamina (0,140 ml, 1,0079 mmol) en n-butanol (2,0 ml) se calentó a 100°C durante 24 horas. La concentración y purificación por columna SCX-2 Isolute (2 g), utilizando como eluyente NH_3/MeOH 1M, seguida de cromatografía en columna de sílice (15% metanol en DCM), dio como resultado un sólido blanco (0,040 g, 56%). LC-MS (LCT2) m/z 356 $[\text{M}+\text{H}^+]$, R_t 2,97 min.

$^1\text{H-NMR}$ (MeOD) δ 1,61 (4H, br s), 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)

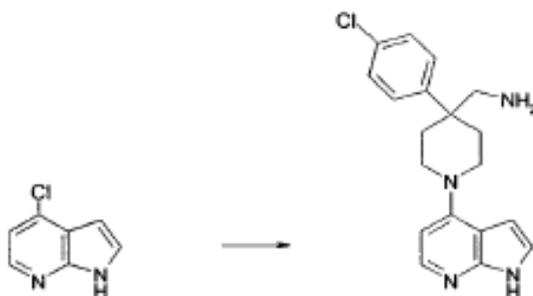
Ejemplo 20: 6-[4-aminometil-4-(4-clorofenil)piperidin-1-il]-7,9-dihidropurin-8-ona



20 El compuesto indicado en el título se preparó tal como se describe en el Ejemplo 14 utilizando 6-cloro-8-oxopurina en lugar de 4-cloro-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidina. LC-MS (LCT) m/z 359 $[\text{M}+\text{H}^+]$, R_t 4,09 min.

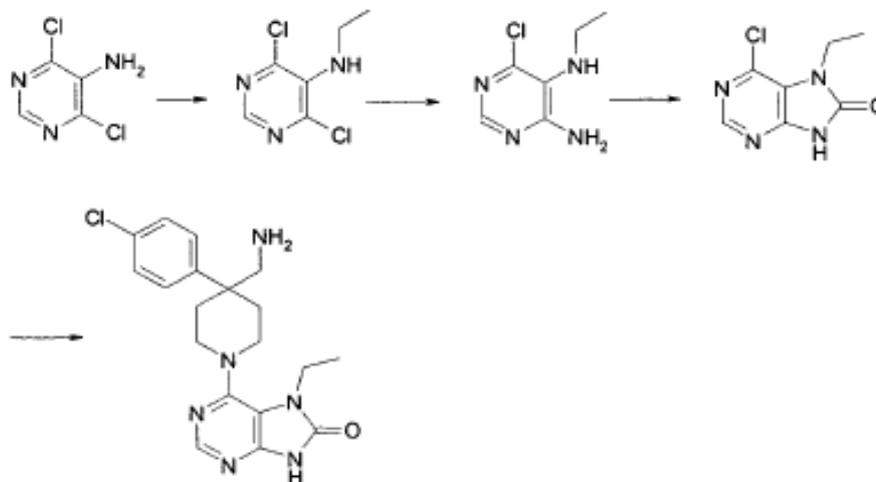
$^1\text{H-NMR}$ (MeOD) δ 1,84-1,98 (2H, m), 2,30-2,42 (2H, m), 2,82 (2H, s), 3,24-3,40 (2H, m), 3,94-4,10 (2H, m), 7,42-7,49 (4H, m), 8,11 (1H, s)

Ejemplo 21: C-[4-(4-clorofenil)-1-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-4-il]metilamina



25 El compuesto indicado en el título se preparó de forma similar al Ejemplo 14, utilizando 4-cloro-7-azaindol en lugar de 4-cloro-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidina, con NMP como disolvente y calentamiento por microondas a 155°C. LC-MS (LCT2) m/z 341 $[\text{M}+\text{H}^+]$, R_t 2,85 min.

30 $^1\text{H-NMR}$ (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-dihidropurin-8-ona**22A. Etil-(4,6-dicloropirimidin-5-il)-amina**

5 A una solución de (4,6-dicloropirimidin-5-il)amina (0,61 g, 3,72 mmol) y yoduro de etilo (0,30 ml, 3,8 mmol) en DMF seco (3 ml), a temperatura ambiente, se añadió hidruro de sodio (55%, 0,17 g, 4,0 mmol). La suspensión se agitó durante 18 horas, después se diluyó con cloruro de amonio acuoso saturado (5 ml) y agua (20 ml). La mezcla se extrajo con dietil éter (30 ml) y el extracto se secó, se filtró y se concentró. Una cromatografía flash en columna de sílice, utilizando 10% acetato de etilo - hexanos como eluyente, dio como resultado 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

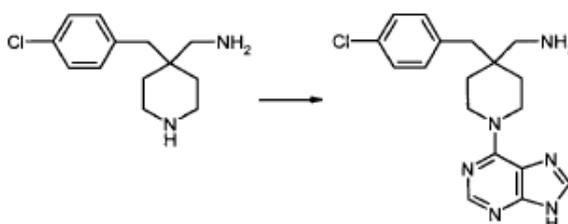
10 Una suspensión de etil-(4,6-dicloropirimidin-5-il)-amina (0,31 g, 1,61 mmol) y amoníaco acuoso concentrado (10 ml) en etanol (3 ml) se calentó a 100°C en un tubo sellado durante 16 horas. La solución se enfrió y se evaporó hasta sequedad. El residuo se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y salmuera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

15 22C. 7-etil-6-cloro-7,9-dihidropurin-8-ona

20 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 desgasificó, se lavó con nitrógeno y se sometió a reflujo bajo nitrógeno durante 22 horas. La solución se enfrió y se repartió entre acetato de etilo (15 ml), ácido clorhídrico 1M (10 ml) y salmuera (5 ml). La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró para obtener 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.

22D. 6-[4-aminometil-4-(4-clorofenil)piperidin-1-il]-7-etil-7,9-dihidropurin-8-ona

25 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) se calentó a 150°C en un reactor de microondas durante 3 horas. La mezcla enfriada se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y agua (5 ml) y la capa orgánica se secó, se filtró y se concentró. La purificación en resina ácida SCX-II, utilizando como eluyente metanol y después amoníaco/metanol 1M, dio como resultado 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.

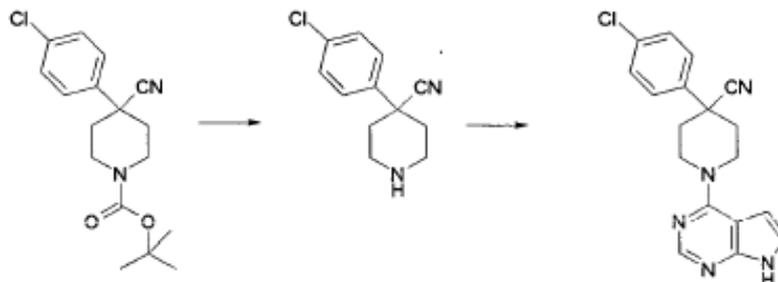
Ejemplo 23: C-[4-(4-clorobencil)-1-(9H-purin-6-il)piperidin-4-il]metilamina

30

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

1H -NMR (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)

5 **Ejemplo 24: 4-(4-clorofenil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-carbonitrilo**



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

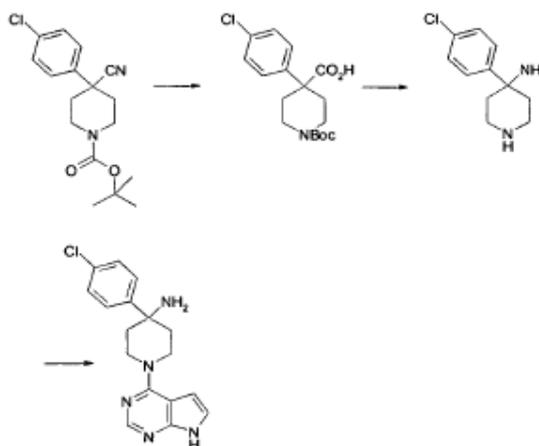
10 A una solución de 4-(4-clorofenil)-4-cianopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,000 g, 3,12 mmol) en metanol (5 ml) a temperatura ambiente se añadió HCl 4M en dioxano (15 ml). Después de 20 horas de agitación, la solución se concentró para obtener la amina desprotegida en forma de la sal clorhidrato (0,785 g, 98%). LC-MS (LCT2) m/z 221 $[M+H]^+$, R_t 2,84 min.

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

15 Una solución de clorhidrato de 4-(4-clorofenil)piperidin-4-carbonitrilo (0,055 g, 0,2155 mmol), 4-cloro-7H-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) se calentó a 100°C durante 2 días. La concentración y trituración con metanol (3 ml) dio como resultado un sólido blanco (0,058 g, 80%). LCMS (LCT2) m/z 338 $[M+H]^+$, R_t 6,17 min.

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



20

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

25 Una solución de 4-(4-clorofenil)-4-cianopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,683 g, 2,129 mmol) en HCl 6M (20 ml) se sometió a reflujo durante 4 días. La solución se enfrió, se ajustó a un pH básico con NaOH y se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (0,558 g, 2,555 mmol). Después de 24 horas de agitación, la solución se extrajo con diel éter (2 x 75 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna de sílice (5% metanol en DCM) dio como resultado el ácido en forma de una espuma blanca (0,339 g, 47%). LC-MS (LCT2) m/z 362 $[M+Na]^+$, R_t 8,17 min.

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

El compuesto indicado en el título se preparó utilizando el método descrito para el Ejemplo 17C.

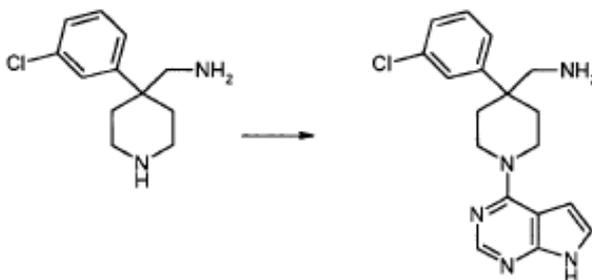
$^1\text{H-NMR}$ (MeOD) δ 7,74-7,70 (m, 2H), 7,65-7,61 (m, 2H), 3,61-3,52 (m, 2H), 3,07-2,93 (m, 4H), 2,56-2,44 (m, 2H).

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

Una solución de clorhidrato de 4-(4-clorofenil)piperidin-4-ilamina (0,030 g, 0,1058 mmol), 4-cloro-7H-pirroló[2,3-d]pirimidina (0,016 g, 0,1058 mmol) y trietilamina (0,074 ml, 0,5289 mmol) en n-butanol (1,0 ml) se calentó a 100°C durante 2 días. La concentración y purificación mediante columna SCX-2 Isolute (2 g), utilizando como eluyente NH_3/MeOH 1M, seguida de cromatografía en columna de sílice (20% metanol en DCM) dio como resultado un sólido blanco (0,026 g, 74%). LC-MS (LCT2) m/z 328 $[\text{M}+\text{H}^+]$, R_t 2,59 min.

$^1\text{H-NMR}$ (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)

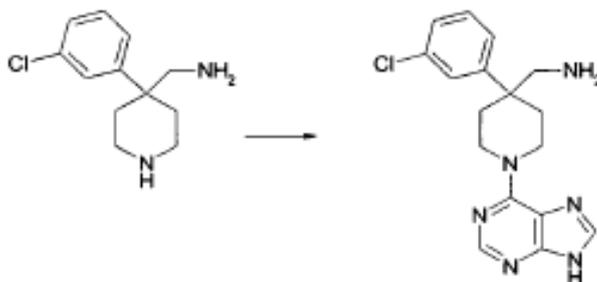
10 **Ejemplo 26:** C-[4-(3-clorofenil)-1-(7H-pirroló[2,3d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il]metilamina



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

$^1\text{H-NMR}$ (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)

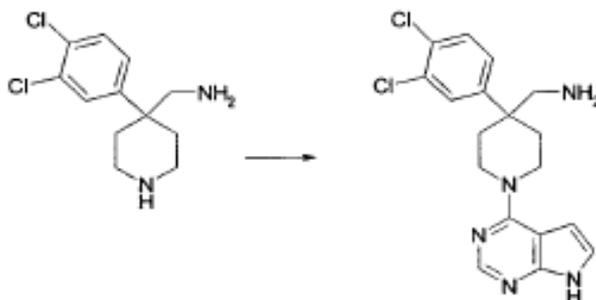
Ejemplo 27: C-[4-(3-clorofenil)-1-(9H-purin-6-il)piperidin-4-il]metilamina



El compuesto indicado en el título se preparó utilizando los métodos descritos en los Ejemplos 14 y 15. LC-MS (LCT2) m/z 343 $[\text{M}+\text{H}^+]$, R_t 3,60 min.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO) δ 1,81-1,90 (2H, m), 2,12-2,19 (2H, m), 2,70 (2H, s), 3,33 (2H, br s), 3,52 (2H, br s), 4,69 (2H, br s), 7,29-7,45 (4H, m), 8,10 (1H, s), 8,19 (1H, s)

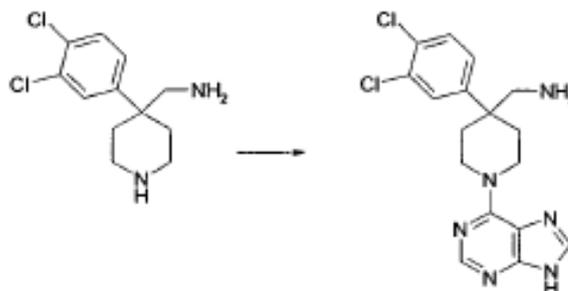
Ejemplo 28: C-[4-(3,4-diclorofenil)-1-(7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il]metilamina



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

1H -NMR (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)

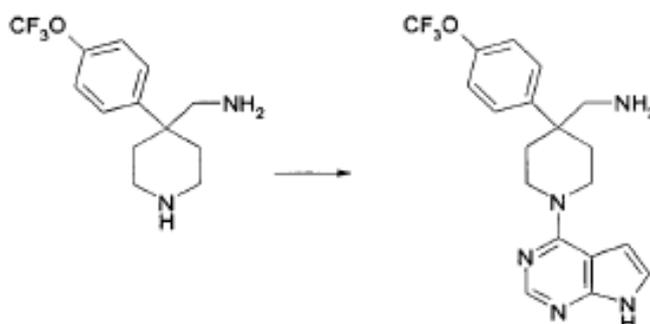
5 **Ejemplo 29:** C-[4-(3,4-diclorofenil)-1-(9H-purin-6-il)piperidin-4-il]metilamina



El compuesto indicado en el título se preparó utilizando los métodos descritos en los Ejemplos 14 y 15. LC-MS (LCT2) m/z 377 $[M+H]^+$, R_t 4,37 min.

10 1H -NMR (DMSO) δ 1,88-1,97 (2H, m), 2,23-2,28 (2H, m), 3,00 (2H, s), 3,66 (2H, br s), 7,73 (2H, br s), 7,46-7,50 (1H, m), 7,58-7,73 (2H, m), 8,09 (1H, s), 8,21 (1H, s)

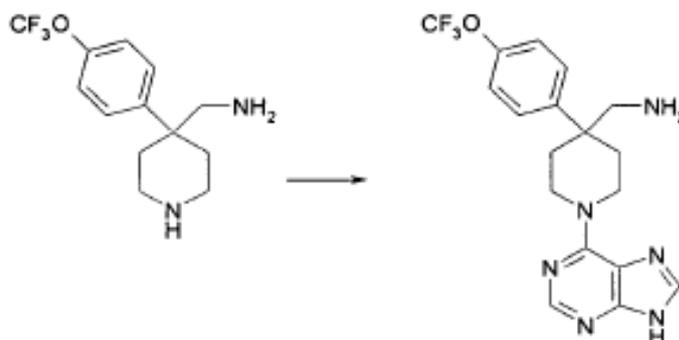
Ejemplo 30: C-[1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-trifluorometoxi-fenil]piperidin-4-il]metilamina



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

15 1H -NMR (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)

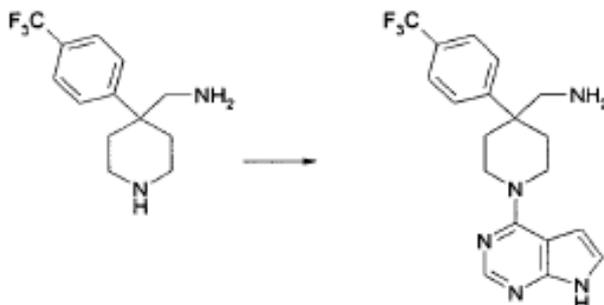
Ejemplo 31: C-[1-(9H-purin-6-il)-4-(4-trifluorometoxifenil)piperidin-4-il]metilamina



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

$^1\text{H-NMR}$ (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)

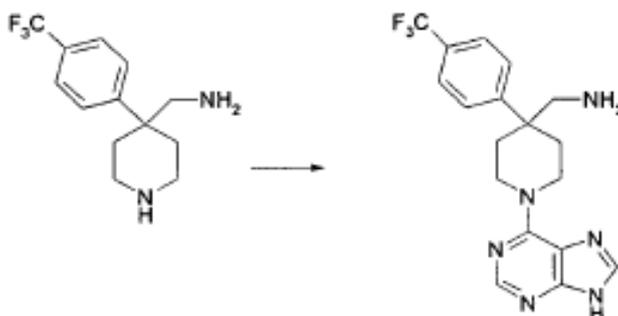
Ejemplo 32: C-[1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-(4-trifluorometil-fenil)piperidin-4-il]metilamina



5 El compuesto indicado en el título se preparó utilizando los métodos descritos en el Ejemplo 14. LC-MS (LCT2) m/z 376 $[\text{M}+\text{H}^+]$, R_t 3,07 min.

$^1\text{H-NMR}$ (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-(9H-purin-6-il)-4-(4-trifluorometilfenil)piperidin-4-il]metilamina

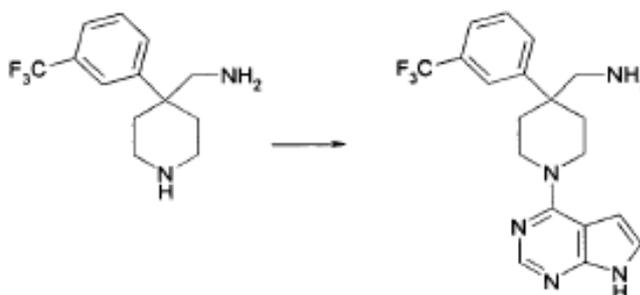


10

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

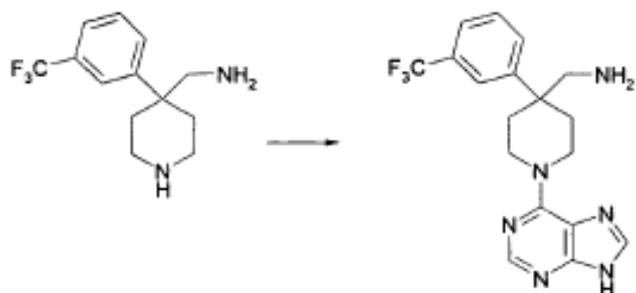
$^1\text{H-NMR}$ (MeOD) δ 1,92-2,03 (2H, m), 2,41-2,46 (2H, m), 2,87 (2H, s), 3,62-3,71 (2H, m), 4,79-4,87 (2H, m), 7,69-7,78 (4H, m), 8,02 (1H, s), 8,21 (1H, s)

15 **Ejemplo 34:** C-[1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-(3-trifluorometil-fenil)piperidin-4-il]metilamina



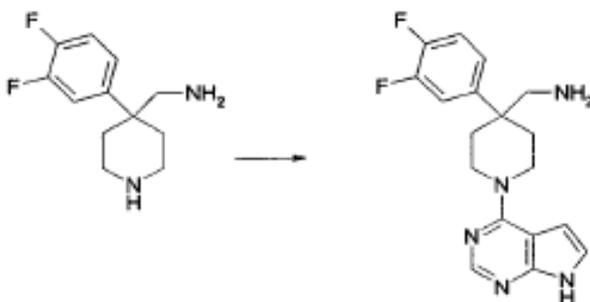
El compuesto indicado en el título se preparó utilizando los métodos descritos en el Ejemplo 14. LC-MS (LCT2) m/z 376 $[\text{M}+\text{H}^+]$, R_t 2,90 min.

20 $^1\text{H-NMR}$ (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-(9H-purin-6-il)-4-(3-trifluorometilfenil)piperidin-4-il]metilamina

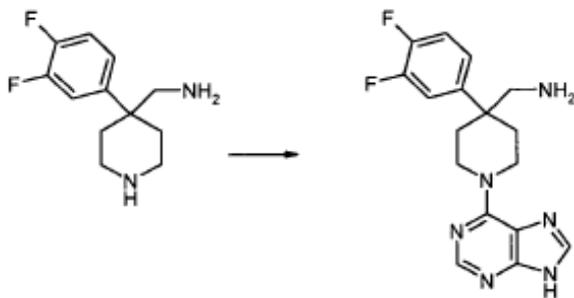
El compuesto indicado en el título se preparó utilizando los métodos descritos en los Ejemplos 14 y 15. LC-MS (LCT2) m/z 377 $[M+H]^+$, R_t 3,97 min.

1H -NMR (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: C-[4-(3,4-difluorofenil)-1-(7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il]metilamina

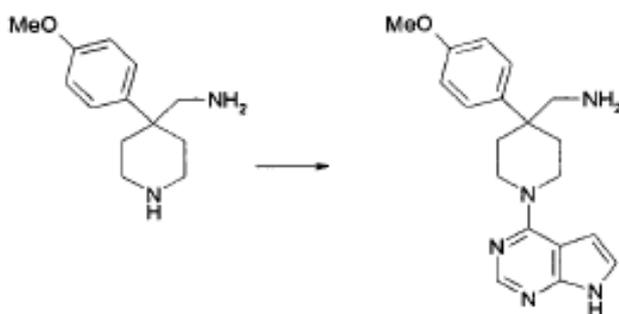
El compuesto indicado en el título se preparó utilizando los métodos descritos en el Ejemplo 14. LC-MS (LCT2) m/z 344 $[M+H]^+$, R_t 2,42 min.

1H -NMR (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

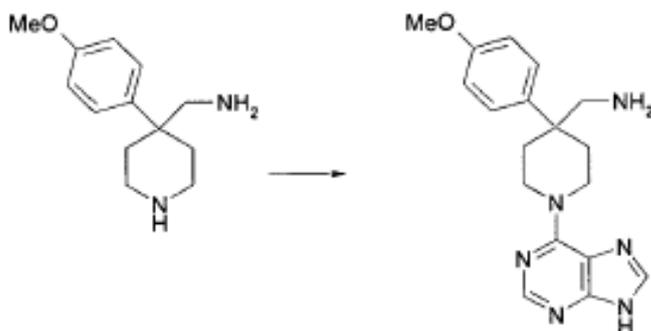
El compuesto indicado en el título se preparó utilizando los métodos descritos en los Ejemplos 14 y 15. LC-MS (LCT2) m/z 345 $[M+H]^+$, R_t 3,42 min.

1H -NMR (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

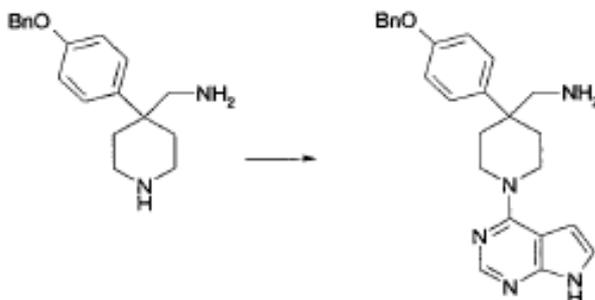
El compuesto indicado en el título se preparó utilizando los métodos descritos en el Ejemplo 14. LC-MS (LCT2) m/z 338 $[M+H]^+$, R_t 2,37 min.

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

Ejemplo 39: C-[4-(4-metoxifenil)-1-(9H-purin-6-il)]piperidin-4-il]metilamina

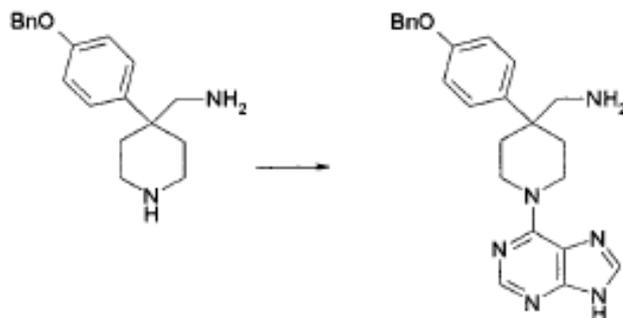
El compuesto indicado en el título se preparó utilizando los métodos descritos en los Ejemplos 14 y 15. LC-MS (LCT2) m/z 339 $[M+H]^+$, R_t 3,20 min.

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

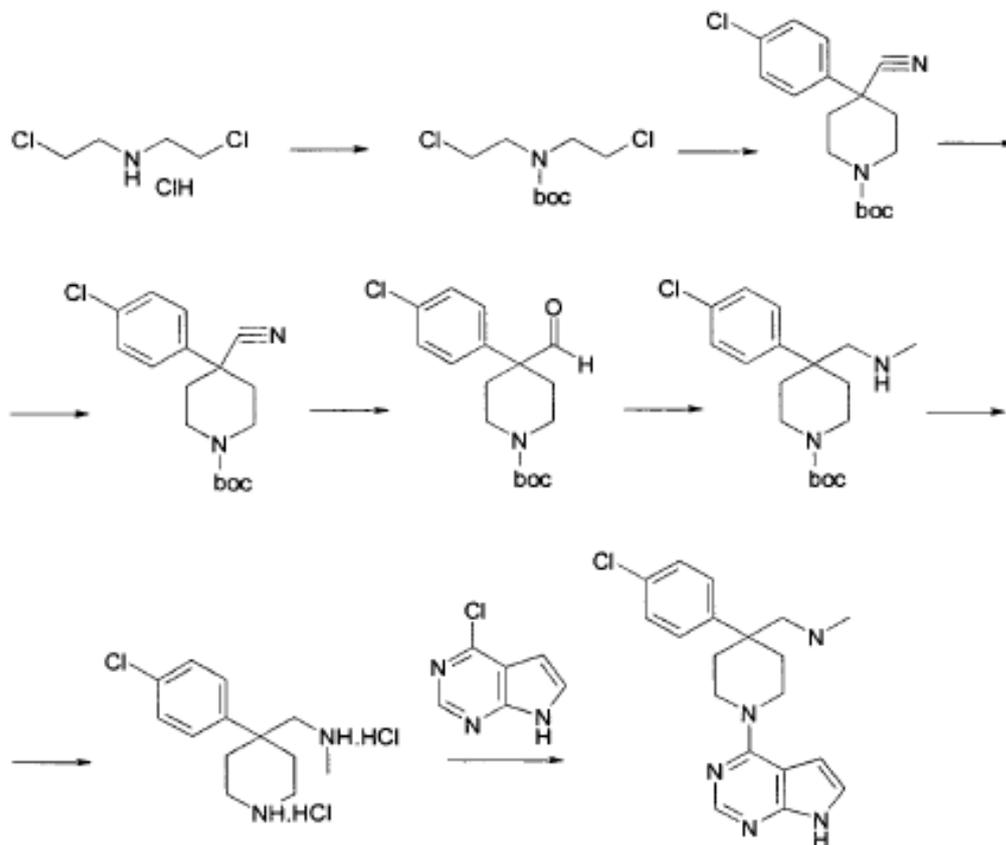
El compuesto indicado en el título se preparó utilizando los métodos descritos en el Ejemplo 14. LC-MS (LCT2) m/z 414 $[M+H]^+$, R_t 3,87 min.

1H -NMR (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-benciloxifenil)-1-(9H-purin-6-il)piperidin-4-il]metilamina

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

1H -NMR (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. bis(2-cloroetil)carbamato de terc-butilo**

Una suspensión de clorhidrato de bis(2-cloroetil)amina (5 g, 0,028 mol) en diclorometano (42 ml) se agitó rápidamente con un 10% de hidróxido de sodio acuoso (28 ml) en un baño de hielo, al que se añadió dicarbonato de di-*tert*-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). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Mg_2SO_4), se filtraron y se concentraron para obtener bis(2-cloroetil)-carbamato de terc-butilo (6,74 g, 0,028 mol, 100%). 1H -NMR (250 MHz, $CDCl_3$): 1,48 (9H, s), 3,02-3,68 (8H, m).

42B. 4-(4-clorofenil)-4-cianopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de bis(2-cloroetil)carbamato de terc-butilo (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. La mezcla de reacción se calentó a 65°C durante 1 hora y después se agitó a temperatura ambiente durante 89 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se vertió en hielo/agua (60 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera y se secaron, filtraron y concentraron. Una cromatografía flash en columna de sílice, utilizando como eluyente hexano/diclorometano/acetato de etilo (8:1:1), dio como resultado 4-(4-clorofenil)-4-cianopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (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. 4-(4-clorofenil)-4-formilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Una solución de 4-(4-clorofenil)-4-cianopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,0 g, 6,2 mmol), en tolueno seco (30 ml), a -78°C, bajo nitrógeno, se trató con una solución de DIBAL-H (10 ml, 10 mmol, solución 1M en tolueno). La reacción se mantuvo a -78°C durante 3 horas, tiempo en el que se extinguió mediante la adición lenta de una disolución saturada de cloruro de amonio (7,3 ml) y se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). La capa orgánica se separó, se secó (Mg_2SO_4), se filtró y se concentró. Una cromatografía flash en columna de sílice, empleando como eluyente un 20% de acetato de etilo en hexano, dio como resultado éster 4-(4-clorofenil)-4-formilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (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. 4-(4-clorofenil)-4-metilaminometil-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla de metilamina en etanol (18 ml, al 33% en etanol) y 4-(4-clorofenil)-4-formilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (206 mg, 0,62 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Los disolventes se concentraron. El material crudo se redisolvió en metanol (18 ml) y después se añadió borohidruro de sodio (49 mg, 1,29 mmol). Después de 40 minutos de agitación a temperatura ambiente, la mezcla se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (100 ml). Después de la separación de las dos fases, la fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), filtraron y concentraron. Una cromatografía flash en columna de sílice, utilizando como eluyente un 10% de metanol en diclorometano, dio como resultado 4-(4-clorofenil)-4-metilaminometil-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (142 mg, 0,42 mmol, 68%). GC-MS m/z 239 $[(M-Boc)^+]$, R_t 5,18 min. 1H -NMR (250 MHz, $CDCl_3$): 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).

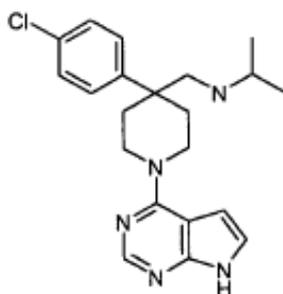
42E. Bisclorhidrato de [4-(4-clorofenil)piperidin-4-ilmetil]metilamina

Una solución 4M de ácido clorhídrico en dioxano (10 ml) se añadió gota a gota a una solución de 4-(4-clorofenil)-4-metilaminometil-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (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, los disolventes se concentraron para obtener bisclorhidrato de [4-(4-clorofenil)-piperidin-4-ilmetil]metilamina (132 mg, 0,42 mmol, 100%). Este compuesto se utilizó en el paso siguiente sin ninguna purificación adicional. LC-MS (LCT2) m/z 239 $[M+H^+]$, R_t 0,53 min.

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

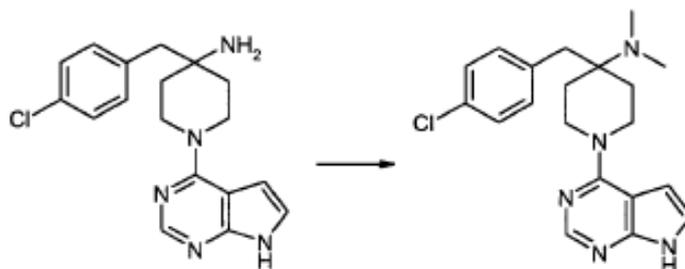
Una solución de 4-cloro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (15,5 mg, 0,1 mmol), bis-clorhidrato de [4-(4-clorofenil)piperidin-4-ilmetil]metilamina (34 mg, 0,11 mmol) y trietilamina (150 μ l, 0,7 mmol) en n-butanol (1ml) se calentó a 100°C en un reactor de microondas durante 60 minutos. Después de enfriar la mezcla de reacción, se concentraron los disolventes. La purificación en resina ácida SCX-II, utilizando como eluyente metanol y después amoniaco/metanol 2M, seguida de una purificación adicional mediante cromatografía flash en gel de sílice, utilizando como eluyente un 15% de metanol en diclorometano, dio como resultado [4-(4-clorofenil)-1-(7H-pirrol[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.

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

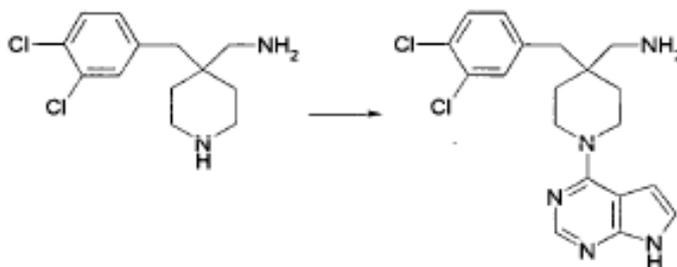
El compuesto indicado en el título se preparó mediante el método descrito en el Ejemplo 42, pero sustituyendo la metilamina por isopropilamina en el paso 42D. LC-MS (LCT2) m/z 384 $[M+H]^+$, R_t 2,80 min.

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

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

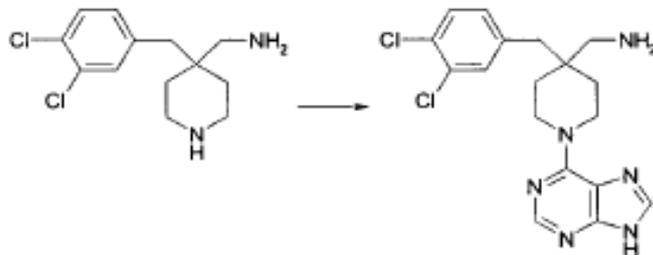
Una mezcla de 4-(4-clorobencil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperidin-4-ilamina del Ejemplo 17 (20 mg, 0,06 mmol), ácido fórmico (0,16 ml, 96%) y formaldehído (4 ml, 0,05 mmol, 37% en agua) se calentó a 100°C durante 48 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, la mezcla se ajustó a un pH básico de 10 mediante la adición de una disolución acuosa 1M de hidróxido de sodio, seguida por una extracción con acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se secó (Mg_2SO_4), filtró y concentró. Una cromatografía flash en columna de sílice, utilizando como eluyente un 15% de metanol en diclorometano, dio como resultado [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.

1H -NMR (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

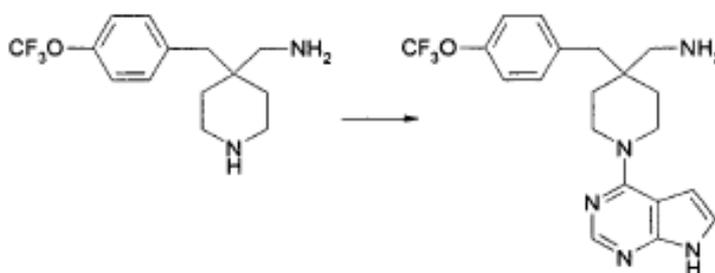
El compuesto indicado en el título se preparó utilizando los métodos descritos en el Ejemplo 19. LC-MS (LCT2) m/z 390 $[M+H]^+$, R_t 3,37 min.

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

Ejemplo 46: C-[4-(3,4-diclorobencil)-1-(9H-purin-6-il)piperidin-4-il]metilamina

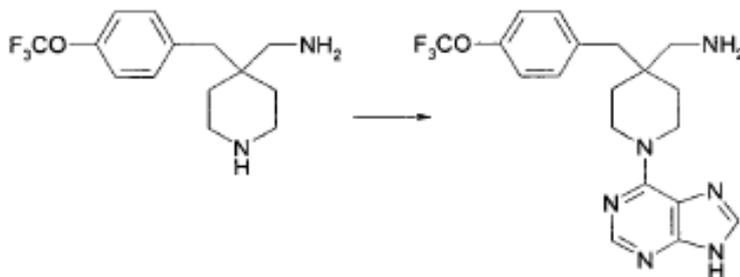
El compuesto indicado en el título se preparó utilizando los métodos descritos en los Ejemplos 19 y 23. LC-MS (LCT2) m/z 391 $[M+H]^+$, R_t 4,42 min.

- 5 1H -NMR (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-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-(4-trifluorometoxi-bencil)piperidin-4-il]metilamina

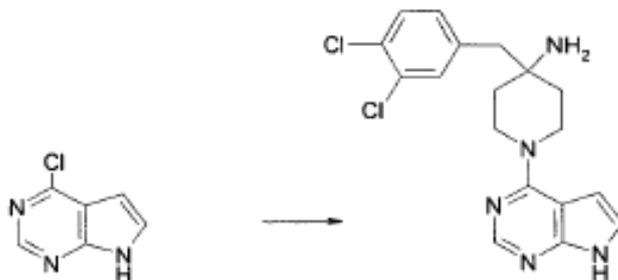
- 10 El compuesto indicado en el título se preparó utilizando los métodos descritos en el Ejemplo 19. LC-MS (LCT2) m/z 406 $[M+H]^+$, R_t 3,39 min.

1H -NMR (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-(9H-purin-6-il)-4-(4-trifluorometoxibencil)piperidin-4-il]metilamina

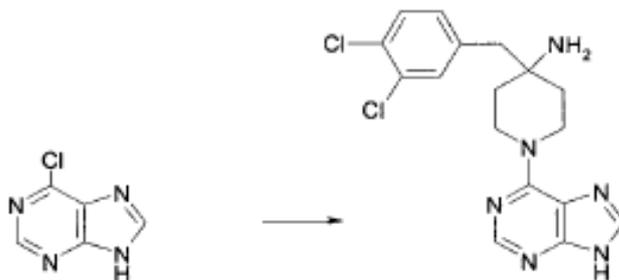
- 15 El compuesto indicado en el título se preparó utilizando los métodos descritos en los Ejemplos 19 y 23. LC-MS (LCT2) m/z 407 $[M+H]^+$, R_t 4,42 min.

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

Ejemplo 49: 4-(3,4-diclorobencil)-1-(7H-pirrolo[2,3]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilamina

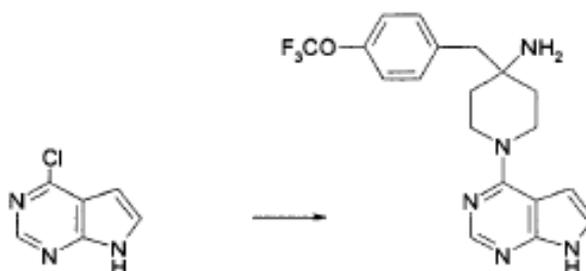
El compuesto indicado en el título se preparó utilizando los métodos descritos en el Ejemplo 17. LC-MS (LCT) m/z 376 $[M+H]^+$, R_t 3,30 min.

1H -NMR (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)

Ejemplo 50: 4-(3,4-diclorobencil)-1-(9H-purin-6-il)piperidin-4-ilamina

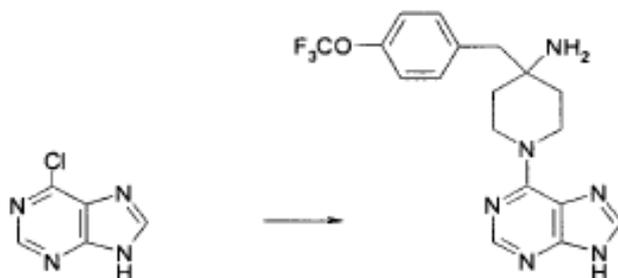
El compuesto indicado en el título se preparó utilizando los métodos descritos en los Ejemplos 17 y 18. LC-MS (LCT) m/z 377 $[M+H]^+$, R_t 4,19 min.

1H -NMR (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)

Ejemplo 51: 1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-(4-trifluorometoxi-bencil)piperidin-4-ilamina

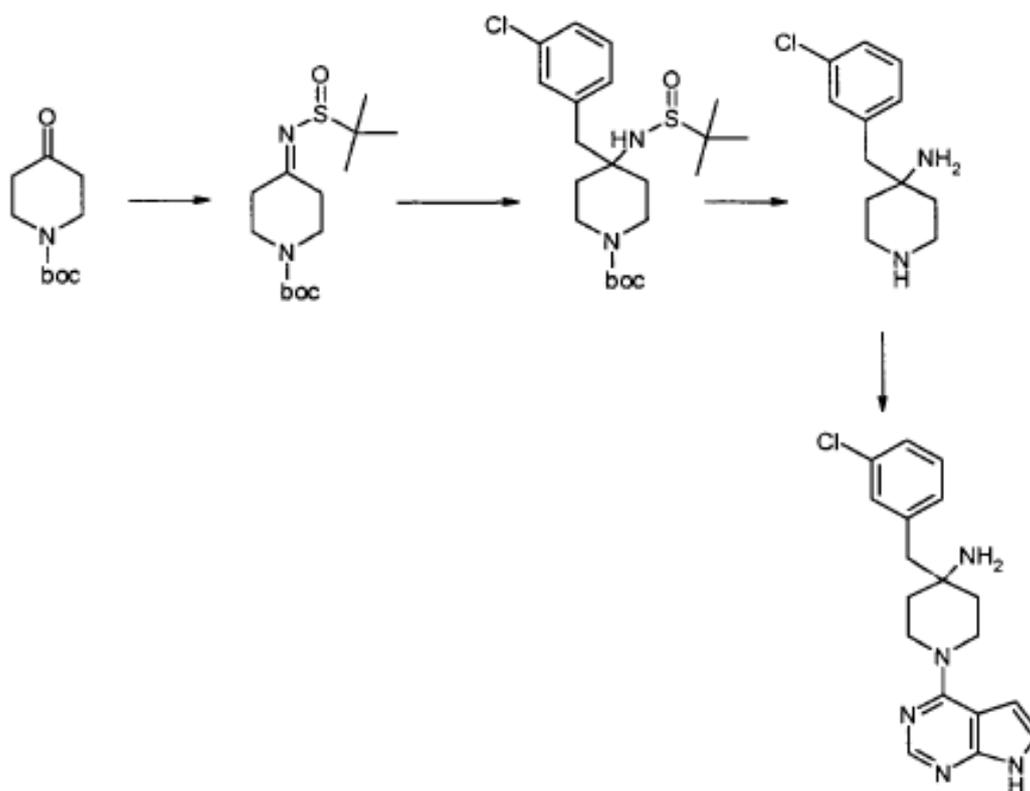
El compuesto indicado en el título se preparó utilizando los métodos descritos en el Ejemplo 17. LC-MS (LCT) m/z 392 $[M+H]^+$, R_t 3,34 min.

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

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

1H -NMR (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)

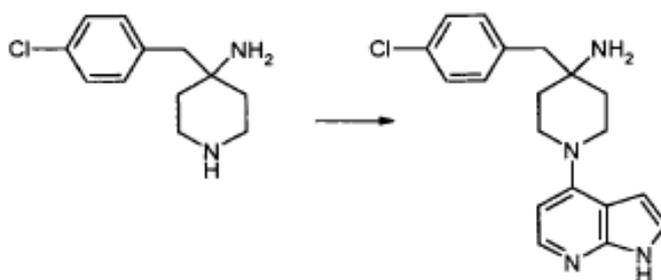
Ejemplo 53: 1-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-(3-clorobencil)piperidin-4-ilamina**53A. 4-(3-clorobencil)-4-(2-metilpropil-2-sulfinilamino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo**

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) se sometió a reflujo bajo nitrógeno durante 5 horas. La solución enfriada se diluyó con salmuera (10 ml) y acetato de etilo (10 ml). La suspensión se agitó, se filtró a través de Celite y se lavó con acetato de etilo (10 ml). El filtrado bifásico se separó y la capa orgánica se secó (Na_2SO_4), filtró y concentró para obtener la sulfinimina cruda (0,293 g). La sulfinimina cruda (0,293 g) se suspendió en THF seco (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después se añadió una solución de bromuro de 3-clorobencil-magnesio (aproximadamente 4 mmol) (recién preparada en forma de una solución en dietil éter a partir de bromuro de 3-clorobencilo y magnesio) para producir una solución naranja. Tres horas después, la mezcla se diluyó con cloruro de amonio acuoso saturado (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml). El extracto se lavó con agua (20 ml) y salmuera (10 ml) y se secó (Na_2SO_4), filtró y concentró. Una cromatografía flash en columna, utilizando como eluyente un 50% de acetato de etilo - hexanos, dio como resultado 4-(3-clorobencil)-4-(2-metilpropil-2-sulfinilamino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en forma de una espuma de color paja (0,139 g, 0,324 mmol, 31%). LC-MS (LCT) m/z 451,453 $[M+Na]^+$, R_t 8,22 min.

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

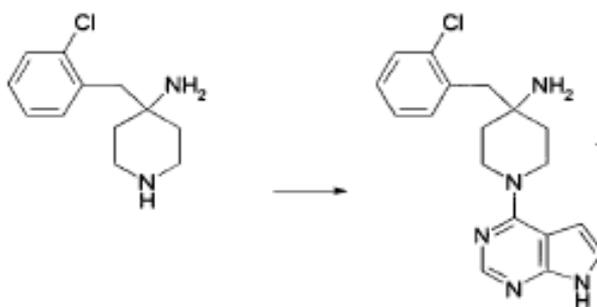
Una solución de 4-(3-clorobencil)-4-(2-metilpropil-2-sulfinilamino)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,134 g, 0,312 mmol) y HCl 4M en dioxano (2 ml, 8 mmol), en metanol seco (2 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla se concentró y después se aplicó a un cartucho de resina ácida (SCX-II, 5 g) y se eluyó con metanol y amoniaco-metanol 2M. Las fracciones que contenían amina se purificaron adicionalmente en un cartucho de resina básica (NH₂, 2g), utilizando metanol como eluyente, para obtener la amina cruda en forma de un aceite amarillo (0,063 g). Una solución de la amina cruda (0,063 g), trietilamina (0,3 ml, 2 mmol) y 4-4-cloro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (0,039 g, 0,25 mmol) en 1-butanol seco (1 ml) se sometió a reflujo bajo nitrógeno durante 16 horas. La solución se concentró y aplicó a una columna de resina ácida (SCX, 2 g) y después se eluyó con metanol y amoniaco-metanol 1M. Las fracciones básicas se combinaron y concentraron. Una cromatografía flash en columna de sílice, utilizando como eluyente un 10% de metanol - diclorometano, dio como resultado el producto en forma de un aceite amarillo. La trituración y el lavado con dietil éter dieron como resultado un sólido de color crema (0,031 g, 0,0907 mmol, 29%). LC-MS (LCT) *m/z* 344, 342 [M+H⁺], R_t 2,90 min.

¹H-NMR (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-clorobencil)-1-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-4-ilamina

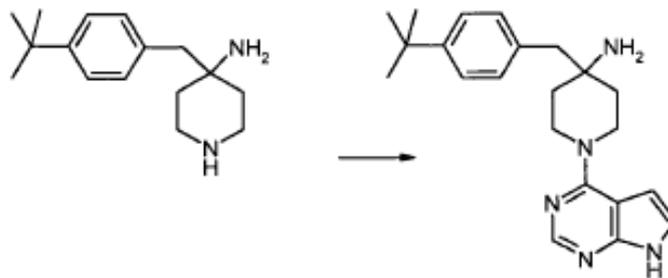
El compuesto indicado en el título se preparó de forma similar a los Ejemplos 14 y 17, utilizando 4-fluor-1-triisopropilsilanil-1H-pirrol[2,3-b]piridina (Org Lett 2003, 5, 5023-5026) en lugar de 4-cloro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina, con NMP como disolvente y calentamiento por microondas a 160°C. LC-MS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

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

Ejemplo 55: 4-(2-clorobencil)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilamina

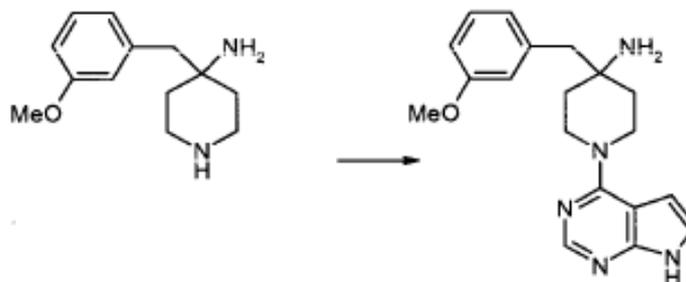
El compuesto indicado en el título se preparó tal como se describe en el Ejemplo 53. LC-MS (LCT2) *m/z* 342 [M+H⁺], R_t 2,86 min.

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

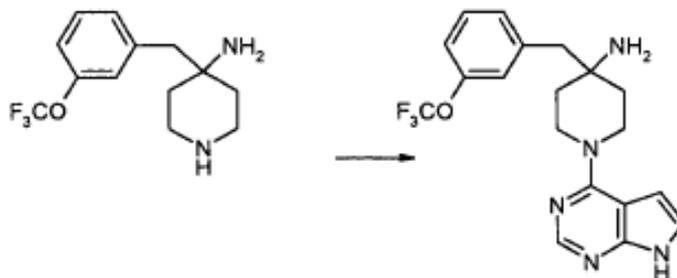
El compuesto indicado en el título se preparó tal como se describe en el Ejemplo 53. LC-MS (LCT2) m/z 364 $[M+H]^+$, R_t 4,24 min.

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

Ejemplo 57: 4-(3-metoxibencil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilamina

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

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

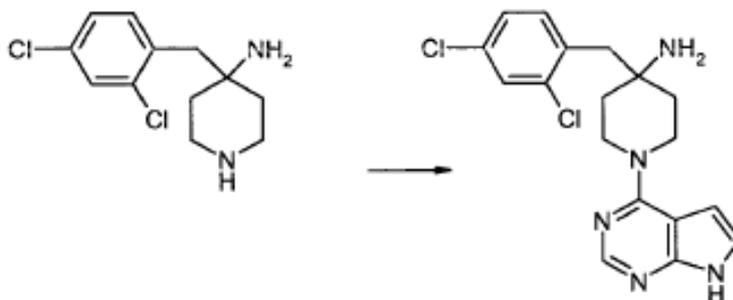
Ejemplo 58: 4-(3-trifluorometoxibencil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilamina

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

1H -NMR (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)

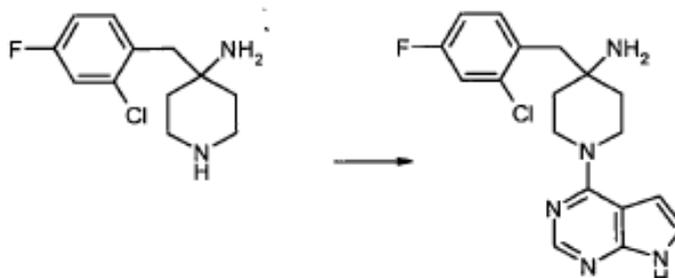
Ejemplo 59: 4-(2,4-diclorobencil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilamina



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

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (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)

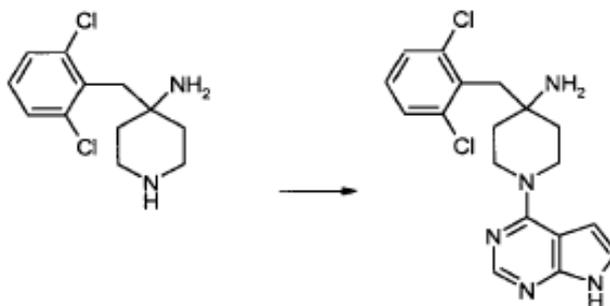
Ejemplo 60: 4-(2-cloro-4-fluorobencil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilamina



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

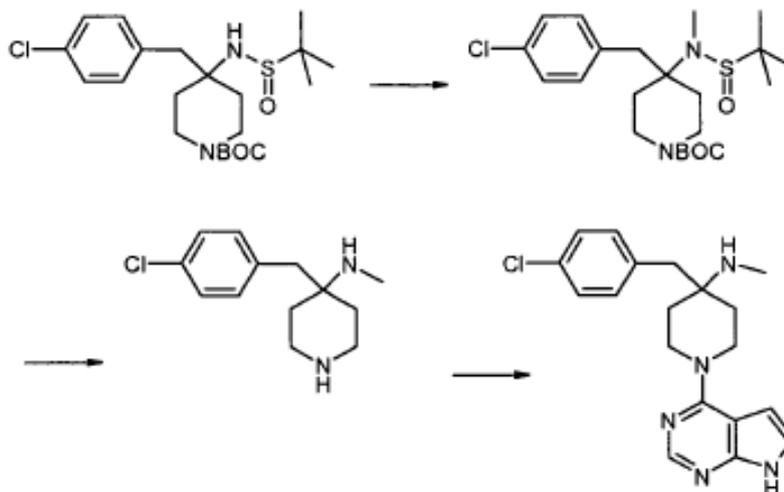
$^1\text{H-NMR}$ (MeOD) δ 1,56-1,59 (2H, m), 1,76-1,81 (2H, m), 2,92 (2H, s), 3,64-3,68 (2H, m), 4,36-4,38 (2H, m), 6,58-6,59 (1H, m), 7,01-7,05 (1H, m), 7,09-7,10 (1H, m), 7,19-7,21 (1H, m), 7,35-7,38 (1H, m), 8,11 (1H, s)

Ejemplo 61: 4-(2,6-diclorobencil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilamina



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

$^1\text{H-NMR}$ (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)

Ejemplo 62: [4-(4-clorobencil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il]metilamina**62A. 4-(4-clorobencil)-4-(2-metilpropil-2-sulfinilamino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo**

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

5 62B. 4-(4-clorobencil)-4-[metil(2-metilpropil-2-sulfinil)amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

10 A una solución de 4-(4-clorobencil)-4-(2-metilpropil-2-sulfinilamino)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (205 mg, 0,478 mmol) en DMF (4,8 ml), a 0°C, se añadió hidruro de sodio (25 mg de una dispersión al 60% en aceite mineral, 0,621 mmol). Quince minutos después se añadió yoduro de metilo (33 ml, 0,526 mmol) y la solución se calentó a temperatura ambiente. Doce horas después se añadió hidruro de sodio (120 mg, dispersión al 60% en aceite mineral, 3,00 mmol) y yoduro de metilo (165 ml, 2,65 mmol). Treinta minutos después se añadió agua (20 ml) y la solución se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y se secaron sobre sulfato de magnesio, y el producto crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de sílice, utilizando como eluyente un 66% de acetato de etilo - hexanos, para obtener el producto indicado en el título en forma de un aceite (163 mg, 77%). LC-MS (LCT2) m/z 465 $[M+Na^+]$, R_t 8,41 min.

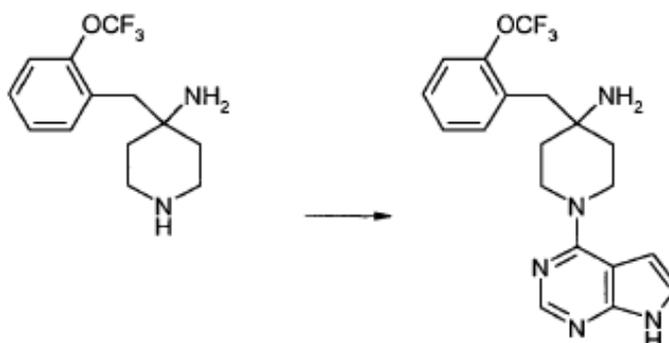
15 62C. [4-(4-clorobencil)piperidin-4-il]metilamina

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

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

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

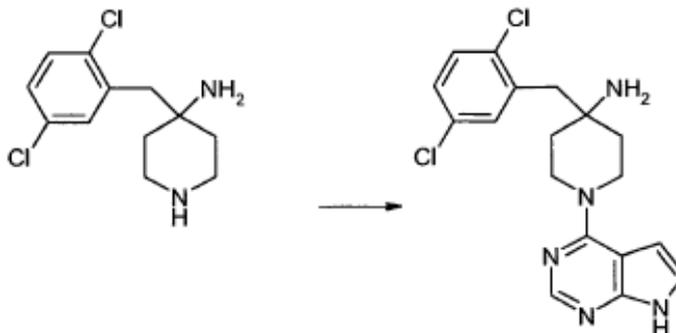
1H -NMR (MeOD) δ 1,62-1,65 (4H, m), 2,44 (3H, s), 2,82 (2H, s), 3,74-3,78 (2H, m), 4,21-4,34 (2H, m), 6,61-6,62 (1H, m), 7,10-7,12 (1H, m), 7,17-7,19 (2H, m), 7,30-7,32 (2H, m), 8,12 (1H, s)

Ejemplo 63: 1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-(2-trifluorometoxi-bencil)piperidin-4-ilamina

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

1H -NMR (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)

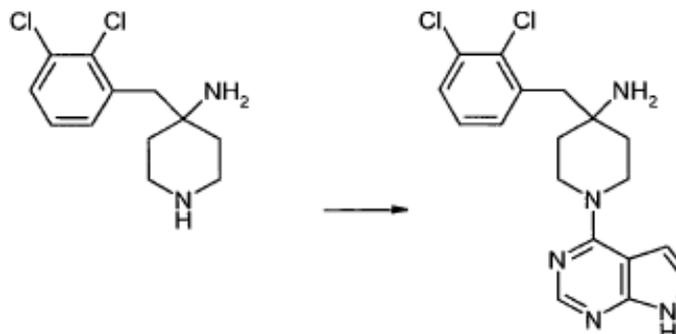
5 **Ejemplo 64:** 4-(2,5-diclorobencil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilamina



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

10 1H -NMR (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)

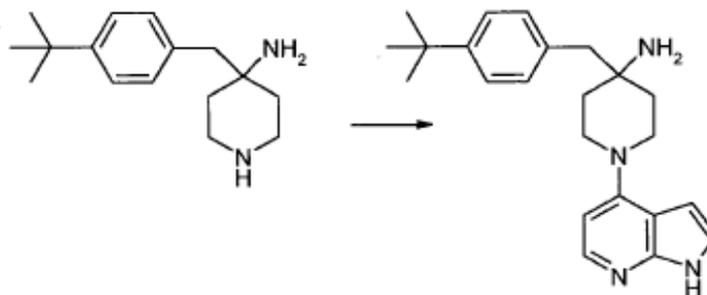
Ejemplo 65: 4-(2,3-diclorobencil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilamina



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

15 1H -NMR (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)

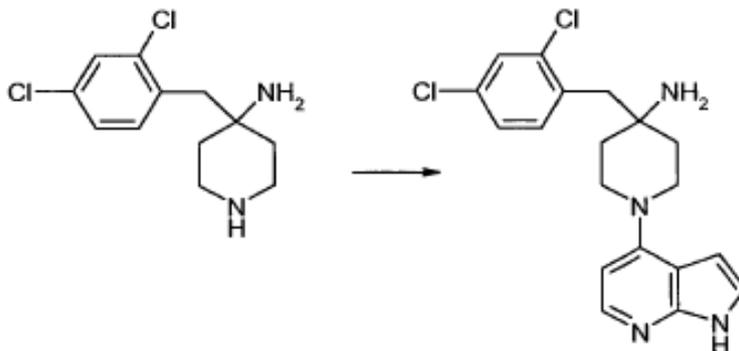
Ejemplo 66: 4-(4-terc-butilbencil)-1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-4-ilamina



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

$^1\text{H-NMR}$ (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-diclorobencil)-1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-4-ilamina

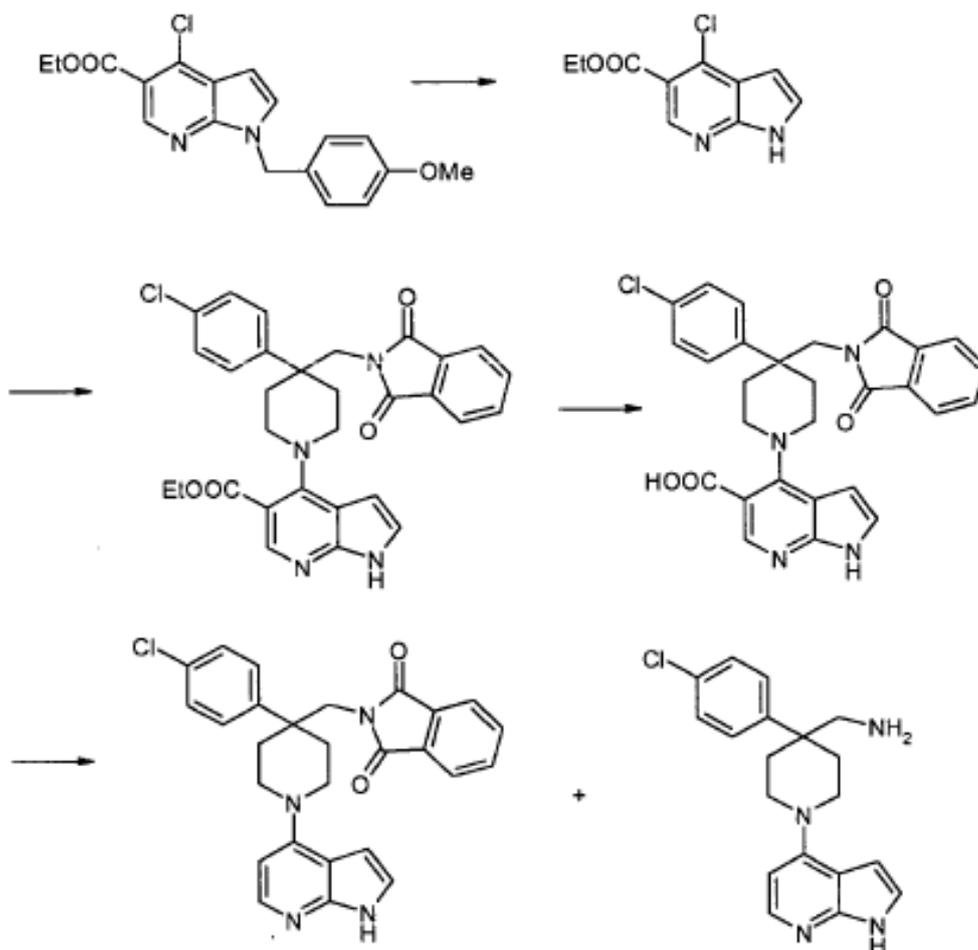


5 El compuesto indicado en el título se preparó de forma similar al Ejemplo 54. LC-MS (LCT2) m/z 375, 377, 379 $[\text{M}+\text{H}^+]$, R_t 2,80 min.

$^1\text{H-NMR}$ (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, $J=8, 2\text{Hz}$), 7,29 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$), 7,38 (1H, d, $J=2$), 7,80 (1H, d, $J=6\text{ Hz}$)

Ejemplo 68: C-[4-(4-clorofenil)-1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-4-il]-metilamina

10



68A. 4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxilato de etilo

5 A una solución de 4-cloro-1-(4-metoxibencil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxilato de etilo (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 añadió H₂SO₄ conc. (1,5 ml) y anisol (3 ml) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó a esta temperatura durante 3 horas y después se ajustó lentamente a un pH básico mediante la adición de NaHCO₃ acuoso helado. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y concentraron. El residuo se filtró y lavó con n-hexanos para obtener un sólido amarillo (1,04 g, 46%). LC-MS (LCT2) *m/z* 226 [M+H⁺], R_t 6,22 min.

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

10 Una mezcla 4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxilato de etilo (34 mg, 0,15 mmol), y 2-[4-(4-clorofenil)piperidin-4-ilmetil]isoindol-1,3-diona (preparada por tratamiento de clorhidrato de C-[4-(4-clorofenil)piperidin-4-il]metilamina, Ejemplo 14, Paso 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. Los sólidos resultantes se desmenuzaron, se lavaron con metanol, se filtraron y se secaron para obtener 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]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxílico

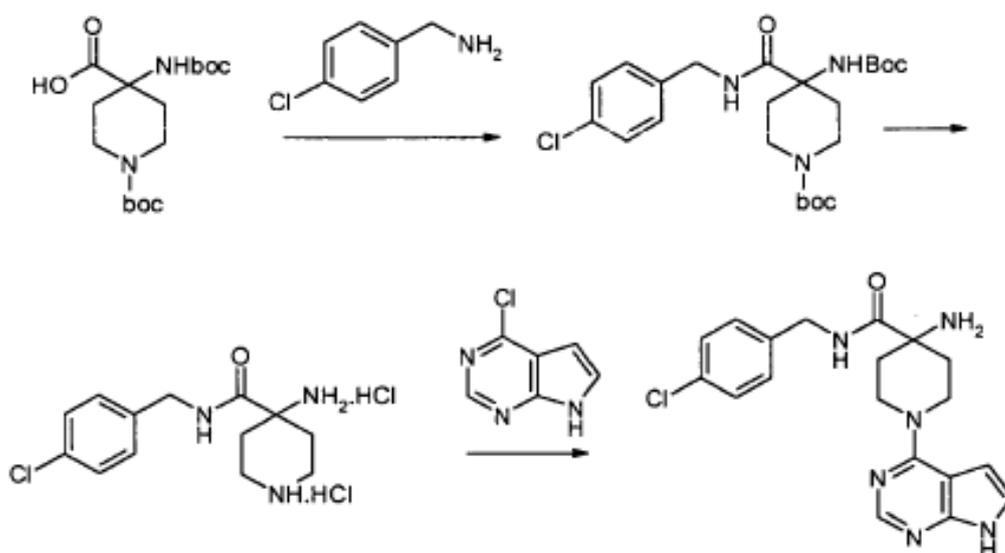
20 Se hidrolizó 4-[4-(4-clorofenil)-4-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-ilmetil)-piperidin-1-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxilato de etilo (49 mg, 0,09 mmol) en una mezcla de NaOH 2M (1 ml) y 1,4 dioxano (1 ml) a 80°C durante una noche. La solución se acidificó mediante la adición gota a gota de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

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

25 Una mezcla de ácido 4-[4-(4-clorofenil)-4-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-ilmetil)piperidin-1-il]-1H-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. La suspensión resultante se filtró y el filtrado se concentró. La TLC preparatoria dio como resultado el producto (4 mg, 47%). LC-MS (LCT2) *m/z* 342 [M+H⁺], R_t 2,19 min.

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



69A. 4-*tert*-butoxicarbonilamino-4-(4-cloro-bencilcarbamoil)piperidini-1-carboxilato de *tert*-butilo

35 A una mezcla de mono-*tert*-butil éster de ácido 4-*tert*-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. Después se añadió N-

5 etildiisopropilamina (0,38 ml, 2,1 mmol) a la solución y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos. Luego se añadió 4-clorobencilamina (70 μ l, 0,57 mmol) y la solución se agitó durante 23 horas a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se repartió entre diclorometano (10 ml) y agua (10 ml). La fase acuosa se extrajo adicionalmente con diclorometano (20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Mg_2SO_4), filtraron y concentraron. Una cromatografía flash en columna de sílice, utilizando como eluyente un 4% de metanol en diclorometano, dio como resultado 4-terc-butoxicarbonilamino-4-(4-cloro-bencilcarbamoi)l)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (177 mg, 0,38 mmol, 86%). LC-MS (LCT2) m/z 490 $[M+Na^+]$, R_t 8,09 min.

69B. *Diclorhidrato de 4-clorobencilamida de ácido 4-aminopiperidin-4-carboxílico*

10 Una solución 4M de HCl en dioxano (7,7 ml, 31 mmol) se añadió gota a gota a una solución de 4-terc-butoxicarbonilamino-4-(4-cloro-bencilcarbamoi)l)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (96 mg, 0,20 mmol) en metanol (7,7 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Los disolventes se concentraron para obtener diclorhidrato de 4-clorobencilamida de ácido 4-amino-piperidin-4-carboxílico (71 mg, 0,20 mmol, 100%), que se utilizó en el siguiente paso sin ninguna purificación adicional.

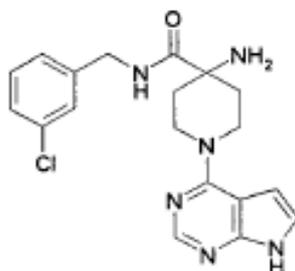
1H -NMR (500 MHz, CD_3OD): 2,18 (2H, *m*), 2,64 (2H, *m*), 3,44 (4H, *m*), 4,47 (2H, *s*), 7,36 (4H, *m*).

15 69C. *4-clorobencilamida de ácido 4-amino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)- piperidin-4-carboxílico*

20 Una mezcla desgasificada de diclorhidrato de 4-clorobencilamida de ácido 4-aminopiperidin-4-carboxílico (48 mg, 0,13 mmol), 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (21 mg, 0,12 mmol), trietilamina (126 μ l, 0,9 mmol) y n-butanol (1,2 ml) se agitó a 100°C durante 18 horas. Los disolventes se eliminaron por evaporación y la mezcla cruda se purificó primero en una resina ácida SCX-II, utilizando como eluyente metanol y después amoníaco/metanol 2M, y a continuación mediante TLC preparatoria, utilizando como eluyente un 10% de metanol en diclorometano, para obtener 4-clorobencilamida de ácido 4-amino-1-(7H-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.

1H -NMR (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*)

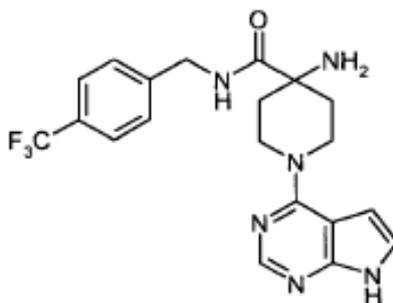
25 **Ejemplo 70: 3-clorobencilamida de ácido 4-amino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-carboxílico**



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

30 1H -NMR (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*)

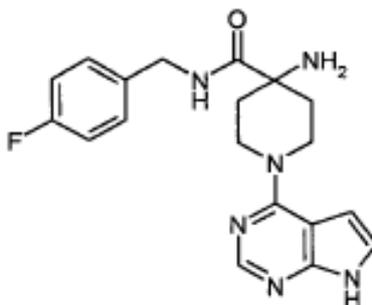
Ejemplo 71: 4-trifluorometil-bencilamida de ácido 4-amino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-carboxílico



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

1H -NMR (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)

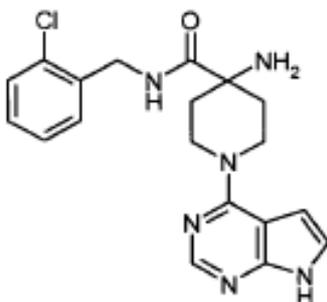
5 **Ejemplo 72:** 4-fluorobencilamida de ácido 4-amino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-carboxílico



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

10 1H -NMR (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)

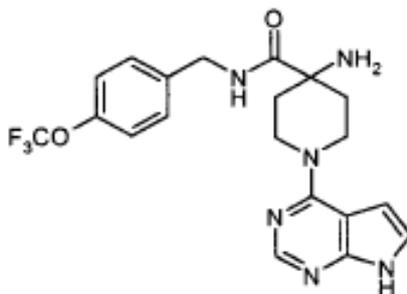
Ejemplo 73: 2-clorobencilamida de ácido 4-amino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-carboxílico



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

15 1H -NMR (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)

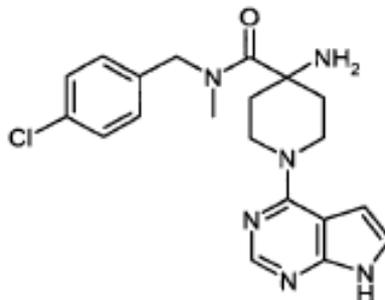
Ejemplo 74: 4-trifluorometoxi-bencilamida de ácido 4-amino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-carboxílico



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

1H -NMR (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)

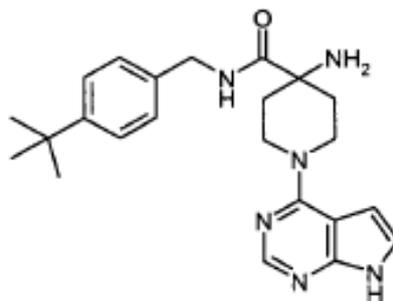
Ejemplo 75: (4-clorobencil)metilamida de ácido 4-amino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-carboxílico



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

1H -NMR (MeOD) δ 1,76-1,78 (2H, m), 2,33-2,37 (2H, m), 3,18 (3H, br s), 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)

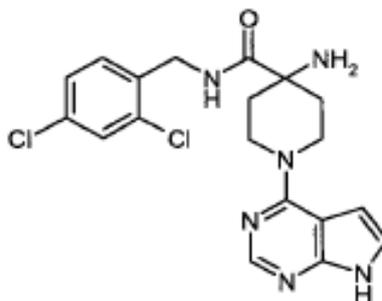
Ejemplo 76: 4-terc-butilbencilamida de ácido 4-amino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-carboxílico



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

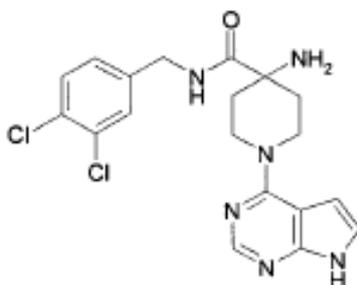
1H -NMR (MeOD) δ 1,31 (9H, s), 1,56-1,63 (2H, m), 2,18-2,25 (2H, m), 3,60-3,70 (2H, m), 4,37 (2H, s), 4,40-4,50 (2H, m), 6,65 (1H, d, $J = 4$ Hz), 7,14 (1H, d, $J = 4$ Hz), 7,24 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7,36 (2H, d, $J = 8$ Hz), 8,14 (1H, s)

Ejemplo 77: 2,4-diclorobencilamida de ácido 4-amino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-carboxílico



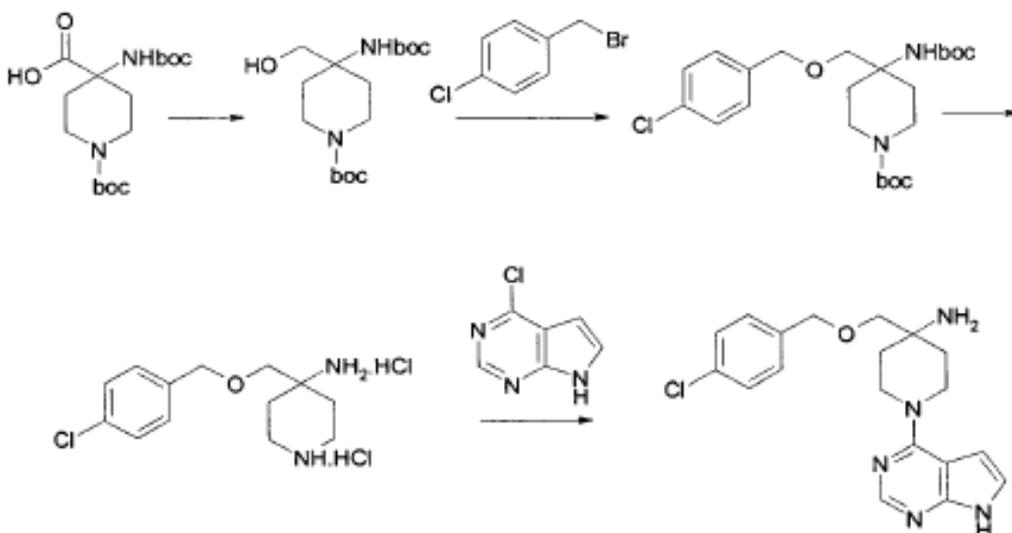
El compuesto indicado en el título se preparó tal como se describe en el Ejemplo 69. LC-MS (LCT2) m/z 419 $[M+H]^+$, R_t 3,69 min.

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

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

1H -NMR (MeOD) δ 1,60-1,62 (2H, m), 2,18-2,24 (2H, m), 3,65-3,70 (2H, m), 4,37 (2H, s), 4,48-4,50 (2H, m), 6,64 (1H, d, $J = 4$ Hz), 7,13 (1H, d, $J = 4$ Hz), 7,22-7,24 (1H, m), 7,46-7,48 (2H, m), 8,14 (1H, s)

Ejemplo 79: 4-(4-clorobenciloximetil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperidin-4-ilamina**79A. 4-terc-butoxicarbonilamino-4-hidroximetil-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo**

Una solución 1M de hidruro de litio-aluminio en tetrahidrofurano (1,66 ml, 1,66 mmol) se añadió gota a gota a una solución enfriada (0°C) de mono-terc-butil éster de ácido 4-terc-butoxicarbonilamino-piperidin-1,4-dicarboxílico (400 mg, 1,1 mmol) en tetrahidrofurano seco (5 ml). La solución se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después se añadió agua (172 μ l) y un 10% de hidróxido de sodio acuoso (232 μ l) y la mezcla se agitó durante 2 horas. Luego se añadió más agua (172 ml) y la mezcla se filtró a través de un tampón de Celite y se lavó con dietil éter. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en columna de sílice, utilizando como eluyente metanol en diclorometano, para obtener 4-terc-butoxicarbonilamino-4-hidroximetil-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (178 mg, 0,54 mmol, 49%). LC-MS (LCT2) m/z 353 $[M+Na^+]$, R_t 6,67 min.

79B. 4-terc-butoxicarbonilamino-4-(4-cloro-benciloximetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución fría (0°C) de 4-terc-butoxicarbonilamino-4-hidroximetil-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (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. La suspensión se agitó vigorosamente a 0°C durante 15 minutos y después se añadió bromuro de 4-clorobencilo (14 mg, 0,066 mmol). Después de 45 minutos de agitación a 0°C, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente. Cuando la TLC mostró que el material de partida se había consumido por completo, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (5 ml) y agua (2 ml). La fase acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Mg_2SO_4), filtraron y concentraron. Una cromatografía flash en columna de sílice, utilizando como eluyente un 1% de metanol en diclorometano, dio como resultado 4-terc-butoxicarbonilamino-4-(4-cloro-benciloximetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (6 mg, 0,013 mmol, 22%). LC-MS (LCT2) m/z 477 $[M+Na^+]$, R_t 8,74 min.

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

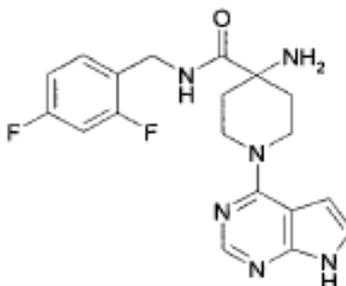
Una solución 4M de HCl en dioxano (0,68 ml, 2,7 mmol) se añadió gota a gota a una solución de 4-terc-butoxicarbonilamino-4-(4-cloro-benciloximetil)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (12 mg, 0,028 mmol) en metanol (1 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Los disolventes se eliminaron por evaporación para obtener diclorhidrato de 4-(4-cloro-benciloximetil)piperidin-4-ilamina (9,2 mg, 0,028 mmol, 100%), que se utilizó en el siguiente paso sin ninguna purificación adicional.

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

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

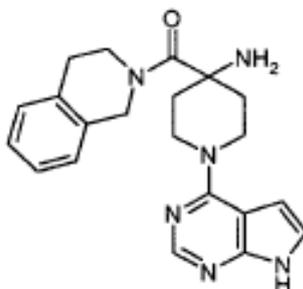
Una mezcla desgasificada de diclorhidrato de 4-(4-cloro-benciloximetil)-piperidin-4-ilamina (9,2 mg, 0,028 mmol), 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (5,9 mg, 0,035 mmol), trietilamina (36 µl, 0,2 mmol) y n-butanol (0,35 ml) se agitó a 100°C durante 17 horas. Los disolventes se eliminaron por evaporación. La mezcla cruda se purificó en una resina ácida SCX-II, utilizando como eluyente metanol y después amoníaco/metanol 2M, y luego mediante TLC preparatoria, utilizando como eluyente un 10% de metanol en diclorometano, para obtener 4-(4-cloro-benciloximetil)-1-(7H-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_t 3,19 min.

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

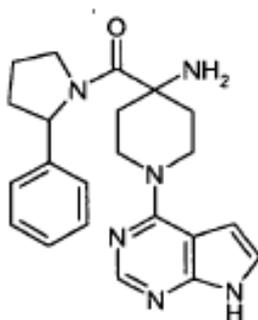
El compuesto indicado en el título se preparó tal como se describe en el Ejemplo 69. LC-MS (LCT2) *m/z* 387 [M+H⁺], R_t 2,46 min.

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

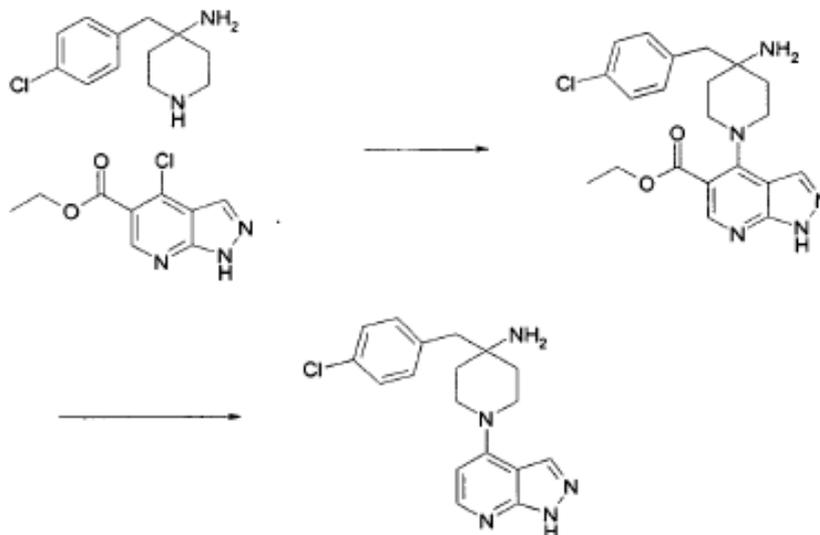
El compuesto indicado en el título se preparó tal como se describe en el Ejemplo 69. LC-MS (LCT2) *m/z* 377 [M+H⁺], R_t 2,73 min.

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

Ejemplo 82: [4-amino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il]-(2-fenilpirrolidin-1-il)metanona

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

1H -NMR (CD_3OD) 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-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)piperidin-4-ilamina**83A. 4-[4-amino-4(4-clorobencil)piperidin-1-il]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de etilo**

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

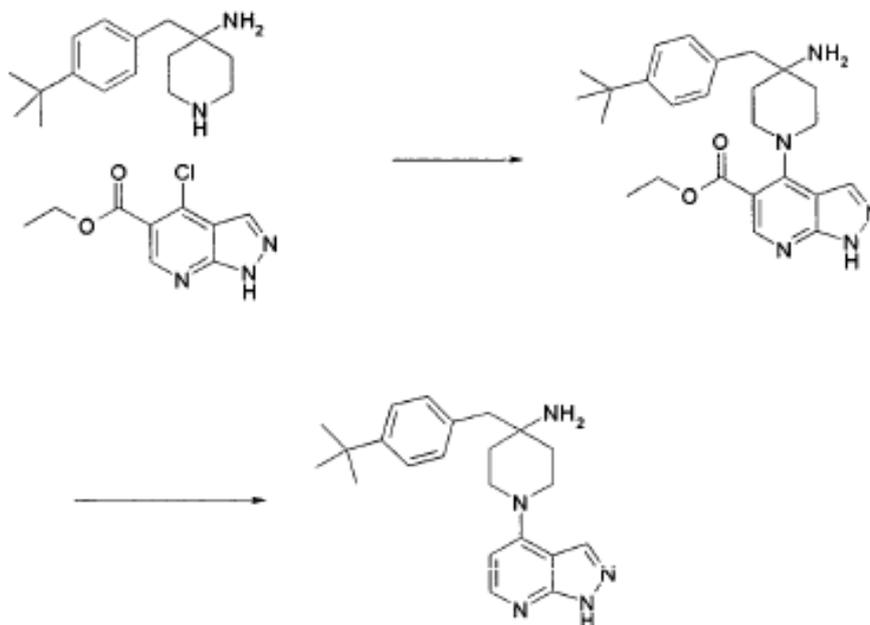
1H -NMR (d_6 -DMSO) δ 1,30 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1,36 (2H, m), 1,68 (2H, m), 2,68 (2H, s), 3,50 (2H, m), 3,60 (2H, m), 4,25 (2H, q, $J = 7$ Hz), 7,25 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,35 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,20 (1H, s), 8,40 (1H, s), 13,50 (1H, s)

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

Se suspendió 4-[4-amino-4(4-clorobencil)piperidin-1-il]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de etilo (55 mg, 0,13 mmol) en hidróxido de potasio 2M (1,5 ml) y se irradió en un reactor de microondas (250 W) durante 2 horas a 120°C. Después de enfriar la suspensión, se añadió agua (2 ml) y los sólidos formados se recogieron por filtración. El filtrado se extrajo con acetato de etilo (2 x 4 ml) y se secó (Na_2SO_4). Los extractos se evaporaron y los sólidos amarillos resultantes se combinaron con el material previo y se disolvieron en acetona (10 ml) y *n*-hexanos (2 ml). Los disolventes se concentraron hasta que se produjo la precipitación. Los sólidos se recogieron por filtración y se lavaron con *n*-hexanos para obtener 4-(4-clorobencil)-1-(1H-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 $[M+H]^+$, R_t 2,07 min.

$^1\text{H-NMR}$ (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)

Ejemplo 84: 4-(4-terc-butilbencil)-1-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)piperidin-4-ilamina



5 84A. 4-[4-amino-4-(4-terc-butilbencil)piperidin-1-il]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de etilo

Una mezcla de 4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxilato de etilo (Ejemplo 68A) (50 mg, 0,22 mmol), clorhidrato de 4-(4-terc-butilbencil)piperidin-4-ilamina (70,8 mg, 0,22 mmol) y trietilamina (150 ml) en n-butanol (1,5 ml) se irradió en un horno microondas (200 W) durante 1 hora a 100°C. Después de enfriar la mezcla se evaporó el disolvente y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc-MeOH 4:1) para obtener un sólido de color hueso (63 mg, 65%). LC-MS (LCT2) m/z 436 $[\text{M}+\text{H}^+]$, R_t 5,01 min.

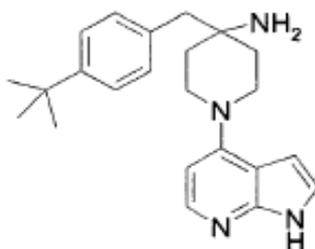
$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ 1,38 (9H, s), 1,38 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1,85 (4H, m), 3,0 (2H, s), 3,62 (2H, m), 3,70 (2H, m), 4,25 (2H, q, $J = 7$ Hz), 7,15 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,30 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 8,20 (1H, s), 8,40 (1H, s), 13,45 (1H, s)

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

Se suspendió 4-[4-amino-4-(4-terc-butilbencil)piperidin-1-il]-1H-pirazolo-[3,4-b]piridin-5-carboxilato de etilo (23 mg, 0,053 mmol) en hidróxido de potasio 2M (1 ml) y se irradió en un reactor de microondas (250 W) durante 2 horas a 120°C. Después se enfriar la suspensión, se añadió agua (2 ml) y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 4 ml). Las capas orgánicas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para obtener un sólido amarillo (9 mg, 47%). LC-MS (LCT2) m/z 364 $[\text{M}+\text{H}^+]$, R_t 2,80 min.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) 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)

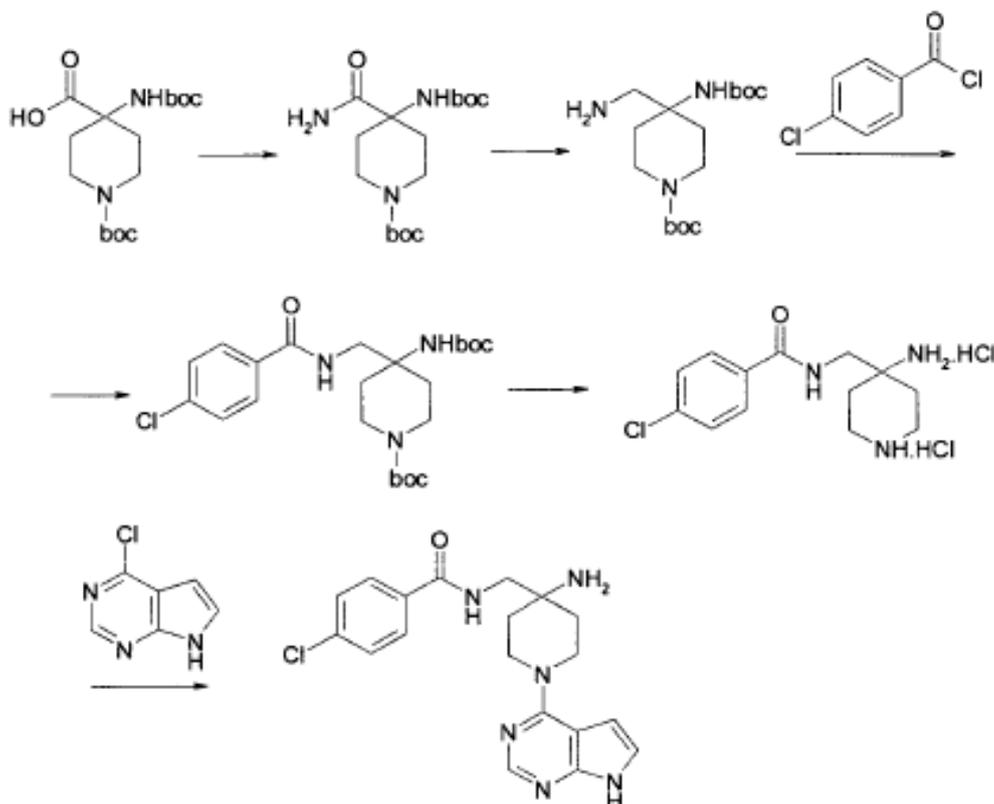
Ejemplo 85: 4-(4-terc-butilbencil)-1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-4-ilamina



El compuesto indicado en el título se preparó tal como se describe en el Ejemplo 54. LC-MS (LCT2) m/z 363 $[\text{M}+\text{H}^+]$, R_t 3,19 min.

$^1\text{H-NMR}$ (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-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilmetil]-4-clorobenzamida



5

86A. 4-*tert*-butoxicarbonilamino-4-carbamoil-piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

A una solución agitada de mono-*tert*-butil éster de ácido 4-*tert*-butoxicarbonilamino-piperidin-1,4-dicarboxílico (149 mg, 0,44 mmol) en DMF (9 ml) se añadió hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (150 mg, 1,1 mmol) y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (214 mg, 1,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 80 minutos y se añadió hidróxido de amonio (1,2 ml, sol. ac. de amoníaco). Después de otras 20 horas de agitación a temperatura ambiente se añadió salmuera (18 ml) y agua (3 ml) a la mezcla de reacción. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 12 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron (Mg_2SO_4), filtraron y concentraron para obtener 4-*tert*-butoxicarbonilamino-4-carbamoil-piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (147 mg, 0,43 mmol, 97%). LC-MS (LCT2) m/z 366 [$\text{M}+\text{Na}^+$], R_t 6,63 min.

15 86B. 4-aminometil-4-*tert*-butoxicarbonilamino-piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

Una solución 1M de complejo de borano en THF (2,25 ml, 2,25 mmol) se añadió a una solución fría (0°C) de 4-*tert*-butoxicarbonilamino-4-carbamoil-piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (107 mg, 0,3 mmol) en THF (4,3 ml). Después de 5 minutos de agitación a 0°C, se dejó que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó adicionalmente a 60°C y se agitó durante una noche. Después se enfrió a temperatura ambiente y se añadió metanol (5,1 ml). Después de 30 minutos de agitación, los disolventes se eliminaron por evaporación. La mezcla de reacción se repartió entre una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 ml) y diclorometano (10 ml). Después de una extracción adicional de la fase acuosa con diclorometano (20 ml), las fases orgánicas combinadas se secaron (Mg_2SO_4), filtraron y concentraron. Una cromatografía flash en columna de sílice, utilizando como eluyente un 5% de metanol en diclorometano, dio como resultado 4-aminometil-4-*tert*-butoxicarbonilamino-piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (5,5 mg, 0,017 mmol, 6%). LC-MS (LCT2) m/z 352 [$\text{M}+\text{Na}^+$], R_t 7,16 min.

86C. 4-*tert*-butoxicarbonilamino-4-[(4-cloro-benzoilamino)metil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

A una solución de 4-aminometil-4-*tert*-butoxicarbonilamino-piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (12,2 mg, 0,037 mmol) y trietilamina (16 μl , 0,12 mmol) en diclorometano seco (4 ml) se añadió cloruro de 4-clorobenoilo (5 μl , 0,037 mmol). Después de 18 horas de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre diclorometano (2 ml) y agua (1 ml) con un 10% de hidróxido de sodio acuoso (0,1 ml). Las dos capas se separaron y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con diclorometano (2 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron

(Mg₂SO₄), filtraron y concentraron. La TLC preparatoria, utilizando como eluyente un 10% de metanol-diclorometano, dio como resultado 4-terc-butoxicarbonilamino-4-[(4-cloro-benzoilamino)metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (6 mg, 0,013 mmol, 35%). LC-MS (LCT2) *m/z* 490 [M+Na⁺], R_t 8,20 min.

86D. Diclorhidrato de N-(4-aminopiperidin-4-ilmetil)-4-clorobenzamida

5 Una solución 4M de HCl en dioxano (0,3 ml, 1,2 mmol) se añadió gota a gota a una solución de 4-terc-butoxicarbonilamino-4-[(4-cloro-benzoilamino)metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (5,8 mg, 0,012 mmol) en metanol (0,5 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Los disolventes se concentraron para obtener diclorhidrato de N-(4-aminopiperidin-4-ilmetil)-4-clorobenzamida (6,1 mg, cuantitativo), que se utilizó en el siguiente paso sin ninguna purificación adicional.

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

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

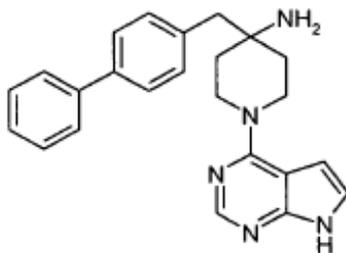
15 Una mezcla desgasificada de diclorhidrato de N-(4-aminopiperidin-4-ilmetil)-4-clorobenzamida cruda (6,1 mg), 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (2,6 mg, 0,016 mmol), trietilamina (16 μl, 0,09 mmol) y n-butanol (0,3 ml) se agitó a 100°C durante 17 horas. Los disolventes se concentraron. La mezcla cruda se purificó primero en una resina ácida SCX-II, utilizando como eluyente metanol y después amoníaco-metanol 2M, y luego mediante TLC preparatoria, utilizando como eluyente un 15% de metanol-diclorometano, para obtener N-[4-amino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilmetil]-4-clorobenzamida (3,3 mg, 0,009 mmol, 69% en 2 pasos). LC-MS (LCT2) *m/z* 385 [M+H⁺], R_t 2,58 min.

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

Ejemplos 87 a 90

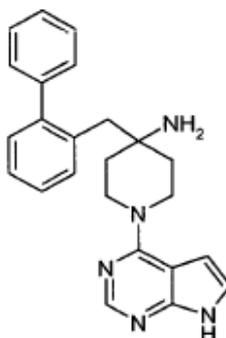
Los compuestos de los Ejemplos 87 a 90 se prepararon siguiendo los métodos arriba descritos, o métodos análogos a éstos.

Ejemplo 87: 4-bifenil-4-ilmetil-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilamina

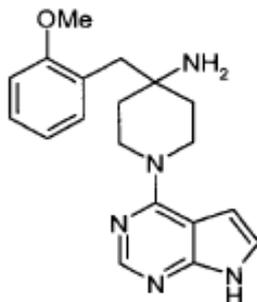


25

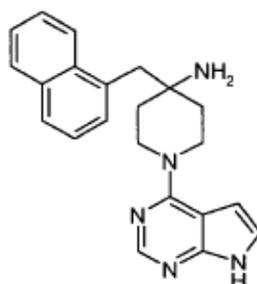
Ejemplo 88: 4-bifenil-2-ilmetil-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilamina



Ejemplo 89: 4-(2-metoxibencil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilamina



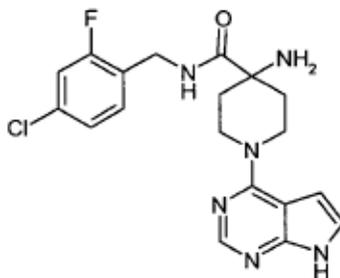
Ejemplo 90: 4-naftalen-1-ilmetil-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilamina



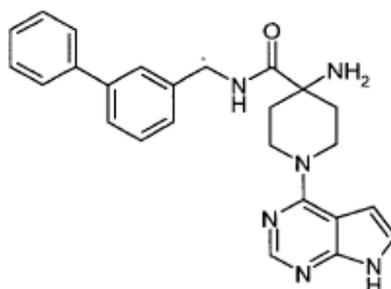
Ejemplos 91 a 94:

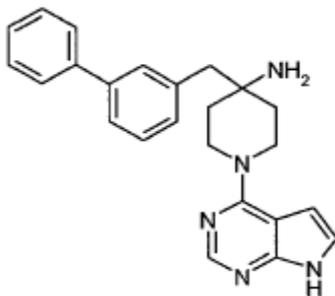
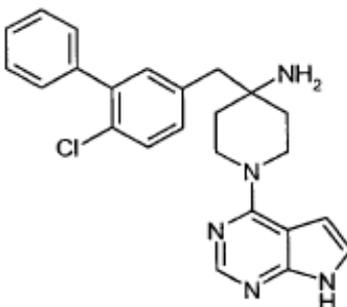
5 Los compuestos de los Ejemplos 91 a 94 se prepararon siguiendo los métodos arriba descritos, o métodos análogos a éstos.

Ejemplo 91: 4-cloro-2-fluorobencilamida de ácido 4-amino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-carboxílico



10 **Ejemplo 92:** (bifenil-3-ilmetil)amida de ácido 4-amino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-carboxílico



Ejemplo 93: 4-bifenil-3-ilmetil-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilamina**Ejemplo 94: 4-(6-clorobifenil-3-ilmetil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilamina**

ACTIVIDAD BIOLÓGICA

5 Ejemplo 95: Medida de la actividad inhibidora de la quinasa PKA (IC₅₀)

Los compuestos de la invención se pueden ensayar en cuanto a la actividad inhibidora de las PK utilizando el dominio catalítico de la PKA de Upstate Biotechnology (#14-440) y el péptido específico de la PKA de 9 residuos (GRTGRRNSI), también de Upstate Biotechnology (#12-257), como sustrato. En un tampón que incluye MOPS 20 mM pH 7,2, ATP/ γ ³³P-ATP 40 μ M y sustrato 50 mM se utiliza una concentración enzimática final 1 nM. Los compuestos se añaden en una solución en sulfóxido de dimetilo (DMSO) hasta una concentración final de DMSO de un 2,5%. Después se deja que la reacción avance durante 20 minutos antes de añadir un exceso de ácido ortofosfórico para extinguir la actividad. Después se separa el γ ³³P-ATP no incorporado de las proteínas fosforiladas en una placa de filtro Millipore MAPH. Luego se lavan las placas, se añade material de escintilación y las placas se someten a recuento en un Packard Topcount.

Se calcula el % de inhibición de la actividad de la PKA y se traza un gráfico para determinar la concentración del compuesto de ensayo necesaria para inhibir un 50% de la actividad de la PKA (IC₅₀).

Siguiendo el protocolo arriba descrito, se ha comprobado que los valores IC₅₀ de los compuestos de los Ejemplos 1, 3, 6, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 17-20, 25, 26, 28, 31-32, 38, 40, 42 y 44 son inferiores a 10 μ M, mientras que los compuestos de los Ejemplos 4, 5, 7 y 9 tienen en cada caso valores IC₅₀ inferiores a 50 μ M.

20 Ejemplo 96: Medida de la actividad inhibidora de la quinasa PKB (IC₅₀)

La inhibición de la actividad de la proteína-quinasa B (PKB) por los compuestos se puede determinar esencialmente de acuerdo con la descripción de Andjelkovic y col. (Mol. Cell. Biol. 19, 5061-5072 (1999)), pero utilizando una proteína de fusión designada como PKB-PIF y descrita detalladamente por Yang y col. (Nature Structural Biology 9, 940 - 944 (2002)). La proteína se purifica y se activa con PDK1 tal como se describe en Yang y col. Como sustrato se utiliza el péptido AKTide-2T (HA-R-K-R-E-R-T-Y-S-F-G-H-H-A-OH) obtenido de Calbiochem (#123900). En un tampón que incluye MOPS 20 mM pH 7,2, ATP/ γ ³³P-ATP 30 μ M y sustrato 25 μ M se utiliza una concentración enzimática final 0,6 nM. Los compuestos se añaden en una solución de DMSO hasta una concentración final de DMSO de un 2,5%. Después se deja que la reacción avance durante 20 minutos antes de añadir un exceso de ácido ortofosfórico para extinguir la actividad. La mezcla de reacción se transfiere a una placa de filtro de fosfocelulosa en la que el péptido se une y el ATP no utilizado se elimina por lavado. Después del lavado se añade material de escintilación y la actividad incorporada se mide mediante recuento de centelleo.

Se calcula el % de inhibición de la actividad de la PKB y se traza un gráfico para determinar la concentración del compuesto de ensayo necesaria para inhibir un 50% de la actividad de la PKB (IC₅₀).

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

Ejemplo 97: Actividad antiproliferativa

5 La actividad antiproliferativa de los compuestos de la invención se determina midiendo la capacidad de los compuestos para inhibir el crecimiento celular en una serie de líneas celulares. La inhibición del crecimiento celular se mide utilizando 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, las células se disponen 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 un 10% (v/v) de Azul de Alamar y se incuba durante otras 6 horas antes de determinar el producto fluorescente a 535 nM ex / 590 nM em. En el caso de las células no proliferantes, las células se mantienen en confluencia durante 96 horas antes de añadir los compuestos inhibidores durante otras 72 horas. La cantidad de células viables se determina mediante el ensayo con Azul de Alamar tal como se describe más arriba. Todas las líneas celulares se obtienen de la ECACC (European Collection of Cell Cultures - Colección Europea de Cultivos Celulares) o la ATCC.

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

20 **FORMULACIONES FARMACÉUTICAS**

Ejemplo 98:

i) Formulación de tabletas

Se prepara una composición para tabletas 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 una tableta 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, y la mezcla resultante se introduce en cápsulas de gelatina dura opaca usuales.

iii) Formulación inyectable I

30 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 conteniendo un 10% de propilenglicol para obtener una concentración del compuesto activo del 1,5% en peso. Después, la solución se esteriliza por filtración, se introduce en una ampolla y se sella.

iv) Formulación inyectable II

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

v) Formulación de inyección subcutánea

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

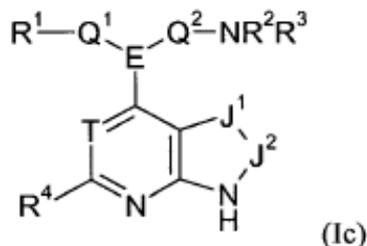
Equivalentes

Los ejemplos arriba descritos se presentan para ilustrar la invención y no se deben interpretar en modo alguno como limitativos del alcance de la misma.

45

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (Ic):



o sales, solvatos, tautómeros o n-óxidos del mismo, donde

5 T es N o un grupo CR⁵;

J¹-J² representa un grupo seleccionado entre N=C(R⁶), (R⁷)C=N, (R⁸)N-C(O), (R⁸)₂C-C(O), N=N y (R⁷)C=C(R⁶);

10 E es un grupo carbocíclico o heterocíclico monocíclico de 5 o 6 miembros de anillo, conteniendo el grupo heterocíclico hasta 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S y estando el grupo carbocíclico o heterocíclico no sustituido o sustituido con uno o más grupos sustituyentes R¹⁰;

15 Q¹ es un enlace o un grupo enlazante de hidrocarburo saturado que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, en el que uno de los átomos de carbono del grupo enlazante puede reemplazarse opcionalmente por un átomo de oxígeno o nitrógeno, o un par de átomos de carbono adyacentes pueden reemplazarse por CONR⁹ o NR⁹CO, siendo R⁹ igual a hidrógeno, alquilo(C₁₋₄) o ciclopropilo, o siendo R⁹ igual a una cadena alquileno(C₁₋₄) que se une a R¹ o a otro átomo de carbono de Q¹ para formar una fracción cíclica; y donde los átomos de carbono del grupo enlazante Q¹ pueden portar opcionalmente uno o más sustituyentes seleccionados entre flúor e hidroxilo;

20 Q² es un enlace o un grupo enlazante de hidrocarburo saturado que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, en el que uno de los átomos de carbono del grupo enlazante puede reemplazarse opcionalmente por un átomo de oxígeno o nitrógeno; y donde los átomos de carbono del grupo enlazante pueden portar opcionalmente uno o más sustituyentes seleccionados entre flúor e hidroxilo, con la condición de que, cuando el grupo hidroxilo esté presente, éste no esté situado en un átomo de carbono α con respecto al grupo NR²R³; y con la condición de que, cuando E sea arilo o heteroarilo, Q² no sea un enlace;

R¹ es un grupo arilo o heteroarilo no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁰;

25 R² y R³ se seleccionan independientemente entre hidrógeno; hidrocarbilo(C₁₋₄) y acilo(C₁₋₄), estando los grupos hidrocarbilo y acilo opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre flúor, hidroxilo, ciano, amino, metilamino, dimetilamino, metoxi y un grupo arilo o heteroarilo monocíclico o bicíclico;

30 o R² y R³, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocíclico monocíclico saturado de 4-7 miembros de anillo que opcionalmente contiene un segundo heteroátomo como miembro del anillo seleccionado entre O y N, estando el grupo carbocíclico o heterocíclico no sustituido o sustituido con uno o más grupos sustituyentes R¹⁰;

35 o uno de R² y R³, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos y uno o más átomos del grupo Q², forma un grupo heterocíclico monocíclico saturado de 4-7 miembros de anillo que opcionalmente contiene un segundo heteroátomo como miembro del anillo seleccionado entre O y N, estando el grupo carbocíclico o heterocíclico no sustituido o sustituido con uno o más grupos sustituyentes R¹⁰;

o NR²R³, junto con un átomo de carbono del grupo de enlace Q² al que está unido, forma un grupo ciano; y

R⁴, R⁶ y R⁸ se seleccionan en cada caso independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidrocarbilo(C₁₋₅) saturado, ciano, CONH₂, CONHR⁹, CF₃, NH₂, NHCOR⁹ o NHCONHR⁹;

40 R⁵ y R⁷ se seleccionan en cada caso independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidrocarbilo(C₁₋₅) saturado, ciano y CF₃;

R⁹ es fenilo o bencilo, en cada caso opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, amino, mono- o di-hidrocarbamilamino(C₁₋₄); un grupo R^a-R^b en el que 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 se selecciona entre hidrógeno, grupos heterocíclicos de 3 a 12 miembros de anillo, estando el grupo carbocíclico o heterocíclico no sustituido o sustituido con uno o más grupos sustituyentes R¹⁰; y un grupo hidrocarbilo(C₁₋₈) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, nitro, carboxi, amino, mono- o di-hidrocarbilamino(C₁₋₄), grupos carbocíclicos y heterocíclicos de 3 a 12 miembros de anillo, estando los grupos carbocíclicos o heterocíclicos no sustituidos o sustituidos con uno o más grupos sustituyentes R¹⁰; y opcionalmente pudiendo reemplazarse uno o más átomos de carbono del grupo hidrocarbilo(C₁₋₈) por O, S, SO, SO₂, NR^c, X¹C(X²), C(X²)X¹ o X¹C(X²)X¹;

R¹⁰ se selecciona entre halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, amino, mono- o di-hidrocarbilamino(C₁₋₄), grupos carbocíclicos y heterocíclicos de 3 a 12 miembros de anillo; un grupo R^a-R^b en el que 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 se selecciona entre hidrógeno, grupos carbocíclicos y heterocíclicos de 3 a 12 miembros de anillo, y un grupo hidrocarbilo(C₁₋₈) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, nitro, carboxi, amino, mono- o di-hidrocarbilamino(C₁₋₄), grupos carbocíclicos y heterocíclicos de 3 a 12 miembros de anillo, y pudiendo uno o más átomos de carbono del grupo hidrocarbilo(C₁₋₈) reemplazarse opcionalmente por O, S, SO, SO₂, NR^c, X¹C(X²), C(X²)X¹ o X¹C(X²)X¹; con la siguiente condición: 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 de modo que (i) dichos grupos sustituyentes R¹⁰ adicionales incluyen grupos carbocíclicos o heterocíclicos que no están sustituidos a su vez, o (ii) dichos grupos sustituyentes R¹⁰ adicionales no incluyen grupos carbocíclicos o heterocíclicos sino que se han seleccionado de otro modo entre los grupos arriba enumerados en la definición de R¹⁰; y

R^c se selecciona entre hidrógeno e hidrocarbilo(C₁₋₄), y

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

2. Compuesto según la reivindicación 1, o una sal, solvato, tautómero o n-óxido del mismo, en el que:

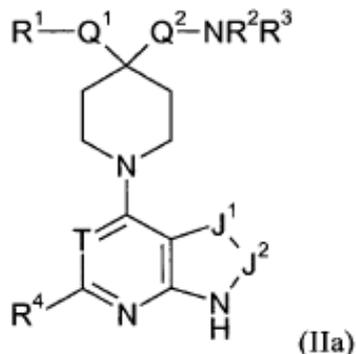
Q¹ y Q² son iguales o diferentes y representan en cada caso un enlace o un grupo enlazante de hidrocarburo saturado que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, donde uno de los átomos de carbono del grupo enlazante puede opcionalmente reemplazarse por un átomo de oxígeno o nitrógeno; y en el que los átomos de carbono de cada uno de los grupos de enlace Q¹ y Q² pueden portar opcionalmente uno o más sustituyentes seleccionados entre flúor e hidroxilo; con la condición de que, cuando el grupo hidroxilo esté presente, éste no esté situado en un átomo de carbono α con respecto al grupo NR²R³; y con la condición de que, cuando E sea arilo o heteroarilo, Q² no sea un enlace;

R² y R³ se seleccionan independientemente entre hidrógeno; hidrocarbilo(C₁₋₄) y acilo(C₁₋₄), estando los grupos hidrocarbilo y acilo opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre flúor, hidroxilo, amino, metilamino, dimetilamino, metoxi y un grupo arilo o heteroarilo monocíclico o bicíclico;

o R² y R³, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocíclico monocíclico saturado de 4-7 miembros de anillo que opcionalmente contiene un segundo heteroátomo como miembro de anillo seleccionado entre O y N, estando el grupo heterocíclico no sustituido o sustituido con uno o más grupos sustituyentes R¹⁰;

o uno de R² y R³, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos y uno o más átomos del grupo Q², forma un grupo heterocíclico monocíclico saturado de 4-7 miembros de anillo que opcionalmente contiene un segundo heteroátomo como miembro del anillo seleccionado entre O y N, estando el grupo heterocíclico no sustituido o sustituido con uno o más grupos sustituyentes R¹⁰; o NR²R³, junto con un átomo de carbono del grupo de enlace Q² al que está unido, forma un grupo ciano.

3. Compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que tiene la fórmula (IIa):



o una sal, solvato, tautómero o N-óxido del mismo.

4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal, solvato, tautómero o N-óxido del mismo, en el que cada uno de R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸, cuando está presente, es igual a hidrógeno.
5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal, solvato, tautómero o N-óxido del mismo, en el que T es igual a N.
6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal, solvato, tautómero o N-óxido del mismo, en el que T es igual a CH.
7. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal, solvato, tautómero o N-óxido del mismo, en el que J¹-J² se selecciona entre N=CH, HC=N, HC=CH y HN-C(O).
8. Compuesto según la reivindicación 7, o una sal, solvato, tautómero o N-óxido del mismo, en el que J¹-J² se selecciona entre N=CH y HC=CH.
9. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 8, o una sal, solvato, tautómero o N-óxido del mismo, en el que un par de átomos de carbono adyacentes de Q¹ está reemplazado por CONR^q o NR^qCO, siendo R^q igual a hidrógeno o alquilo(C₁₋₄).
10. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal, solvato, tautómero o N-óxido del mismo, en el que R² y R³ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidrocarbilo(C₁₋₄) y acilo(C₁₋₄).
11. Compuesto según la reivindicación 10, o una sal, solvato, tautómero o N-óxido del mismo, en el que NR²R³ es un grupo amino o un grupo metilamino.
12. Compuesto según la reivindicación 10, o una sal, solvato, tautómero o N-óxido del mismo, en el que NR²R³ es un grupo amino.
13. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal, solvato, tautómero o N-óxido del mismo, en el que el grupo arilo o heteroarilo R¹ está sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁰, seleccionándose R¹⁰ entre un grupo R^{10a} que consiste en grupos halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, amino, mono- o di-hidrocarbamilamino(C₁₋₄), grupos carbocíclicos y heterocíclicos de 3 a 7 miembros de anillo; un grupo R^{a1}-R^{b1} en el que R^{a1} es un enlace, O, CO, OC(O), NR^{c1}C(O), OC(NR^{c1}), C(O)O, C(O)NR^{c1}, OC(O)O, NR^{c1}C(O)O, OC(O)NR^{c1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}, S, SO, SO₂, NR^{c1}, SO₂NR^{c1} o NR^{c1}SO₂; y R^{b1} se selecciona entre hidrógeno, grupos carbocíclicos y heterocíclicos de 3 a 7 miembros de anillo, y un grupo hidrocarbilo(C₁₋₈) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, nitro, carboxi, amino, mono- o di-hidrocarbamilamino(C₁₋₄), grupos carbocíclicos y heterocíclicos de 3 a 7 miembros de anillo, pudiendo uno o más átomos de carbono del grupo hidrocarbilo(C₁₋₈) reemplazarse opcionalmente por O, S, SO, SO₂, NR^{c1}, OC(O), NR^{c1}C(O), OC(NR^{c1}), C(O)O, C(O)NR^{c1}, OC(O)O, NR^{c1}C(O)O, OC(O)NR^{c1} o NR^{c1}C(O)NR^{c1}; y R^{c1} se selecciona entre hidrógeno e hidrocarbilo(C₁₋₄).
14. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal, solvato, tautómero o N-óxido del mismo, en el que el grupo arilo o heteroarilo está sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁰, seleccionándose R¹⁰ entre un grupo R^{10c} consistente en: halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, ciano, amino, mono- o di-alquilamino(C₁₋₄), ciclopropilamino, grupos carbocíclicos y heterocíclicos monocíclicos de 3 a 7 miembros de anillo, de los cuales 0, 1 o 2 se seleccionan entre O, N y S y los restantes son átomos de carbono, estando los grupos

carbocíclicos y heterocíclicos monocíclicos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, ciano y metoxi; un grupo R^{a3} - R^{b3} donde

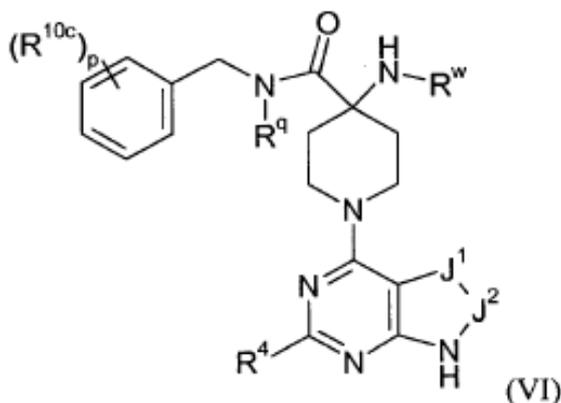
R^{a3} es un enlace, O, CO, OC(O), $NR^{c3}C(O)$, $OC(NR^{c3})$, $C(O)O$, $C(O)NR^{c3}$, S, SO, SO_2 , NR^{c3} , SO_2NR^{c3} o $NR^{c3}SO_2$;

5 R^{b3} se selecciona entre hidrógeno, grupos carbocíclicos y heterocíclicos monocíclicos de 3 a 7 miembros de anillo, de los cuales 0, 1 o 2 se seleccionan entre O, N y S y los restantes son átomos de carbono, estando los grupos carbocíclicos y heterocíclicos monocíclicos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, ciano y metoxi;

10 y R^{b3} se selecciona además entre un grupo hidrocarbilo(C_{1-8}), opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, amino, mono- o di-alquilamino(C_{1-4}), grupos carbocíclicos y heterocíclicos monocíclicos de 3 a 7 miembros de anillo, de los cuales 0, 1 o 2 se seleccionan entre O, N y S y los restantes son átomos de carbono, estando los grupos carbocíclicos y heterocíclicos monocíclicos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, ciano y metoxi, y pudiendo uno o dos átomos de carbono del grupo hidrocarbilo(C_{1-8}) reemplazarse opcionalmente por O, S o NR^{c3} ; con la condición de que R^{a3} no sea un enlace cuando R^{b3} es hidrógeno; y R^{c3} se selecciona entre hidrógeno y alquilo(C_{1-4}).

15 **15.** Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal, solvato, tautómero o N-óxido del mismo, en el que el grupo arilo o heteroarilo R^1 está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxilo; aciloxi(C_{1-4}); flúor; cloro; bromo; trifluorometilo; ciano; hidrocarbilo(C_{1-4}) e hidrocarbilo(C_{1-4}), opcionalmente sustituidos en cada caso con uno o más grupos alcoxi(C_{1-2}), halógeno, hidroxilo, o grupos fenilo o piridilo opcionalmente sustituidos; acilamino(C_{1-4}); benzoilamino; pirrolidincarbonilo; piperidincarbonilo; morfolincarbonilo; piperazincarbonilo; grupos heteroarilo de cinco o seis miembros que contienen uno o dos heteroátomos seleccionados entre N, O y S, estando los grupos heteroarilo opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes alquilo(C_{1-4}); fenilo opcionalmente sustituido; piridilo opcionalmente sustituido; y fenoxi opcionalmente sustituido; siendo el sustituyente opcional de los grupos fenilo, piridilo y fenoxi 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre aciloxi(C_{1-2}), flúor, cloro, bromo, trifluorometilo, ciano, hidrocarbilo(C_{1-2}) e hidrocarbilo(C_{1-2}), opcionalmente sustituidos en cada caso con metoxi o hidroxilo.

30 **16.** Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 13 y 14, que presenta la fórmula (VI):



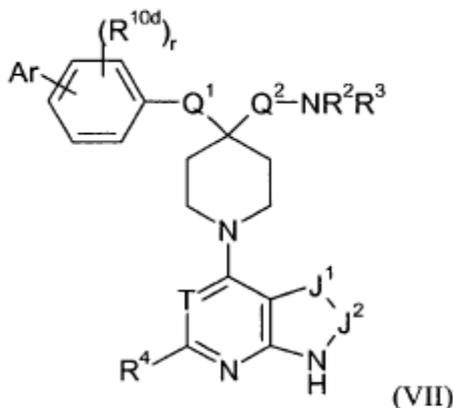
35 o una sal, solvato, tautómero o N-óxido del mismo, donde R^q es hidrógeno o metilo, R^w es hidrógeno o metilo; p es 0, 1 o 2; y R^{10} se selecciona entre: halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, ciano, amino, mono- o di-alquilamino(C_{1-4}), ciclopropilamino, grupos carbocíclicos y heterocíclicos monocíclicos de 3 a 7 miembros de anillo, de los cuales 0, 1 o 2 se seleccionan entre O, N y S y los restantes son átomos de carbono, estando los grupos carbocíclicos y heterocíclicos monocíclicos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, ciano y metoxi; un grupo R^{a3} - R^{b3} donde

40 R^{a3} es un enlace, O, CO, OC(O), $NR^{c3}C(O)$, $OC(NR^{c3})$, $C(O)O$, $C(O)NR^{c3}$, S, SO, SO_2 , NR^{c3} , SO_2NR^{c3} o $NR^{c3}SO_2$;

R^{b3} se selecciona entre hidrógeno, grupos carbocíclicos y heterocíclicos monocíclicos de 3 a 7 miembros de anillo, de los cuales 0, 1 o 2 se seleccionan entre O, N y S y los restantes son átomos de carbono, estando los grupos carbocíclicos y heterocíclicos monocíclicos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, ciano y metoxi;

y R^{b3} se selecciona además entre un grupo hidrocarbilo(C_{1-8}) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, amino, mono- o di-alquilamino(C_{1-4}), grupos carbocíclicos y heterocíclicos monocíclicos de 3 a 7 miembros de anillo, de los cuales 0, 1 o 2 se seleccionan entre O, N y S y los restantes son átomos de carbono, estando los grupos carbocíclicos y heterocíclicos monocíclicos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, ciano y metoxi, y pudiendo uno o dos átomos de carbono del grupo hidrocarbilo(C_{1-8}) reemplazarse opcionalmente por O, S o NR^{c3} , con la condición de que R^{a3} no sea un enlace cuando R^{b3} es hidrógeno; y R^{c3} se selecciona entre hidrógeno y alquilo(C_{1-4}).

- 10 17. Compuesto según la reivindicación 1, que presenta la fórmula (VII):



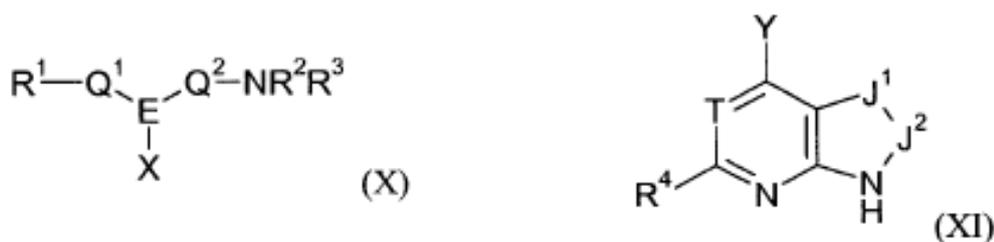
o una sal, solvato, tautómero o N-óxido del mismo, en el que Ar es un grupo arilo o heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros que tiene hasta 2 heteroátomos como miembros de anillo seleccionados entre O, N y S y que puede estar sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados entre flúor, cloro, metilo y metoxi; R^{10d} es un sustituyente seleccionado entre flúor, cloro, metilo, trifluorometilo, trifluorometoxi y metoxi; y r es igual a 0, 1 o 2.

- 15 18. Compuesto según la reivindicación 1, o sales, solvatos, tautómeros o N-óxidos del mismo, en el que T es N y J^1 - J^2 es $(R^7)C=N$.
- 20 19. Compuesto según la reivindicación 1, o sales, solvatos, tautómeros o N-óxidos del mismo, en el que R^1 es un grupo arilo o heteroarilo seleccionado entre fenilo, naftilo, tienilo, furanilo, pirimidina y piridina, grupo arilo o heteroarilo que está no sustituido o sustituido con hasta 5 sustituyentes R^{10} .
- 20 20. Compuesto según la reivindicación 1, o sales, solvatos, tautómeros o N-óxidos del mismo, donde R^4 es hidrógeno.
21. Compuesto según la reivindicación 1, que es:
- 25 C-[4-(4-clorofenil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il]-metilamina;
C-[4-(4-clorofenil)-1-(9H-purin-6-il)piperidin-4-il]-metilamina;
4-bencil-1-(9H-purin-6-il)piperidin-4-ilamina;
4-(4-clorobencil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilamina;
4-(4-clorobencil)-1-(9H-purin-6-il)piperidin-4-il amina;
- 30 C-[4-(4-clorobencil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il]metilamina;
6-[4-aminometil-4-(4-clorofenil)piperidin-1-il]-7,9-dihidropurin-8-ona;
C-[4-(4-clorofenil)-1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-4-il]metilamina;
6-[4-aminometil-4-(4-clorofenil)piperidin-1-il]-7-etil-7,9-dihidropurin-8-ona;
C-[4-(4-clorobencil)-1-(9H-purin-6-il)piperidin-4-il]metilamina;
- 35 4-(4-clorofenil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-carbonitrilo;

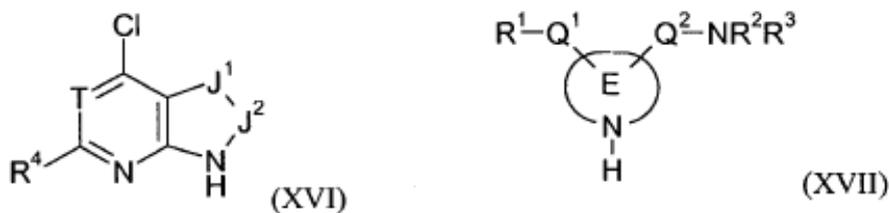
- 4-(4-clorofenil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilamina;
- C-[4-(3-clorofenil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il]metilamina;
- C-[4-(3-clorofenil)-1-(9H-purin-6-il)piperidin-4-il]metilamina;
- C-[4-(3,4-diclorofenil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il]metilamina;
- 5 C-[4-(3,4-diclorofenil)-1-(9H-purin-6-il)piperidin-4-il]metilamina;
- C-[1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-trifluorometoxifenil)piperidin-4-il]metilamina;
- C-[1-(9H-purin-6-il)-4-(4-trifluorometoxifenil)piperidin-4-il]metilamina;
- C-[1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-(4-trifluorometilfenil)piperidin-4-il]metilamina;
- C-[1-(9H-purin-6-il)-4-(4-trifluorometilfenil)piperidin-4-il]metilamina;
- 10 C-[1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-(3-trifluorometilfenil)piperidin-4-il]metilamina;
- C-[1-(9H-purin-6-il)-4-(3-trifluorometilfenil)piperidin-4 il]metilamina;
- C-[4-(3,4-difluorofenil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il]metilamina;
- C-[4-(3,4-difluorofenil)-1-(9H-purin-6-il)piperidin-4-il]metilamina;
- C-[4-(4-metoxifenil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il]metilamina;
- 15 C-[4-(4-metoxifenil)-1-(9H-purin-6-il)piperidin-4-il]metilamina;
- C-[4-(4-benciloxifenil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il]metilamina;
- C-[4-(4-benciloxifenil)-1-(9H-purin-6-il)piperidin-4-il]metilamina;
- [4-(4-clorofenil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilmetil]metilamina;
- [4-(4-clorofenil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilmetil]-isopropilamina;
- 20 [4-(4-clorobencil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il]-dimetilamina;
- C-[4-(3,4-diclorobencil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il]metilamina;
- C-[4-(3,4-diclorobencil)-1-(9H-purin-6-il)piperidin-4-il]metilamina;
- C-[1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-(4-trifluorometoxibencil)piperidin-4-il]metilamina;
- C-[1-(9H-purin-6-il)-4-(4-trifluorometoxibencil)piperidin-4-il]metilamina;
- 25 4-(3,4-diclorobencil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilamina;
- 4-(3,4-diclorobencil)-1-(9H-purin-6-il)piperidin-4-il amina;
- 1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-(4-trifluorometoxibencil)piperidin-4-ilamina;
- 1-(9H-purin-6-il)-4-(4-trifluorometoxibencil)piperidin-4-ilamina;
- 1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-(3-clorobencil)piperidin-4-ilamina;
- 30 4-(4-clorobencil)-1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-4-ilamina;
- 4-(2-clorobencil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilamina;
- 4-(4-*terc*-butilbencil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilamina;
- 4-(3-metoxibencil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilamina;
- 4-(3-trifluorometoxibencil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilamina;
- 35 4-(2,4-diclorobencil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilamina;
- 4-(2-cloro-4-fluorobencil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilamina;

- 4-(2,6-diclorobencil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilamina;
 [4-(4-clorobencil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il]metilamina;
 1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-(2-trifluorometoxibencil)piperidin-4-ilamina;
 4-(2,5-diclorobencil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilamina;
 5 4-(2,3-diclorobencil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilamina;
 4-(4-*terc*-butilbencil)-1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-4-ilamina;
 4-(2,4-diclorobencil)-1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-4-ilamina;
 C-[4-(4-clorofenil)-1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-4-il]metilamina;
 4-clorobencilamida de ácido 4-amino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-carboxílico;
 10 3-clorobencilamida de ácido 4-amino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-carboxílico;
 4-trifluorometil-bencilamida de ácido 4-amino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-carboxílico;
 4-fluorobencilamida de ácido 4-amino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-carboxílico;
 2-clorobencilamida de ácido 4-amino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-carboxílico;
 4-trifluorometoxi-bencilamida de ácido 4-amino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-carboxílico;
 15 (4-clorobencil)metilamida de ácido 4-amino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-carboxílico;
 4-*terc*-butilbencilamida de ácido 4-amino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-carboxílico;
 2,4-diclorobencilamida de ácido 4-amino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-carboxílico;
 3,4-diclorobencilamida de ácido 4-amino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-carboxílico;
 4-(4-cloro-benciloximetil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilamina;
 20 [4-amino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il]-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)metanona;
 [4-amino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il]-(2-fenilpirrolidin-1-il)-metanona;
 4-(4-clorobencil)-1-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)piperidin-4-ilamina;
 4-(4-*terc*-butilbencil)-1-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)piperidin-4-ilamina;
 4-(4-*terc*-butilbencil)-1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-4-ilamina;
 25 N-[4-amino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilmetil]-4-clorobenzamida;
 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-metoxibencil)-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;
 30 4-cloro-2-fluorobencilamida de ácido 4-amino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-carboxílico;
 (bifenil-3-ilmetil)amida de ácido 4-amino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-carboxílico;
 4-bifenil-3-ilmetil-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilamina;
 4-(6-clorobifenil-3-ilmetil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilamina; o
 sales, solvatos, tautómeros y N-óxidos de los mismos.
- 35 **22.** Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en forma de una sal, solvato o N-óxido.
23. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal, solvato, tautómero o N-óxido del mismo, previsto para ser utilizado en medicina.

24. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, o una sal, solvato, tautómero o N-óxido del mismo, para utilizarlo en la profilaxis o el tratamiento de afecciones o enfermedades en las que intervienen la proteína-quinasa A o la proteína-quinasa B.
- 5 25. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, o una sal, solvato, tautómero o N-óxido del mismo, para utilizarlo en la profilaxis o el tratamiento de afecciones o enfermedades resultantes de un crecimiento celular anormal o de una muerte celular detenida de forma anormal.
26. Compuesto previsto para ser utilizado según la reivindicación 25, o una sal, solvato, tautómero o N-óxido del mismo, consistiendo la afección o enfermedad en cáncer.
- 10 27. Composición farmacéutica que comprende un compuesto tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, o una sal, solvato, tautómero o N-óxido del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
28. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, o una sal, solvato, tautómero o N-óxido del mismo, para utilizarlo en el tratamiento o la profilaxis de una afección o enfermedad en un paciente que ha sido sometido a una revisión y que, de acuerdo con el diagnóstico, sufre o corre el riesgo de sufrir una afección o enfermedad que sería susceptible de tratamiento con un compuesto que presenta actividad contra la proteína-quinasa A o la proteína-quinasa B.
- 15 29. Proceso para la preparación de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, que comprende:
- (i) cuando E es un grupo arilo o heteroarilo, la reacción de un compuesto de fórmula (X) con un compuesto de fórmula (XI):



- pudiendo (X) y (XI) estar adecuadamente protegidos, y teniendo T, J¹, J², Q¹, Q², E y R¹ a R⁴ los significados definidos en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, uno de los grupos X e Y es cloro, bromo o yodo o un grupo trifluorometanosulfonato (triflato), y el otro de los grupos X e Y es un residuo borato; en presencia de un catalizador de paladio; o
- 25 (ii) cuando E es un grupo cíclico no aromático y está unido al grupo bicíclico mediante un átomo de nitrógeno, la reacción de un compuesto de fórmula (XVI), en la que T es igual a N, con un compuesto de fórmula (XVII) o un derivado protegido del mismo:



teniendo T, J¹, J², Q¹, Q² y R¹ a R⁴ los significados definidos en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, y representando el anillo E un grupo cíclico E que contiene un grupo NH nucleófilo como miembro del anillo.