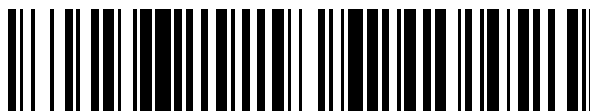


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 422 733**

51 Int. Cl.:

C07D 239/70 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.01.2009** **E 09700422 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.05.2013** **EP 2247578**

54 Título: **Pirimidilciclopentanos hidroxilados como inhibidores de proteínas cinasas AKT**

30 Prioridad:

09.01.2008 US 20092 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.09.2013

73 Titular/es:

ARRAY BIOPHARMA, INC. (50.0%)
3200 Walnut Street
Boulder, CO 80301, US y
GENENTECH, INC. (50.0%)

72 Inventor/es:

BENCSIK, JOSEF R.;
BLAKE, JAMES F.;
KALLAN, NICHOLAS C.;
MITCHELL, IAN S.;
SPENCER, KEITH LEE;
XIAO, DENGMIN;
XU, RUI;
CHABOT, CHRISTINE;
DO, STEVEN;
LIANG, JUN;
SAFINA, BRIAN y
ZHANG, BIRONG

74 Agente/Representante:

PONTI SALES, Adelaida

ES 2 422 733 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

Pirimidilciclopentanos hidroxilados como inhibidores de proteínas cinasas AKT

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Campo de la invención

10 [0001] La presente invención se refiere a novedosos inhibidores de proteínas serina/treonina cinasas (por ejemplo, AKT y cinasas relacionadas), composiciones farmacéuticas que contienen los inhibidores y procedimientos para preparar estos inhibidores. Los inhibidores son útiles, por ejemplo, para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, tales como cáncer e inflamación, en mamíferos.

Descripción del estado de la técnica

15 [0002] Las proteína cinasas (PK) son enzimas que catalizan la fosforilación de grupos hidroxilo sobre residuos de proteínas tirosina, serina y treonina por transferencia del fosfato (gamma) terminal de ATP. Mediante las rutas de transducción de señales, estas enzimas modulan el crecimiento, diferenciación y proliferación celular, es decir, prácticamente todos los aspectos de la vida de la célula de una forma u otra dependiendo de la actividad de PK (Hardie, G. y Hanks, S. (1995) The Protein Kinase Facts Book. I and II, Academic Press, San Diego, CA). Además, la actividad de PK anormal se ha relacionado con una multitud de trastornos, que oscilan de enfermedades relativamente no potencialmente mortales tales como psoriasis a enfermedades extremadamente virulentas tales como glioblastoma (cáncer cerebral). Las proteínas cinasas son una clase de diana importante para la modulación terapéutica (Cohen, P. (2002) Nature Rev. Drug Discovery 1:309).

25 [0003] Significativamente, la fosforilación y/o expresión de proteínas atípica se informa frecuentemente por ser uno de los efectos causantes de proliferación celular anormal, metástasis y supervivencia celular en cáncer. La regulación y/o expresión anormal de diversas cinasas, que incluyen Akt, VEGF, ILK, ROCK, p70S6K, Bcl, PKA, PKC, Raf, Src, PDK1, ErbB2, MEK, IKK, Cdk, EGFR, BAD, CHK1, CHK2 y GSK3, entre numerosas otras, participa específicamente en cáncer.

35 [0004] Las proteínas cinasas incluyen dos clases; proteínas tirosina cinasas (PTK) y serina-treonina cinasas (STK). Las enzimas proteínas cinasas B/Akt son un grupo de serina/treonina cinasas que se expresan en exceso en una variedad de tumores humanos. Una de las mejores dianas caracterizadas de los productos de lípido PI3K es la proteína serina/treonina cinasa de 57 KD Akt, aguas abajo PI3K en la ruta de transducción de señales (Hemmings, B.A. (1997) Science 275:628; Hay N. (2005) Cancer Cell 8:179-183). Akt es el homólogo humano del protooncogén v-akt del retrovirus agudamente transformante AKT8. Debido a su alta homología de secuencias con las proteínas cinasas A y C, Akt también se llama proteína cinasa B (PKB) y relacionada con A y C (RAC). Se sabe que existen tres isoformas de Akt, concretamente Akt1, Akt2 y Akt3, que presentan una homología global del 80% (Staal, S.P. (1987) Proc. Natl. Acad. Sci. 84:5034; Nakatani, K. (1999) Biochem. Biophys. Res. Commun. 257:906; Li y col. (2002) Current Topics in Med. Chem. 2:939-971; documento WO 2005/113762). Las isoformas de Akt comparten una organización de dominios común que consiste en un dominio de homología de pleckstrina en el extremo N, un dominio catalítico de cinasa y una región reguladora corta en el extremo C. Además, tanto Akt2 como Akt3 presentan variantes de corte y empalme. Tras el reclutamiento a la membrana celular por PtdIns(3,4,5)P₃, Akt se fosforila (activa) por PDK1 en T308, T309 y T305 para las isoformas Akt1 (PKB α), Akt2 (PKB β) y Akt3 (PKB γ), respectivamente, y en S473, S474 y S472 para las isoformas Akt1, Akt2 y Akt3, respectivamente. Tal fosforilación se produce por una cinasa todavía desconocida (llamada putativamente PDK2), aunque PDK1 (Balendran, A., (1999) Curr. Biol. 9:393), autofosforilación (Toker, A. (2000) J. Biol. Chem. 275:8271) y cinasa ligada a integrina (ILK) (Delcommenne, M. (1998) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 95:11211) participan en este proceso. La activación de Akt requiere su fosforilación sobre el residuo Ser 473 en el motivo hidrófobo del extremo C (Brodbeck y col. (1999) J. Biol. Chem. 274:9133-9136; Coffey y col. (1991) Eur. J. Biochem. 201:475-481; Alessi y col. (1997) Curr. Biol. 7:261-269). Aunque la monofosforilación de Akt activa la cinasa, se requiere la bis(fosforilación) para la máxima actividad de cinasa.

55 [0005] Se cree que Akt ejerce su efecto sobre el cáncer suprimiendo la apoptosis y potenciando tanto la angiogénesis como la proliferación (Toker y col. (2006) Cancer Res. 66(8):3963-3966). Akt se expresa en exceso en muchas formas de cáncer humano que incluyen, pero no se limitan a, carcinomas de colon (Zinda y col. (2001) Clin. Cancer Res. 7:2475), ovario (Cheng y col. (1992) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:9267), cerebro (Haas Kogan y col. (1998) Curr. Biol. 8:1195), pulmón (Brogna y col. (2001) Cancer Res. 61:3986), pancreáticos (Bellacosa y col. (1995) Int. J. Cancer 64:280-285; Cheng y col. (1996) Proc. Natl. Acad. Sci. 93:3636-3641), próstata (Graff y col. (2000) J. Biol. Chem. 275:24500) y gástricos (Staal y col. (1987) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84:5034-5037).

65 [0006] La diana PI3K/Akt/mamífero de la ruta de rapamicina (mTOR) se ha explotado para terapia de inhibidores de moléculas pequeñas elegidas como diana (Georgakis, G. y Younes, A. (2006) Expert Rev. Anticancer Ther. 6(1):131-140; Granville y col., (2006) Clin. Cancer Res. 12(3):679-689). La inhibición de la señalización de

PI3K/Akt induce apoptosis e inhibe el crecimiento de células tumorales que tienen elevados niveles de Akt (Kim y col. (2005) Current Opinion in Investig. Drugs 6(12):1250-1258; Luo y col. (2005) Molecular Cancer Ther. 4(6):977-986).

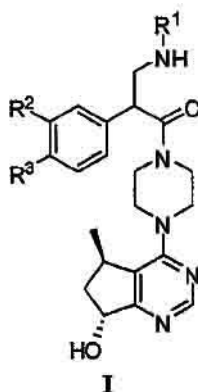
[0007] El desarrollo de inhibidores de cinasas que eligen como diana rutas anormalmente reguladas y por último lugar producen enfermedad es de enorme interés ético y comercial para la comunidad médica y farmacéutica. Un compuesto que inhibe (1) el reclutamiento de Akt a la membrana celular, (2) activación por PDK1 o PDK2, (3) fosforilación de sustrato, o (4) una de las dianas aguas abajo de Akt podría ser un valioso agente contra el cáncer, tanto como una terapia autónoma como conjuntamente con otros procedimientos aceptados.

[0008] La publicación de solicitud de patente de Estados Unidos 2005/0130954 desvela, entre otros, una variedad de compuestos que actúan de inhibidores de AKT. Los compuestos se dice que son útiles en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas tales como cáncer.

RESUMEN DE LA INVENCION

[0009] La presente invención proporciona compuestos novedosos que inhiben proteínas cinasas AKT. Los compuestos de la presente invención tienen utilidad como agentes terapéuticos para enfermedades y afecciones que pueden tratarse por la inhibición de proteínas cinasas AKT.

[0010] Más específicamente, la presente invención incluye compuestos que tienen la fórmula general I:



y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en la que R^1 , R^2 y R^3 son como se definen en el presente documento.

[0011] La invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I. uno o más compuestos de fórmula I para su uso en el tratamiento de

[0012] En otro aspecto, la presente invención proporciona enfermedades o afecciones médicas en un mamífero mediadas por proteínas cinasas AKT, en una cantidad eficaz para tratar o prevenir dicho trastorno. Las afecciones mediadas por proteínas cinasas AKT que pueden tratarse según los procedimientos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, enfermedades y trastornos inflamatorios, hiperproliferativos, cardiovasculares, neurodegenerativos, ginecológicos y dermatológicos.

[0013] En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I para su uso en inhibir la producción de proteínas cinasas AKT en un mamífero, en una cantidad eficaz para inhibir la producción de una proteína cinasa AKT.

[0014] En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I para su uso en inhibir la actividad de proteínas cinasas AKT.

[0015] Los compuestos inventivos pueden usarse ventajosamente en combinación con otros agentes terapéuticos conocidos. Por consiguiente, la presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I en combinación con un segundo agente terapéutico.

[0016] La presente invención también proporciona compuestos de fórmula I para su uso como medicamentos en el tratamiento de afecciones mediadas por proteínas cinasas AKT.

[0017] Un aspecto adicional de la invención es el uso de un compuesto de fórmula I, para terapia. En una

realización, la terapia comprende el tratamiento de una afección mediada por proteínas cinasas AKT.

[0018] La presente invención proporciona además kits para el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por proteínas cinasas AKT, comprendiendo dicho kit un compuesto de fórmula I, un recipiente y opcionalmente un prospecto o etiqueta que indica un tratamiento. Los kits pueden comprender además un segundo compuesto o formulación que comprende un segundo agente farmacéutico útil para tratar dicha enfermedad o trastorno.

[0019] Un aspecto adicional de la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula I en el tratamiento de enfermedad hiperproliferativa. En otro aspecto de la presente invención la enfermedad hiperproliferativa es cáncer.

[0020] Ventajas y características novedosas adicionales de la presente invención deben exponerse en parte en la descripción que sigue, y en parte serán evidentes para aquellos expertos en la materia tras el examen de la siguiente memoria descriptiva, o pueden aprenderse por la práctica de la invención. Las ventajas de la invención pueden realizarse y obtenerse por medio de los instrumentos, combinaciones, composiciones y procedimientos particularmente mostrados en las reivindicaciones adjuntas.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0021] Ahora se hará referencia en detalle a ciertas realizaciones de la invención, ejemplos de la cual se ilustran en las estructuras y fórmulas adjuntas. Aunque la invención se describirá conjuntamente con las realizaciones enumeradas, se entenderá que no pretenden limitar la invención a aquellas realizaciones. Por el contrario, la invención pretende cubrir todas las alternativas, modificaciones y equivalentes que están dentro del alcance de la presente invención como se define por las reivindicaciones. Un experto en la materia reconocerá muchos procedimientos y materiales similares o equivalentes a aquellos descritos en el presente documento, que podrían usarse en la práctica de la presente invención. La presente invención no está limitada de ninguna forma a los procedimientos y materiales descritos. En el supuesto caso de que uno o más de la bibliografía referenciada y materiales similares se diferencie de o contradiga la presente solicitud, que incluye, pero no se limita a, términos definidos, uso de términos, técnicas descritas o similares, controla la presente solicitud.

DEFINICIONES

[0022] El término “uno” como se usa en el presente documento significa uno o más.

[0023] Como se usa en el presente documento, los términos “compuesto de la presente invención” y “compuesto de fórmula I” incluyen el compuesto de fórmula I y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

[0024] El término “cantidad eficaz” significa una cantidad de compuesto que, cuando se administra a un mamífero en necesidad de tal tratamiento, es suficiente para (i) tratar o prevenir una enfermedad, afección o trastorno particular mediado por la actividad de una o más proteínas cinasas AKT, tirosina cinasas, serina/treonina cinasas adicionales y/o cinasas de especificidad dual, (ii) atenuar, mejorar o eliminar uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular, o (iii) prevenir o retrasar la aparición de uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular descrito en el presente documento. En el caso de cáncer, una cantidad eficaz del fármaco puede reducir el número de células cancerosas; reducir el tamaño del tumor; inhibir (es decir, ralentizar a cierto grado y preferentemente detener) la infiltración de células cancerosas en órganos periféricos; inhibir (es decir, ralentizar a cierto grado y preferentemente detener) metástasis tumorales; inhibir, a cierto grado, el crecimiento tumoral; y/o aliviar a cierto grado uno o más de los síntomas asociados al cáncer. Hasta el punto que el fármaco pueda prevenir el crecimiento y/o destruir células cancerosas existentes, puede ser citostático y/o citotóxico. Para terapia contra el cáncer, la eficacia puede medirse, por ejemplo, evaluando el tiempo hasta la progresión de la enfermedad (TTP) y/o determinando la tasa de respuesta (RR).

[0025] “Tratar” pretende significar al menos la mitigación de una condición de enfermedad en un mamífero, tal como un ser humano, que está afectado, al menos en parte, por la actividad de una o más proteínas cinasas AKT, tirosina cinasas, serina/treonina cinasas adicionales y/o cinasas de especificidad dual. Los términos “tratar” y “tratamiento” se refieren a tanto tratamiento terapéutico y profiláctico como a medidas preventivas, en el que el objetivo es prevenir o ralentizar (reducir) un cambio o trastorno fisiológico no deseado. Para los fines de la presente invención, resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero no se limitan a, alivio de síntomas, disminución del grado de enfermedad, estado de enfermedad estabilizado (es decir, que no empeora), retraso o ralentización de la progresión de la enfermedad, mejora o paliación del estado de enfermedad y remisión (tanto si es parcial como total), tanto si es detectable como indetectable. “Tratamiento” también puede significar prolongar la supervivencia con respecto a la supervivencia esperada si no se recibe tratamiento. Aquellos en necesidad de tratamiento incluyen aquellos ya con la afección o trastorno, además de aquellos que se encuentra que están predispuestos a tener la condición de enfermedad, pero que todavía no han sido diagnosticados como que la tienen; modular y/o inhibir la condición de enfermedad. Los términos “tratando”, “tratar” o “tratamiento” engloban tanto tratamiento preventivo, es

decir, profiláctico, como paliativo.

[0026] Como se usa en el presente documento, el término “mamífero” se refiere a un animal de sangre caliente que tiene o está en riesgo de desarrollar una enfermedad descrita en el presente documento e incluye, pero no se limita a, cobayas, perros, gatos, ratas, ratones, hámsteres y primates, incluyendo seres humanos.

[0027] Un “agente quimioterapéutico” es un compuesto químico útil en el tratamiento de cáncer, independientemente del mecanismo de acción. Agentes quimioterapéuticos incluyen compuestos usados en “terapia que elige diana” y quimioterapia convencional.

[0028] Ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen erlotinib (TARCEVA®, Genentech/OSI Pharm.), bortezomib (VELCADE®, Millennium Pharm.), fulvestrant (FASLODEX®, AstraZeneca), sunitinib (SU11248, Pfizer), letrozol (FEMARA®, Novartis), mesilato de imatinib (GLEEVEC®, Novartis), PTK787/ZK 222584 (Novartis), oxaliplatino (Eloxatin®, Sanofi), 5-FU (5-fluorouracilo), leucovorina, rapamicina (sirolimus, RAPAMUNE®, Wyeth), lapatinib (TYKERB®, GSK572016, Glaxo Smith Kline), lonaferin (SCH 66336), sorafenib (BAY43-9006, Bayer Labs), irinotecan (CAMPTOSAR®, Pfizer) y gefitinib (IRESSA®, AstraZeneca), AG1478, AG1571 (SU 5271; Sugen), agentes alquilantes tales como tiotepa y la ciclofosfamida CYTOXAN®; alquilsulfonatos tales como busulfano, improsulfano y piposulfano; aziridinas tales como benzodopa, carbocina, meturedopa y uredopa; etileniminas y metilamelaminas que incluyen alitretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilenfosforamida y trimetilolmelamina; acetogeninas (especialmente bulatacina y bulatacinona); una camptotecina (incluyendo el análogo sintético topotecan); briostatina; calmetestatina; CC-1065 (incluyendo sus análogos sintéticos de adozolesina, carzelesina y bizelesina); criptoficinas (particularmente criptoficina 1 y criptoficina 8); dolastatina; duocarmicina (incluyendo los análogos sintéticos, KW-2189 y CB1-TM1); eleuterobina; pancratistatina; una sarcodictina; espongistatina; mostazas de nitrógeno tales como clorambucilo, clornafazina, clorofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalan, novembicina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo; nitrosoureas tales como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina y ranimustina; antibióticos tales como los antibióticos de enedina (por ejemplo, caliqueamicina, especialmente caliqueamicina gamma 11 y caliqueamicina omega 11 (Angew Chem. Intl. Ed. Engl. (1994) 33:183-186); dinemicina, que incluye dinemicina A; una esperamicina; además de cromóforo de neocarzinostatina y la cromoproteína relacionada cromóforos antibióticos de enedina, aclacinomisin, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, carabina, carminomicina, carzinoflina, cromomicinas, dactinomicina, daunorubicina, detorubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, ADRIAMYCIN® (doxorubicina), morfolino-doxorubicina, cianomorfolino-doxorubicina, 2-pirrolino-doxorubicina y desoxidoxorubicina), epirubicina, esorubicina, idarubicina, marcelomicina, mitomicinas tales como mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamina, olivomicinas, peplomicina, porfiomicina, puomicina, quelamicina, rodorubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorubicina; antimetabolitos tales como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos de ácido fólico tales como doxorubicina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de purina tales como fludarabina, 6-mercaptopurina, tiampirina, tioguanina; análogos de pirimidina tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina; andrógenos tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitostanol, mepitostano, testolactona; antiadrenérgicos tales como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; recuperador de ácido fólico tal como ácido folínico; aceglatona; glucósido de aldofosfamida; ácido aminolevulínico; eniluracilo; amsacrina; bestabucilo; bisantreno; edatratato; defofamina; demecolcina; diaziquona; elfornitina; acetato de eliptinio; una epotilona; etoglúcido; nitrato de galio; hidroxiurea; lentinano; lonidainina; maitansinoides tales como maitansina y ansamitocinas; mitoguanina; mitoxantrona; mopidanmol; nitraerina; pentostatina; fenamet; pirarubicina; losoxantrona; ácido podofílico; 2-etilhidrazida; procarbazona; complejo de polisacárido PSK® (JHS Natural Products, Eugene, OR); razoxano; rizoxina; sizofirano; espirogermanio; ácido tenuazónico; triazicuona; 2,2',2"-trichlorotrietilamina; tricetecenos (especialmente toxina T-2, verracurina A, roridina A y anguidina); uretano; vindesina; dacarbazina; mannomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobromano; gacitosina; arabinósido (“Ara-C”); ciclofosfamida; tiotepa; taxoides, por ejemplo, TAXOL® (paclitaxel; Bristol Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), ABRAXANE™ (sin Cremophor), formulaciones de nanopartículas manipuladas con albúmina de paclitaxel (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Illinois) y TAXOTERE® (doxetaxel; Rhône-Poulenc Rorer, Antony, Francia); cloranbucilo; GEMZAR® (gemcitabina); 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos de platino tales como cisplatino y carboplatino; vinblastina; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitoxantrona; vincristina; NAVELBINE® (vinorelbina); novantrona; tenipósido; edatrexato; daunomicina; aminopterina; capecitabina (XELODA®); ibandronato; CPT-11; inhibidor de topoisomerasa RFS 2000; difluorometilornitina (DMFO); retinoides tales como ácido retinoico; y sales, ácidos y derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

[0029] En la definición de “agente quimioterapéutico” también están incluidos: (i) agentes antihormonales que actúan regulando o inhibiendo la acción de hormonas sobre tumores tales como antiestrógenos y moduladores de receptores de estrógenos selectivos (SERM) que incluyen, por ejemplo, tamoxifeno (incluyendo NOLVADEX®, citrato de tamoxifeno), raloxifeno, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno, LY117018, onapristona y FARESTON® (citrato de toremifeno); (ii) inhibidores de aromatasas que inhiben la enzima aromatasas, que regula la producción de estrógenos en las glándulas suprarrenales tales como, por ejemplo, 4(5)-imidazoles, aminoglutetimida, MEGASE® (acetato de megestrol), AROMASIN® (exemestano; Pfizer), formestano, fadrozol,

DIVISOR® (vorozol), FEMARA® (letrozol; Novartis) y ARIMIDEX® (anastrozol; AstraZeneca); (iii) antiandrógenos tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolida y goserelina; además de troxacitabina (un análogo de citosina de nucleósido de 1,3-dioxolano); (iv) inhibidores de proteínas cinasas; (v) inhibidores de lípido cinasas; (vi) oligonucleótidos antisentido, particularmente aquellos que inhiben la expresión de genes en rutas de señalización implicadas en proliferación celular anómala tales como, por ejemplo, PKC-alfa, Ralf y H-Ras; (vii) ribozimas tales como inhibidores de la expresión de VEGF (por ejemplo, ANGIOZYME®) e inhibidores de la expresión de HER2; (viii) vacunas tales como vacunas de terapia génica, por ejemplo, ALLOVECTIN®, LEUVECTIN® y VAXID®; PROLEUKIN® rIL-2; un inhibidor de la topoisomerasa 1 tal como LURTOTECAN®; ABARELIX® rmRH; (ix) agentes antiangiogénicos tales como bevacizumab (AVASTIN®, Genentech); y (x) sales farmacéuticamente aceptables, ácidos y derivados de cualquiera de los anteriores.

[0030] En la definición de “agente quimioterapéutico” también están incluidos anticuerpos terapéuticos tales como alemtuzumab (Campath), bevacizumab (AVASTIN®, Genentech); cetuximab (ERBITUX®, Imclone); panitumumab (VECTIBIX®, Amgen), rituximab (RITUXAN®, Genentech/Biogen Idec), pertuzumab (OMNITARG®, 2C4, Genentech), trastuzumab (HERCEPTIN®, Genentech), tositumomab (Bexxar, Corixa) y el conjugado anticuerpo-fármaco, ozogamicina de gemtuzumab (MYLOTARG®, Wyeth).

Anticuerpos monoclonales humanizados con potencial terapéutico como agentes quimioterapéuticos en combinación con los inhibidores de PI3K de la invención incluyen: alemtuzumab, apolizumab, aselizumab, atlizumab, bapineuzumab, bevacizumab, bivatumumab mertansina, mertansina de cantuzumab, cedelizumab, certolizumab pegol, cidfusituzumab, cidtuzumab, daclizumab, eculizumab, efalizumab, epratuzumab, erlizumab, felvizumab, fontolizumab, ozogamicina de gemtuzumab, ozogamicina de inotuzumab, ipilimumab, labetuzumab, lintuzumab, matuzumab, mepolizumab, motavizumab, motovizumab, natalizumab, nimotuzumab, nolovizumab, numavizumab, ocrelizumab, omalizumab, palivizumab, pascolizumab, pecfusituzumab, pectuzumab, pertuzumab, pexelizumab, ralvizumab, ranibizumab, reslizumab, reslizumab, resivizumab, rovelizumab, ruplizumab, sibrotuzumab, siplizumab, sontuzumab, tacatuzumab tetraxetan, tadocizumab, talizumab, tefibazumab, tocilizumab, toralizumab, trastuzumab, tucotuzumab celmoleucina, tucosituzumab, umavizumab, urtoxazumab y visilizumab.

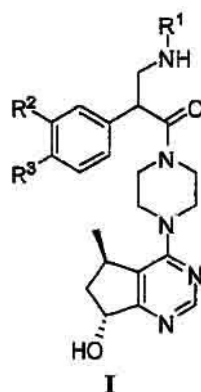
INHIBIDORES DE AKT

[0031] Los compuestos inventivos de fórmula I son útiles para inhibir proteínas cinasas AKT. Tales compuestos tienen utilidad como agentes terapéuticos para enfermedades que pueden tratarse por la inhibición de la ruta de señalización de proteínas cinasas AKT y rutas de receptores de tirosina y serina/treonina cinasas.

[0032] En particular, se encontró que los compuestos de fórmula I que tienen un 7-hidroxi sobre la ciclopenta[d]pirimidina eran al menos 50 veces más selectivos por AKT frente a la proteína cinasa A (PKA). Por ejemplo, al menos 100 veces y, como otro ejemplo, al menos 150 veces más selectivos por AKT frente a PKA. Se desea la selectividad con respecto a PKA, ya que PKA participa en muchos procesos celulares importantes para la función normal y fisiología de muchos tipos de células. Adicionalmente, no se cree que la inhibición de PKA contribuya a los efectos antiproliferativos y pro-apoptóticos de la inhibición de AKT. Así, la inhibición de PKA podría conducir a acontecimientos adversos no asociados a la inhibición de AKT sin contribuir a los beneficios modificadores de la enfermedad de la inhibición de AKT.

[0033] Los compuestos de fórmula I también pueden ser útiles como inhibidores de tirosina cinasas, además de serina y treonina cinasas, además de AKT.

[0034] En general, un aspecto de la invención incluye compuestos de fórmula I:



y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

[0035] R^1 es alquilo C_1-C_6 que tiene una sustitución OH;

[0036] R^2 es hidrógeno o F; y

5 **[0037]** R^3 es Cl o CF_3 .

[0038] En ciertas realizaciones, R^1 es alquilo C_1-C_6 que tiene una sustitución OH.

10 **[0039]** En ciertas realizaciones, R^1 es alquilo C_4 que tiene una sustitución OH. En ciertas realizaciones, R^1 es $-CH_2C(CH_3)_2OH$. En ciertas realizaciones, R^1 es $-C(CH_3)_2CH_2OH$.

[0040] En ciertas realizaciones, R^2 es hidrógeno.

[0041] En ciertas realizaciones, R^2 es F.

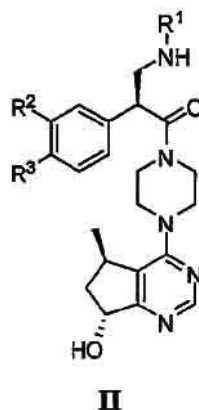
15 **[0042]** En ciertas realizaciones, R^3 es Cl.

[0043] En ciertas realizaciones, R^3 es CF_3 .

20 **[0044]** En ciertas realizaciones, R^2 es hidrógeno y R^3 es Cl.

[0045] En ciertas realizaciones, R^2 es F y R^3 es CF_3 .

25 **[0046]** En otras realizaciones, el compuesto de fórmula I tiene la estructura de fórmula II:



en la que R^1 , R^2 y R^3 son como se definen en el presente documento.

30 **[0047]** Los compuestos de fórmula I incluyen y sales (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

[0048] El término “farmacéuticamente aceptable” indica que la sustancia o composición es compatible químicamente y/o toxicológicamente con los otros componentes que comprenden una formulación, y/o el mamífero que está tratándose con la misma.

35 **[0049]** Adicionalmente, el compuesto de la invención puede formar una sal. Ejemplos de sales incluyen aquellas sales preparadas mediante reacción de los compuestos de la presente invención con un ácido mineral u orgánico o una base inorgánica, incluyendo tales sales, pero no se limitan a, sulfatos, piro-sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, monohidrogenofosfatos, dihidrogenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formiatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butino-1,4-dioatos, hexino-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, sulfonatos, xilenosulfonatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos, γ -hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos, metanosulfonatos, propanosulfonatos, naftaleno-1-sulfonatos, naftaleno-2-sulfonatos y mandelatos. Como un único compuesto de la presente invención puede incluir más de un resto ácido o básico, los compuestos de la presente invención pueden incluir mono, di o tri-sales en un único compuesto.

50 **[0050]** En ciertas realizaciones, la sal es una “sal farmacéuticamente aceptable” que, a menos que se indique lo contrario, incluye sales que retienen la efectividad biológica del ácido o base libre correspondiente del compuesto

especificado y no son biológicamente o de otro modo no deseables.

[0051] Los compuestos de fórmula I también incluyen otras sales de tales compuestos que no son necesariamente sales farmacéuticamente aceptables, y que pueden ser útiles como productos intermedios para preparar y/o purificar compuestos de fórmula I y/o para separar enantiómeros de compuestos de fórmula I.

[0052] La presente invención también engloba compuestos isotópicamente marcados de la presente invención que son idénticos a aquellos citados en el presente documento, salvo por el hecho de que uno o más átomos están sustituidos con un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico normalmente encontrado en la naturaleza. Todos los isótopos de cualquier átomo o elemento particular como se ha especificado se contemplan dentro del alcance de los compuestos de la invención, y sus usos. Isótopos a modo de ejemplo que pueden incorporarse en compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I y ^{125}I . Ciertos compuestos isotópicamente marcados de la presente invención (por ejemplo, aquellos marcados con ^3H y ^{14}C) son útiles en ensayos de distribución en tejido de compuesto y/o sustrato. Los isótopos tritiados (es decir, ^3H) y de carbono 14 (es decir, ^{14}C) son útiles por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir, ^2H) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, elevada semivida *in vivo* o requisitos de dosificación reducidos) y de ahí que puedan preferirse en algunas circunstancias. Isótopos emisores de positrones tales como ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C y ^{18}F son útiles para estudios de tomografía de emisión de positrones (TEP) para examinar la ocupación de receptores de sustrato. Los compuestos isotópicamente marcados de la presente invención pueden prepararse generalmente siguiendo procedimientos análogos a los desvelados en los esquemas y/o en los ejemplos en el presente documento más adelante, sustituyendo un reactivo isotópicamente marcado con un reactivo no isotópicamente marcado.

SÍNTESIS DE COMPUESTOS DE FÓRMULA I

[0053] Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse por rutas de síntesis que incluyen procedimientos análogos a aquellos muy conocidos en las ciencias químicas, particularmente en vista de la descripción contenida en el presente documento. Los materiales de partida están generalmente disponibles de fuentes comerciales tales como Aldrich Chemicals (Milwaukee, WI) o se preparan fácilmente usando procedimientos muy conocidos para aquellos expertos en la materia (por ejemplo, preparados mediante procedimientos generalmente descritos en Louis F. Fieser y Mary Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, v. 1-19, Wiley, N.Y. (1967-1999 ed.), o *Beilsteins Handbuch der organischen Chemie*, 4ª ed. ed. Springer-Verlag, Berlín, incluyendo suplementos).

[0054] Los compuestos de fórmula I pueden prepararse individualmente o como bibliotecas de compuestos que comprenden al menos 2, por ejemplo 5 a 1.000 compuestos, o 10 a 100 compuestos. Las bibliotecas de compuestos de fórmula I pueden prepararse por un enfoque de 'fraccionamiento y mezcla' combinatorio o por múltiples síntesis paralelas usando tanto química de fase en disolución como de fase sólida, mediante procedimientos conocidos para aquellos expertos en la materia. Así, según otro aspecto de la invención se proporciona una biblioteca de compuestos que comprende al menos 2 compuestos de fórmula I, o sales de los mismos.

[0055] En la preparación de compuestos de fórmula I puede ser necesaria la protección de funcionalidades remotas (por ejemplo, aminas primarias o secundarias, etc.) de productos intermedios. La necesidad de tal protección variará dependiendo de la naturaleza de la funcionalidad remota y las condiciones de los procedimientos de preparación. Grupos protectores de amino adecuados (NH-Pg) incluyen acetilo, trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (BOC), benciloxicarbonilo (CBz) y 9-fluorenilmetileno oxycarbonilo (Fmoc). La necesidad de tal protección se determina fácilmente por un experto en la materia. Para una descripción general de grupos protectores y su uso véase T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Nueva York, 1991.

PROCEDIMIENTOS DE SEPARACIÓN

[0056] En cualquiera de los procedimientos sintéticos para preparar compuestos de fórmula I puede ser ventajoso separar productos de reacción entre sí y/o de materiales de partida. Los productos deseados de cada etapa o serie de etapas se separan y/o purifican al grado deseado de homogeneidad por las técnicas comunes en la materia. Normalmente, tales separaciones implican extracción multifásica, cristalización en un disolvente o mezcla de disolventes, destilación, sublimación o cromatografía. La cromatografía puede implicar cualquier número de procedimientos que incluyen, por ejemplo: procedimientos y aparatos de cromatografía en fase inversa y fase normal; de exclusión por tamaño; de intercambio iónico; líquida de alta, media y baja presión; cromatografía analítica a pequeña escala; en lecho en movimiento simulado (SMB) y en capa fina o gruesa preparativa, además de técnicas de cromatografía de capa fina a pequeña escala y ultrarrápida.

[0057] Otra clase de procedimientos de separación implica tratamiento de una mezcla de reacción con un

reactivo seleccionado para unirse a o convertirse de otro modo separable en un producto deseado, material de partida sin reaccionar, reacción por producto o similares. Tales reactivos incluyen adsorbentes o absorbentes tales como carbono activo, tamices moleculares, medios de intercambio iónico o similares. Alternativamente, los reactivos pueden ser ácidos en el caso de un material básico, bases en el caso de un material ácido, reactivos de unión tales como anticuerpos, proteínas de unión, quelantes selectivos tales como éteres corona, reactivos de extracción iónica líquido/líquido (LIX), o similares.

[0058] La selección de procedimientos de separación apropiados depende de la naturaleza de los materiales implicados. Por ejemplo, el punto de ebullición y el peso molecular en destilación y sublimación, presencia o ausencia de grupos funcionales polares en cromatografía, estabilidad de materiales en medios ácidos y básicos en extracción multifásica y similares. Un experto en la materia aplicará técnicas lo más probablemente para lograr la separación deseada.

[0059] Las mezclas diaestereoméricas pueden separarse en sus diaestereómeros individuales basándose en sus diferencias físicoquímicas mediante procedimientos muy conocidos para aquellos expertos en la materia, tales como por cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros pueden separarse convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diaestereomérica mediante reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, auxiliar quiral tal como un alcohol quiral o cloruro de ácido de Mosher), separando los diaestereómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando) los diaestereoisómeros individuales en los enantiómeros puros correspondientes. Por tanto, algunos de los compuestos de la presente invención pueden ser atropisómeros (por ejemplo, biarilos sustituidos) y se consideran como parte de la presente invención. Los enantiómeros también pueden separarse usando una columna de HPLC quiral.

[0060] Un único estereoisómero, por ejemplo, un enantiómero, sustancialmente libre de su estereoisómero, puede obtenerse por resolución de la mezcla racémica usando un procedimiento tal como formación de diaestereómeros usando agentes de resolución ópticamente activos (Eliel, E. y Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1994; Lochmuller, C. H., J. Chromatogr., (1975) 113(3):283-302). Mezclas racémicas de compuestos quirales de la invención pueden separarse y aislarse por cualquier procedimiento adecuado, que incluyen: (1) formación de sales diaestereoméricas iónicas con compuestos quirales y separación mediante cristalización fraccionada u otros procedimientos, (2) formación de compuestos diaestereoméricos con reactivos derivatizantes quirales, separación de los diaestereómeros y conversión en los estereoisómeros puros, y (3) separación de los estereoisómeros sustancialmente puros o enriquecidos bajo condiciones quirales. Véase: "Drug Stereochemistry: Analytical Methods and Pharmacology", Irving W. Wainer, Ed., Marcel Dekker, Inc., Nueva York (1993).

[0061] Según el procedimiento (1), sales diaestereoméricas pueden formarse haciendo reaccionar bases quirales enantioméricamente puras como brucina, quinina, efedrina, estrichnina, α -metil- β -feniletilamina (anfetamina) y similares con compuestos asimétricos que llevan funcionalidad ácido, tal como ácido carboxílico y ácido sulfónico. Las sales diaestereoméricas pueden ser inducidas para separarse por cristalización fraccionada o cromatografía iónica. Para la separación de los isómeros ópticos de compuestos de amino, la adición de ácidos carboxílicos o sulfónicos quirales tales como ácido canforsulfónico, ácido tartárico, ácido mandélico o ácido láctico puede producir formación de las sales diaestereoméricas.

[0062] Alternativamente, por el procedimiento (2), el sustrato a resolver se hace reaccionar con un enantiómero de un compuesto quiral para formar un par diaestereomérico (E. y Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds". John Wiley & Sons, Inc., 1994, pág. 322). Los compuestos diaestereoméricos pueden formarse haciendo reaccionar compuestos asimétricos con reactivos derivatizantes quirales enantioméricamente puros tales como derivados de mentilo, seguido de la separación de los diaestereómeros y la hidrólisis para dar el enantiómero puro o enriquecido. Un procedimiento de determinación de la pureza óptica implica preparar ésteres quirales tales como un éster de mentilo, por ejemplo, cloroformiato de (-) mentilo en presencia de base, o éster de Mosher, acetato de α -metoxi- α -(trifluorometil)fenilo (Jacob III. J. Org. Chem., (1982) 47:4165), de la mezcla racémica, y analizar el espectro de RMN ^1H para la presencia de los dos enantiómeros o diaestereómeros atropisoméricos. Diaestereómeros estables de compuestos atropisoméricos pueden separarse y aislarse por cromatografía de fase normal e inversa siguiendo los procedimientos para la separación de naftil-isoquinolinas atropisoméricas (documento WO 96/15111). Por el procedimiento (3), una mezcla racémica de dos enantiómeros puede separarse por cromatografía usando una fase estacionaria quiral ("Chiral Liquid Chromatography" (1989) W. J. Lough, Ed., Chapman y Hall, Nueva York; Okamoto, J. of Chromatogr., (1990) 513:375-378). Los enantiómeros enriquecidos o purificados pueden distinguirse mediante procedimientos usados para distinguir otras moléculas quirales con átomos de carbono asimétricos tal como rotación óptica y dicroísmo circular.

COMPUESTOS DE FÓRMULA I PARA SU USO EN TRATAMIENTOS

[0063] Los compuestos de la presente invención pueden usarse como agentes profilácticos o terapéuticos para tratar enfermedades o trastornos mediados por la modulación o regulación de proteínas cinasas AKT, tirosina cinasas, serina/treonina cinasas adicionales y/o cinasas de especificidad dual. Las afecciones mediadas por

proteínas cinasas AKT que pueden tratarse usando los compuestos y composiciones de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, enfermedades y trastornos inflamatorios, hiperproliferativos, cardiovasculares, neurodegenerativos, ginecológicos y dermatológicos.

[0064] En una realización, dicha composición farmacéutica es para el tratamiento de trastornos hiperproliferativos que incluyen cánceres de las siguientes categorías: (1) Cardíacos: sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma, rabdomiosarcoma, liposarcoma), mixoma, rabdomioma, fibroma, lipoma y teratoma; (2) Pulmón: carcinoma broncogénico (célula escamosa, célula pequeña no diferenciada, célula grande no diferenciada, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquiolar), adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatoso, mesotelioma, pulmón de células no pequeñas, pulmón de células pequeñas; (3) Gastrointestinal: esófago (carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, leiomiomasarcoma, linfoma), estómago (carcinoma, linfoma, leiomiomasarcoma), páncreas (adenocarcinoma ductal, insulinooma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma), intestino delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Kaposi, leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma vellosa, hamartoma, leiomioma); (4) Tracto genitourinario: riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilm [nefroblastoma], linfoma, leucemia), vejiga y uretra (carcinoma de células escamosas, carcinoma de células transitorias, adenocarcinoma), próstata (adenocarcinoma, sarcoma), testículos (seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoides, lipoma); (5) Hígado: hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma; (6) Hueso: sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células del retículo), mieloma múltiple, cordoma de tumor de células gigantes malignas, osteocondroma (exostosis osteocartilaginosa), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes; (7) Sistema nervioso: cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteítis deformante), meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), cerebro (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma [pinealoma], glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos), neurofibroma de la médula espinal, meningioma, glioma, sarcoma); (8) Ginecológicos: útero (carcinoma endometrial), cuello uterino (carcinoma del cuello uterino, displasia del cuello uterino pre-tumor), ovario (carcinoma de ovario [cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma sin clasificar], tumores de células granulosa-tecales, tumores de células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), vulva (carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina (carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas, sarcoma botriode (rabdomiosarcoma embrionario), trompas de Falopio (carcinoma); (9) Hematológicos: sangre (leucemia mieloide [aguda y crónica], leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico), enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin [linfoma maligno]; (10) Piel: melanoma avanzado, melanoma maligno, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, nevos displásicos (lunares), lipoma, angioma, dermatofibroma, queloides, psoriasis; (11) Glándulas suprarrenales: neuroblastoma; (12) Mama: mama metastásica; adenocarcinoma de mama; (13) Colon; (14) Cavity bucal; (15) leucemia de células pilosas; (16) Cabeza y cuello; (17) y otros que incluyen enfermedad metastásica resistente al tratamiento; sarcoma de Kaposi; síndrome de Bannayan-Zonana; y enfermedad de Vacaden o enfermedad de Lhermitte-Duclos, entre otros tipos de trastornos hiperproliferativos.

[0065] Los compuestos y composiciones de la presente invención también pueden usarse para tratar enfermedades y afecciones tales como artritis reumatoide, osteoartritis, enfermedad de Crohn, angiofibroma, enfermedades oculares (por ejemplo, vascularización retiniana, retinopatía diabética, degeneración macular senil, degeneración macular, etc.), esclerosis múltiple, obesidad, enfermedad de Alzheimer, reestenosis, enfermedades autoinmunitarias, alergia, asma, endometriosis, aterosclerosis, estenosis por injerto venoso, estenosis por injerto protésico peri-anastomótico, hiperplasia de próstata, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, psoriasis, inhibición de lesión neurológica debido a reparación de tejido, formación de tejido cicatricial (y puede ayudar en la cicatrización), esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino, infecciones, particularmente infecciones bacterianas, virales, retrovirales o parasíticas (por apoptosis creciente), enfermedad pulmonar, neoplasia, enfermedad de Parkinson, rechazo de trasplante (como un inmunosupresor), choque séptico, etc.

[0066] Por consiguiente, otro aspecto de la presente invención proporciona uno o más compuestos de fórmula I para su uso en tratamiento de enfermedades o afecciones médicas en un mamífero mediadas por proteínas cinasas AKT, en una cantidad eficaz para tratar o prevenir dicho trastorno.

[0067] La cantidad de un compuesto de fórmula I que se corresponderá con una cantidad tal variará dependiendo de factores tales como el compuesto particular, condición de enfermedad y su gravedad, la identidad (por ejemplo, peso) del mamífero en necesidad de tratamiento, pero sin embargo puede determinarse rutinariamente por un experto en la materia.

[0068] La presente invención también proporciona compuestos de fórmula I para su uso en el tratamiento de afecciones mediadas por proteínas cinasas AKT.

[0069] Un aspecto adicional de la invención es el uso de un compuesto de fórmula I en la preparación de un medicamento para terapia, tal como para el tratamiento o prevención de afecciones mediadas por proteínas cinasas AKT.

5 TERAPIA DE COMBINACIÓN

[0070] Los compuestos de la presente invención pueden usarse en combinación con uno o más fármacos adicionales tal como se describe más adelante. La dosis del segundo fármaco puede seleccionarse apropiadamente basándose en una dosis clínicamente empleada. La proporción del compuesto de la presente invención y el segundo fármaco pueden determinarse apropiadamente según el sujeto de administración, la vía de administración, la enfermedad diana, el estado clínico, la combinación y otros factores. En casos en los que el sujeto de administración sea un ser humano, por ejemplo, el segundo fármaco puede usarse en una cantidad de 0,01 a 100 partes en peso por parte en peso del compuesto de la presente invención.

[0071] El segundo compuesto de la formulación de combinación farmacéutica o pauta de dosificación tiene preferentemente actividades complementarias al compuesto de la presente invención de forma que no se afecten adversamente entre sí. Tales fármacos están adecuadamente presentes en combinación en cantidades que son eficaces con el fin previsto. Por consiguiente, otro aspecto de la presente invención proporciona una composición que comprende un compuesto de la presente invención en combinación con un segundo fármaco, tal como se describe en el presente documento.

[0072] Un compuesto de la presente invención y el (los) fármaco(s) farmacéuticamente activo(s) adicional(es) pueden administrarse juntos en una composición farmacéutica unitaria o por separado y, cuando se administran por separado, esto puede producirse simultáneamente o secuencialmente en cualquier orden. Tal administración secuencial puede ser próxima en el tiempo o remota en el tiempo. Las cantidades del compuesto de la presente invención y el (los) segundo(s) fármaco(s) y los momentos apropiados relativos de administración se seleccionarán con el fin de lograr el efecto terapéutico combinado deseado.

[0073] La terapia de combinación puede proporcionar "sinergia" y demostrar ser "sinérgica", es decir, el efecto alcanzado cuando los principios activos se usan juntos es mayor que la suma de los efectos que resulta de usar los compuestos por separado. Un efecto sinérgico puede obtenerse cuando los principios activos: (1) se co-formulan y administran o liberan simultáneamente en una formulación de dosificación unitaria combinada; (2) se administran por alternancia o en paralelo como formulaciones separadas; o (3) por alguna otra pauta. Cuando se administran en terapia por alternancia, un efecto sinérgico puede obtener cuando los compuestos se administran o liberan secuencialmente, por ejemplo, por diferentes inyecciones en jeringuillas separadas. En general, durante la terapia por alternancia, una dosificación eficaz de cada principio activo se administra secuencialmente, es decir, seriadamente, mientras que en la terapia de combinación, dosificaciones eficaces de dos o más principios activos se administran juntas.

40 VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

[0074] Los compuestos de la invención pueden administrarse por cualquier vía apropiada a la afección que va a tratarse. Vías adecuadas incluyen oral, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intradérmica, intratecal y epidural), transdérmica, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal, intraperitoneal, intrapulmonar e intranasal. Se apreciará que la vía preferida puede variar, por ejemplo, con la afección del receptor. Si el compuesto se administra por vía oral, puede formularse como una píldora, cápsula, comprimido, etc. con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Si el compuesto se administra parenteralmente, puede formularse con un vehículo parenteral farmacéuticamente aceptable y en una forma inyectable de dosificación unitaria, como se detalla más adelante.

50 FORMULACIONES FARMACÉUTICAS

[0075] Con el fin de usar un compuesto de la presente invención para el tratamiento terapéutico (incluyendo tratamiento profiláctico) de mamíferos que incluyen seres humanos, normalmente se formula según la práctica farmacéutica habitual como una composición farmacéutica. Según este aspecto de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica comprende un compuesto de fórmula I en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

[0076] Las composiciones farmacéuticas de la invención se formulan, dosifican y administran en un modo, es decir, cantidades, concentraciones; programas, evolución, vehículos y vía de administración, de acuerdo con la buena práctica médica. Factores a considerar en este contexto incluyen el trastorno particular que está tratándose, el mamífero particular que está tratándose, el estado clínico del paciente individual, la causa del trastorno, el sitio de administración del agente, el procedimiento de administración, el programa de administración y otros factores conocidos para los médicos. La cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto que va a administrarse estará

gobernada por tales consideraciones y es la cantidad mínima necesaria para prevenir, mejorar o tratar el trastorno. El compuesto de la presente invención se formula normalmente en formas de dosificación farmacéuticas para proporcionar una dosificación fácilmente controlable del fármaco y para permitir el cumplimiento del paciente con la pauta prescrita.

[0077] La composición para su uso en el presente documento es preferentemente estéril. En particular, las formulaciones que van a usarse para administración *in vivo* deben ser estériles. Tal esterilización se realiza fácilmente, por ejemplo, por filtración a través de membranas de filtración estériles. El compuesto puede almacenarse generalmente como una composición sólida, una formulación liofilizada o como una disolución acuosa.

[0078] Las formulaciones farmacéuticas de los compuestos de la presente invención pueden prepararse para diversas vías y tipos de administración. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención que tiene el grado de pureza deseado puede mezclarse opcionalmente con diluyentes, vehículos, excipientes o estabilizadores farmacéuticamente aceptables (Remington's Pharmaceutical Sciences (1980) 16ª edición, Osol, A. Ed.), en forma de una formulación liofilizada, un polvo molido o una disolución acuosa. La formulación puede realizarse mezclando a temperatura ambiente al pH apropiado, y al grado de pureza deseado, con vehículos fisiológicamente aceptables, es decir, vehículos que no son tóxicos para los receptores a las dosificaciones y concentraciones empleadas. El pH de la formulación depende principalmente del uso particular y la concentración de compuesto, pero puede oscilar de aproximadamente 3 a aproximadamente 8. La formulación en un tampón acetato a pH 5 es una realización adecuada. Las formulaciones pueden prepararse usando procedimientos de disolución y mezcla convencionales. Por ejemplo, el principio activo a granel (es decir, compuesto de la presente invención o forma estabilizada del compuesto (por ejemplo, complejo con un derivado de ciclodextrina u otro agente de complejación conocido) se disuelve en un disolvente adecuado en presencia de uno o más excipientes.

[0079] El vehículo, diluyente o excipiente particular usado dependerá de los medios y fin para los que el compuesto de la presente invención está siendo administrado. Los disolventes se seleccionan generalmente basándose en disolventes reconocidos por expertos en la materia como seguros (GRAS) para administrarse a un mamífero. En general, disolventes seguros son disolventes acuosos no tóxicos tales como agua y otros disolventes no tóxicos que son solubles o miscibles en agua. Disolventes acuosos adecuados incluyen agua, etanol, propilenglicol, polietilenglicoles (por ejemplo, PEG 400, PEG 300), etc., y mezclas de los mismos. Diluyentes, vehículos, excipientes y estabilizadores aceptables son no tóxicos para los receptores a las dosificaciones y concentraciones empleadas, e incluyen tampones tales como fosfato, citrato y otros ácidos orgánicos; antioxidantes que incluyen ácido ascórbico y metionina; conservantes (tales como cloruro de octadecildimetilbencilamonio; cloruro de hexametonio; cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio; fenol, alcohol butílico o bencílico; alquilparabenos tales como metil o propilparabeno; catecol; resorcinol; ciclohexanol; 3-pentanol; y m-cresol); polipéptidos de bajo peso molecular (inferior a aproximadamente 10 residuos); proteínas tales como albúmina de suero, gelatina, o inmunoglobulinas; polímeros hidrófilos tales como polivinilpirrolidona; aminoácidos tales como glicina, glutamina, asparagina, histidina, arginina o lisina; monosacáridos, disacáridos y otros hidratos de carbono que incluyen glucosa, manosa o dextrinas; agentes quelantes tales como EDTA; azúcares tales como sacarosa, manitol, trehalosa o sorbitol; contraiones formadores de sales tales como sodio; complejos metálicos (por ejemplo, complejos de Zn-proteína); y/o tensioactivos no iónicos tales como TWEEN™, PLURONICS™ o polietilenglicol (PEG). Las formulaciones también pueden incluir uno o más agentes estabilizantes, tensioactivos, humectantes, lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes, antioxidantes, opacificantes, deslizantes, adyuvantes de procesamiento, colorantes, edulcorantes, perfumantes, aromatizantes y otros aditivos conocidos por proporcionar una presentación elegante del fármaco (es decir, un compuesto de la presente invención o composición farmacéutica del mismo) o ayudar en la fabricación del producto farmacéutico (es decir, medicamento). Los componentes farmacéuticos activos también pueden atraparse en microcápsulas preparadas, por ejemplo, por técnicas de coacervación o por polimerización interfacial, por ejemplo, hidroximetilcelulosa o microcápsulas de gelatina y microcápsulas de poli(metacrilato de metilo), respectivamente, en sistemas de administración de fármacos coloidales (por ejemplo, liposomas, microesferas de albúmina, microemulsiones, nanopartículas y nanocápsulas) o en macroemulsiones. Tales técnicas se desvelan en Remington's Pharmaceutical Sciences 16ª edición, Osol, A. Ed. (1980). Un "liposoma" es una pequeña vesícula compuesta de diversos tipos de lípidos, fosfolípidos y/o tensioactivo que es útil para la administración de un fármaco (tal como un compuesto de fórmula I y, opcionalmente, un agente terapéutico adicional) a un mamífero. Los componentes del liposoma se disponen comúnmente en una formación de bicapa similar a la disposición de lípidos de membranas biológicas.

[0080] Pueden prepararse preparaciones de liberación sostenida de compuestos de la presente invención. Ejemplos adecuados de preparaciones de liberación sostenida incluyen matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen un compuesto de fórmula I, cuyas matrices están en forma de artículos moldeados, por ejemplo, películas, o microcápsulas. Ejemplos de matrices de liberación sostenida incluyen poliésteres, hidrogeles (por ejemplo, poli(metacrilato de 2-hidroxiethyl), o poli(alcohol vinílico)), polilactidas (patente de EE.UU. nº 3.773.919), copolímeros de ácido L-glutámico y L-glutamato de gamma-etilo, etileno-acetato de vinilo no degradable, copolímeros de ácido láctico-ácido glicólico degradables tales como LUPRON DEPOT™ (microesferas inyectables compuestas por copolímero de ácido láctico-ácido glicólico y acetato de leuprolida) y ácido poli-D-(-)-3-hidroxibutírico.

[0081] Las composiciones farmacéuticas de compuestos de la presente invención pueden estar en forma de una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse según la técnica conocida usando aquellos dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados que han sido mencionados anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico tal como una disolución en 1,3-butanodiol o prepararse como un polvo liofilizado. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, disolución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. Además, aceites no volátiles estériles pueden emplearse convencionalmente como disolvente o medio de suspensión. Para este fin puede emplearse cualquier aceite no volátil suave que incluye mono- o diglicéridos sintéticos. Además, asimismo pueden usarse ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de inyectables.

[0082] Formulaciones adecuadas para administración parenteral incluyen disoluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que convierten la formulación en isotónica con la sangre del receptor previsto; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y espesantes.

[0083] Las composiciones de la invención también pueden estar en una forma adecuada para uso oral (por ejemplo, como comprimidos, pastillas para chupar, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas o aceitosas, emulsiones, polvos dispersables o gránulos, jarabes o elixires), para uso tópico (por ejemplo, como cremas, pomadas, geles, o disoluciones o suspensiones acuosas o aceitosas), para administración por inhalación (por ejemplo, como un polvo finamente dividido o un aerosol líquido), para administración por insuflación (por ejemplo, como un polvo finamente dividido).

[0084] Excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para una formulación en comprimido incluyen, por ejemplo, diluyentes inertes tales como lactosa, carbonato sódico, fosfato de calcio o carbonato cálcico, agentes granulantes y de disgregación tales como almidón de maíz o ácido algínico; aglutinantes tales como almidón; agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco; conservantes tales como p-hidroxibenzoato de etilo o propilo, y antioxidantes tales como ácido ascórbico. Las formulaciones en comprimido pueden estar sin recubrir o recubiertas tanto para modificar su disgregación como la posterior absorción del principio activo dentro del tubo gastrointestinal, o para mejorar su estabilidad y/o aspecto, en cualquier caso, usando agentes y procedimientos de recubrimiento convencionales muy conocidos en la técnica.

[0085] Las composiciones para uso oral pueden estar en forma de cápsulas de gelatina dura en las que el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato cálcico, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que el principio activo se mezcla con agua o un aceite tal como aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

[0086] Las suspensiones acuosas generalmente contienen el principio activo en forma de polvo fino junto con uno o más agentes de suspensión tales como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábiga; dispersantes o humectantes tales como lecitina o productos de condensación de un óxido de alquileño con ácidos grasos (por ejemplo, estearato de polioxietileno), o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetilenoxietanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxietilensorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de polietilensorbitano. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes (tales como p-hidroxibenzoato de etilo o propilo), antioxidantes (tales como ácido ascórbico), colorantes, aromatizantes y/o edulcorantes (tales como sacarosa, sacarina o aspartamo).

[0087] Las suspensiones aceitosas pueden formularse suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal (tal como aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco) o en un aceite mineral (tal como parafina líquida). Las suspensiones aceitosas también pueden contener un espesante tal como cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Pueden añadirse edulcorantes tales como aquellos expuestos anteriormente y aromatizantes para proporcionar una preparación oral agradable. Estas composiciones pueden preservarse mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

[0088] Polvos dispersables y gránulos adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua generalmente contienen el principio activo junto con un dispersante o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes. Dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados se ejemplifican por aquellos ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales tales como edulcorantes, aromatizantes y colorantes.

[0089] Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase aceitosa puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral tal como, por ejemplo, parafina líquida o una mezcla de cualquiera de éstos. Emulsionantes

adecuados pueden ser, por ejemplo, gomas que se producen naturalmente tales como goma arábica o goma tragacanto, fosfatidas que se producen naturalmente tales como soja, lecitina, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol (por ejemplo, monooleato de sorbitano) y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno tales como monooleato de polioxietilensorbitano. Las emulsiones también pueden contener edulcorantes, aromatizantes y conservantes.

[0090] Los jarabes y elixires pueden formularse con edulcorantes tales como glicerol, propilenglicol, sorbitol, aspartamo o sacarosa, y también pueden contener un emoliente, conservante, aromatizante y/o colorante

[0091] Pueden prepararse formulaciones en supositorio mezclando el principio activo con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperaturas normales pero líquido a la temperatura rectal y, por tanto, se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Excipientes adecuados incluyen, por ejemplo, manteca de cacao y polietilenglicoles. Las formulaciones adecuadas para administración vaginal pueden presentarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en espray que contienen, además del principio activo, vehículos tal como se conoce en la técnica que son apropiados.

[0092] Formulaciones tópicas, tales como cremas, pomadas, geles y disoluciones o suspensiones acuosas o aceitosas, pueden obtenerse generalmente formulando un principio activo con un vehículo o diluyente tópicamente aceptable convencional usando procedimientos convencionales muy conocidos en la técnica.

[0093] Las composiciones para administración transdérmica pueden estar en forma de aquellos parches para la piel transdérmicos que son muy conocidos para aquellos expertos habituales en la materia.

[0094] Las formulaciones adecuadas para administración intrapulmonar o nasal tienen un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de 0,1 a 500 micrómetros (incluyendo tamaños de partícula en un intervalo entre 0,1 y 500 micrómetros en incrementos de micrómetros tales como 0,5, 1, 30 micrómetros, 35 micrómetros, etc.), que se administran por inhalación rápida por la fosa nasal o por inhalación por la boca de manera que se alcancen los sacos alveolares. Formulaciones adecuadas incluyen disoluciones acuosas o aceitosas del principio activo. Formulaciones adecuadas para administración de aerosol o polvo seco pueden prepararse según procedimientos convencionales y pueden administrarse con otros agentes terapéuticos tales como compuestos usados hasta ahora en el tratamiento o la profilaxis de trastornos como se describe más adelante.

[0095] La composición (o formulación) farmacéutica para administración puede envasarse en una variedad de formas que dependen del procedimiento usado para administrar el fármaco. Por ejemplo, un artículo para distribución puede incluir un recipiente que tiene depositado en su interior la formulación farmacéutica en una forma apropiada. Recipientes adecuados son muy conocidos para aquellos expertos en la materia e incluyen materiales tales como botellas (plástico y vidrio), sobres, ampollas, bolsas de plástico, cilindros metálicos y similares. El recipiente también puede incluir un ensamblaje inviolable para prevenir el acceso indiscreto al contenido del envase. Además, el recipiente tiene depositado sobre el mismo una etiqueta que describe el contenido del recipiente. La etiqueta también puede incluir advertencias apropiadas. Las formulaciones también pueden envasarse en recipientes de dosis unitaria o multi-dosis, por ejemplo, ampollas y viales cerrados, y pueden almacenarse en una condición secada por congelación (lío filizada) que requiere solo la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua, para inyección inmediatamente antes de uso. Disoluciones y suspensiones para inyección extemporánea se preparan a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos del tipo previamente descrito. Formulaciones de dosificación unitaria preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o subdosis diaria unitaria como se ha citado anteriormente en el presente documento, o una fracción apropiada de la misma, del principio activo.

[0096] La invención proporciona además composiciones veterinarias que comprenden al menos un principio activo como se ha definido anteriormente junto con un vehículo veterinario para el mismo. Vehículos veterinarios son materiales útiles con el fin de administrar la composición y pueden ser materiales sólidos, líquidos o gaseosos que son de otro modo inertes o aceptables en la ciencia veterinaria y son compatibles con el principio activo. Estas composiciones veterinarias pueden administrarse parenteralmente, por vía oral o por cualquier otra vía deseada.

[0097] La cantidad de un compuesto de la presente invención que se combina con uno o más excipientes para producir una forma de dosificación unitaria variará necesariamente dependiendo del sujeto tratado, la gravedad del trastorno o afección, la tasa de administración, la disposición del compuesto y el criterio del médico prescriptor. En una realización, una cantidad adecuada de un compuesto de la presente invención se administra a un mamífero en necesidad del mismo. La administración en una realización se produce en una cantidad entre aproximadamente 0,001 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 60 mg/kg de peso corporal por día. En otra realización, la administración se produce en una cantidad entre 0,5 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 40 mg/kg de peso corporal por día. En algunos casos, niveles de dosificación inferiores al límite más bajo del intervalo anteriormente dicho pueden ser superiores a los adecuados, mientras que en otros casos pueden emplearse dosis todavía más grandes sin causar ningún efecto secundario perjudicial, a condición de que tales dosis mayores sean primero divididas en varias dosis más pequeñas para administración a lo largo del día. Para más información sobre las vías de administración y las pautas de dosificación véase el Capítulo 25.3 en el volumen 5 de Comprehensive Medicinal

Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

ARTÍCULOS DE FABRICACIÓN

- 5 **[0098]** En otra realización de la invención se proporciona un artículo de fabricación, o "kit", que contiene materiales útiles para el tratamiento de los trastornos descritos anteriormente. En una realización, el kit comprende un recipiente que comprende un compuesto de la presente invención. Recipientes adecuados incluyen, por ejemplo, botellas, viales, jeringuillas, envase alveolado, etc. El recipiente puede formarse de una variedad de materiales tales como vidrio o plástico. El recipiente puede contener un compuesto de la presente invención o una formulación del mismo que es eficaz para tratar la afección y puede tener un puerto de acceso estéril (por ejemplo, el recipiente puede ser una bolsa de disolución intravenosa o un vial que tiene un tapón perforable por una aguja de inyección hipodérmica).
- 10
- 15 **[0099]** El kit puede comprender además una etiqueta o prospecto sobre o asociado al recipiente. El término "prospecto" se usa para referirse a instrucciones habitualmente incluidas en envases comerciales de productos terapéuticos que contienen información sobre las indicaciones, uso, dosificación, administración, contraindicaciones y/o advertencias referentes al uso de tales productos terapéuticos. En una realización, la etiqueta o prospectos indican que la composición que comprende un compuesto de la presente invención puede usarse para tratar un trastorno mediado, por ejemplo, por cinasa AKT. La etiqueta o prospecto también puede indicar que la composición puede usarse para tratar otros trastornos.
- 20
- 25 **[0100]** En ciertas realizaciones, los kits son adecuados para la administración de formas orales sólidas de un compuesto de la presente invención, tal como comprimidos o cápsulas. Un kit tal incluye preferentemente varias dosificaciones unitarias. Tales kits pueden incluir una tarjeta que tiene las dosificaciones orientadas en el orden de su uso previsto. Un ejemplo de un kit tal es un "envase alveolado". Los envases alveolados son muy conocidos en la industria del envasado y se usan ampliamente para envasar formas de dosificación unitaria farmacéuticas. Si se desea, puede proporcionarse una ayuda de memoria, por ejemplo, en forma de números, letras u otras marcas o con una inserción de calendario, que designa los días en el programa de tratamiento en los que pueden administrarse las dosificaciones.
- 30
- 35 **[0101]** Según otra realización, un kit puede comprender (a) un primer recipiente con un compuesto de la presente invención contenido en su interior; y (b) un segundo recipiente con un segundo recipiente de formulación farmacéutica en su interior, en el que la segunda formulación farmacéutica comprende un segundo compuesto útil para tratar un trastorno mediado por cinasa AKT. Alternativamente, o adicionalmente, el kit puede comprender además un tercer recipiente que comprende un tampón farmacéuticamente aceptable tal como agua bacteriostática para inyección (BWF), solución salina tamponada con fosfato, disolución de Ringer y disolución de dextrosa. Puede incluir adicionalmente otros materiales deseables desde un punto de vista comercial y de usuario, que incluyen otros tampones, diluyentes, filtros, agujas y jeringuillas.
- 40
- 45 **[0102]** El kit puede comprender además indicaciones para la administración del compuesto de la presente invención y, si está presente, la segunda formulación farmacéutica. Por ejemplo, si el kit comprende una primera composición que comprende un compuesto de la presente invención y una segunda formulación farmacéutica, el kit puede comprender además indicaciones para la administración simultánea, secuencial o separada de la primera y segunda composiciones farmacéuticas a un paciente en necesidad de las mismas.
- 50
- 55 **[0103]** En ciertas otras realizaciones en las que el kit comprende una composición de la presente invención y un segundo agente terapéutico, el kit puede comprender un recipiente para contener las composiciones separadas tales como una botella dividida o una bolsa de aluminio dividida, sin embargo, las composiciones separadas también pueden estar contenidas dentro de un único recipiente sin dividir. En ciertas realizaciones, el kit comprende indicaciones para la administración de los componentes separados. La forma del kit es particularmente ventajosa cuando los componentes separados se administran preferentemente en diferentes formas de dosificación (por ejemplo, oral y parenteral), se administran a diferentes intervalos de dosificación, o cuando se desea la valoración de los componentes individuales de la combinación por el médico prescriptor.
- 60
- 65 **[0104]** Por consiguiente, otro aspecto de la presente invención proporciona un kit para tratar un trastorno o enfermedad mediado por cinasa Akt, en el que el kit comprende a) una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y b) instrucciones para su uso.
- [0105]** En ciertas realizaciones, el kit comprende además (c) una segunda composición farmacéutica, en el que la segunda composición farmacéutica comprende un segundo compuesto adecuado para tratar un trastorno o enfermedad mediado por cinasa Akt. En cierta realización que comprende una segunda composición farmacéutica, el kit comprende además instrucciones para la administración simultánea, secuencial o separada de dichas primera y segunda composiciones farmacéuticas a un paciente en necesidad de la misma. En ciertas realizaciones, dichas primera y segunda composiciones farmacéuticas están contenidas en recipientes separados. En otras realizaciones,

dichas primera y segunda composiciones farmacéuticas están contenidas en el mismo recipiente.

[0106] Aunque los compuestos de fórmula I son principalmente de valor como agentes terapéuticos para su uso en mamíferos, también son útiles siempre que se requieran para controlar proteínas cinasas AKT, tirosina cinasas, serina/treonina cinasas adicionales y/o cinasas de especificidad dual. Así, son útiles como patrones farmacológicos para su uso en el desarrollo de nuevas pruebas biológicas y en la búsqueda de nuevos agentes farmacológicos.

[0107] La actividad de los compuestos de la presente invención puede ensayarse para proteínas cinasas AKT, tirosina cinasas, serina/treonina cinasas adicionales y/o cinasas de especificidad dual *in vitro*, *in vivo*, o en una línea celular. Los ensayos *in vitro* incluyen ensayos que determinan la inhibición de la actividad de cinasas. Ensayos *in vitro* alternativos cuantifican la capacidad del inhibidor para unirse a cinasas y pueden medirse tanto radiomarcando el inhibidor antes de la unión, aislando el complejo de inhibidor/cinasa y determinando la cantidad de radiomarca unida, como ejecutando un experimento de competencia en el que inhibidores nuevos se incuban con radioligandos conocidos. Estos y otros ensayos de cultivo *in vitro* y celular útiles son muy conocidos para aquellos expertos en la materia.

[0108] Aunque la invención se ha descrito e ilustrado con un cierto grado de particularidad, se entiende que la presente divulgación se ha hecho solo a modo de ejemplo, y que aquellos expertos en la materia pueden recurrir a numerosos cambios en la combinación y disposición de partes sin apartarse del espíritu y alcance de la invención, como se reivindica en lo sucesivo.

EJEMPLOS BIOLÓGICOS

Ensayo de cinasas AKT-1

[0109] La actividad de los compuestos descritos en la presente invención puede determinarse por el siguiente ensayo de cinasas, que mide la fosforilación de un péptido fluorescentemente marcado por AKT-1 activa recombinante humana de longitud completa por polarización fluorescente usando un kit IMAP comercialmente disponible.

[0110] Los materiales del ensayo se obtienen de un kit IMAP AKT Assay Bulk, producto nº R8059, de Molecular Devices, Sunnyvale, CA. Los materiales del kit incluyen un tampón de reacción IMAP (5x). El tampón de reacción IMAP 1x contuvo Tris-HCl 10 mM, pH 7,2, MgCl₂ 10 mM, 0,1% de BSA, 0,05% de Na₂S₂O₃. DTT se añade rutinariamente a una concentración final de 1 mM inmediatamente antes de uso. También está incluido tampón de unión IMAP (5x) y reactivo de unión IMAP. La disolución de unión se prepara como una dilución 1:400 de reactivo de unión IMAP en 1x tampón de unión IMAP.

[0111] El sustrato de AKT marcado con fluoresceína (Crosstide) tiene la secuencia (FI)-GRPRTSSFAEG. Se prepara una disolución madre de 20 µM en 1x tampón de reacción IMAP.

[0112] Las placas usadas incluyen Costar 3657 (de 382 pocillos hecha de polipropileno y que tiene un fondo en v blanco) que se usa para la dilución del compuesto y para preparar la mezcla de compuesto-ATP. La placa de ensayo es Packard ProxiPlate™-384F.

[0113] La AKT-1 usada se prepara a partir AKT-1 recombinante humana de longitud completa que se activa con PDK1 y MAP cinasa 2.

[0114] Para realizar el ensayo se preparan disoluciones madre de los compuestos a 10 mM en DMSO. La disoluciones madre y el compuesto de control se diluyen seriadamente 1:2 nueve veces en DMSO (10 µl de compuesto + 10 µl de DMSO) para dar series de 50x de dilución con respecto al intervalo de dosificación deseado. A continuación, alícuotas de 2,1 µl de los compuestos en DMSO se transfieren a una placa Costar 3657 que contiene 50 µl de ATP 10,4 µM en 1x tampón de reacción IMAP que contiene DTT 1 mM. Después de la mezcla, alícuotas de 2,5 µl se transfieren a una placa ProxiPlate™-384 F.

[0115] El ensayo se inicia mediante la adición de alícuotas de 2,5 µl de una disolución que contiene 200 nM de sustrato de péptido fluorescentemente marcado y AKT-1 4 nM. La placa se centrifuga durante 1 minuto a 1000 g y se incubaba durante 60 minutos a temperatura ambiente. La reacción se inactiva entonces mediante la adición de 15 µl de disolución de unión, se centrifuga de nuevo y se incubaba durante 30 minutos adicionales a temperatura ambiente antes de leer en un contador Victor 1420 Multilabel HTS configurado para medir polarización de fluorescencia.

[0116] Los compuestos de los Ejemplos 1-3 se probaron en el ensayo anterior y se encontró que tenían una Cl₅₀ inferior a 500 nM.

EJEMPLOS PREPARATIVOS

[0117] Con el fin de ilustrar la invención se incluyen los siguientes ejemplos. Sin embargo, debe entenderse que estos ejemplos no limitan la invención y solo pretenden sugerir un procedimiento de puesta en práctica de la invención. Los expertos en la materia reconocerán que las reacciones químicas descritas pueden adaptarse fácilmente para preparar varios otros compuestos de fórmula I, y también pueden usarse procedimientos alternativos para preparar los compuestos de la presente invención.

Por ejemplo, la síntesis de compuestos no ejemplificados según la invención puede realizarse satisfactoriamente por modificaciones evidentes para aquellos expertos en la materia, por ejemplo, protegiendo apropiadamente grupos interferentes, utilizando otros reactivos conocidos adecuados en la técnica distintos de aquellos descritos y/o haciendo modificaciones rutinarias de condiciones de reacción. Alternativamente, otras reacciones desveladas en el presente documento o conocidas en la técnica se reconocerán como que tienen aplicabilidad para preparar otros compuestos de la invención.

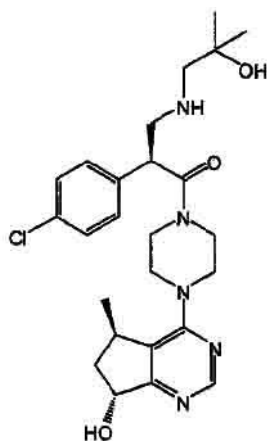
[0118] En los ejemplos descritos más adelante, a menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas se exponen en grados Celsius. Los reactivos se compraron de proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Company, Lancaster, TCI o Maybridge, y se usaron sin más purificación, a menos que se indique lo contrario. El tetrahidrofurano (THF), diclorometano (DCM), tolueno y dioxano se compraron de Aldrich en botellas Sure Seal y se usaron como se recibieron.

[0119] Las reacciones expuestas a continuación se hicieron generalmente bajo una presión positiva de nitrógeno o argón o con un tubo secante (a menos que se establezca de otro modo) en disolventes anhidros, y los matraces de reacción se proveyeron normalmente de tapones de goma para la introducción de sustratos y reactivos mediante jeringuilla. El material de vidrio se secó en estufa y/o se secó con calor.

[0120] Los espectros de RMN ^1H se registraron en un instrumento Varian que operaba a 400 MHz. Los espectros de RMN ^1H se obtuvieron como disoluciones de CDCl_3 , CD_3OD , D_2O o $\text{d}_6\text{-DMSO}$ (informadas en ppm), usando tetrametilsilano (0,00 ppm) o disolvente residual (CDCl_3 : 7,25 ppm; CD_3OD : 3,31 ppm; D_2O : 4,79 ppm; $\text{d}_6\text{-DMSO}$: 2,50 ppm) como patrón de referencia. Si se informan multiplicidades de picos, se usan las siguientes abreviaturas: s (singlete), d (doblete), t (tripleto), m (multiplete), a (ancho), dd (doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes). Las constantes de acoplamiento, si se facilitan, se informan en hercios (Hz).

Ejemplo 1

[0121]



(S)-2-(4-clorofenil)-3-(2-hidroxi-2-metilpronilamino)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona

[0122] Etapa 1: Se disolvieron/suspendieron 2-(4-clorofenil)acetato de metilo (36,7 g, 199 mmoles) y paraformaldehído (6,27 g, 209 mmoles) en DMSO (400 ml) y se trataron con NaOMe (537 mg, 9,94 mmoles). La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, momento en el que la reacción se completó como se determinó por análisis por CCF del bruto. La reacción se vertió en agua fría con hielo (700 ml; emulsión) y se neutralizó con la adición de disolución de HCl 1 M. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 X) y los extractos orgánicos se combinaron. La fase orgánica se lavó con agua (2 X), salmuera (1 X), se separó, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a vacío proporcionando el producto en bruto como un aceite. El residuo se cargó sobre un filtro fritado grande con gel de sílice y se eluyó con 9:1 de hexanos:acetato de etilo y luego con 1:1 de hexano:acetato de etilo dando 2-(4-clorofenil)-3-hidroxiopropanoato de metilo como un aceite (39,4 g, 92%).

[0123] Etapa 2: Se disolvió 2-(4-clorofenil)-3-hidroxipropanoato de metilo (39,4 g, 184 mmoles) en DCM (500 ml) y se trató con TEA (64,0 ml, 459 mmoles). La disolución se enfrió a 0 °C. La disolución se trató entonces lentamente con MsCl (15,6 ml, 202 mmoles) y se dejó agitar durante 30 minutos. La disolución se repartió con disolución de HCl 1 N y la fase acuosa se extrajo una vez con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez más con disolución de HCl 1 N, se separaron, se lavaron con disolución diluida de NaHCO₃ y se separaron. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío proporcionando un aceite que se cargó sobre un filtro fritado grande con un tapón de gel de sílice y se eluyó con 9:1 de hexano:acetato de etilo dando 2-(4-clorofenil)acrilato de metilo como un aceite (30,8 g, 85%).

[0124] Etapa 3: Se añadió 1-amino-2-metil-propan-2-ol (0,408 g, 4,58 mmoles) a una disolución de 2-(4-clorofenil)acrilato de metilo (0,300 g, 1,52 mmoles) en tetrahidrofurano (3,84 ml). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche y se produjo 2-(4-clorofenil)-3-(2-hidroxi-2-metilpropilamino)propanoato de metilo en bruto (436 mg, 100%). EM-CL: M+1 286,5.

[0125] Etapa 4: Se añadió trimetilsilanolato de potasio (0,228 g, 1,60 mmoles) a una disolución de 2-(4-clorofenil)-3-(2-hidroxi-2-metilpropilamino)propanoato de metilo (0,436 g, 1,52 mmoles) en tetrahidrofurano (3,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El THF se eliminó a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna quiral dando dos productos: ácido (S)-2-(4-clorofenil)-3-(2-hidroxi-2-metilpropilamino)propanoico (43 mg, 10,4%) y ácido (R)-2-(4-clorofenil)-3-(2-hidroxi-2-metilpropilamino)propanoico (46 mg, 11,2%). EM-CL: M+1272,5.

[0126] Etapa 5: Se enfrió pulegenato de etilo (130 g, 662 mmoles) en acetato de etilo ("EtOAc"; 900 ml) a -78 °C usando un baño de nieve carbónica-isopropanol. Esta mezcla se sometió a ozonólisis hasta que la reacción viró a color púrpura. En este momento cesó la generación de ozono, y la reacción se sacó del baño de hielo seco. Se burbujó oxígeno por la mezcla de reacción hasta que viró a amarillo. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo resultante se disolvió en ácido acético glacial (400 ml). La disolución se enfrió a 0 °C y se añadió polvo de Zn (65 g, 993 mmoles) en porciones durante 30 minutos. La reacción se dejó entonces agitar durante 2 horas, momento en el que la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite para eliminar el polvo de cinc. El ácido acético se neutralizó a un pH de 7 con NaOH acuoso y NaHCO₃ y se extrajo con éter (3 X 800 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron con salmuera, MgSO₄ y se concentraron dando 2-metil-5-oxociclopentanocarboxilato de (2R)-etilo como un líquido (107 g, 95%).

[0127] Etapa 6: Se añadió KOH (8,3 g, 147,9 mmoles) en agua (60 ml) a una disolución de una mezcla de 2-metil-5-oxociclopentanocarboxilato de (2R)-etilo (20 g, 117,5 mmoles) y tiourea (9,2 g, 120,9 mmoles) en etanol (100 ml). La mezcla se sometió a reflujo durante 10 horas. Después de enfriarse, el disolvente se eliminó. El residuo resultante se neutralizó con HCl concentrado (12 ml) a 0 °C y luego se extrajo con DCM (3 X 150 ml). El disolvente se eliminó y el residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (2:1) dando (R)-2-mercapto-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ol (12 g, 56%). EM (APCI+) [M+H] +183.

[0128] Etapa 7: Se añadió níquel Raney (15 g) y NH₄OH (20 ml) a una suspensión de (R)-2-mercapto-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ol (12 g, 65,8 mmoles) en agua destilada (100 ml). La mezcla se sometió a reflujo durante 3 horas y luego se filtró. El filtrado se concentró proporcionando (R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ol (9,89 g, 99%). EM (APCI+) [M+H] +151.

[0129] Las Etapas 8 y 9 describen una síntesis alternativa de (R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ol a partir de 2-metil-5-oxociclopentanocarboxilato de (R)-etilo.

[0130] Etapa 8: Se añadió acetato de amonio (240 g, 3114 mmoles) a una disolución de 2-metil-5-oxociclopentanocarboxilato de (R)-etilo (106,0 g, 622,8 mmoles) en MeOH (1,2 l). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 20 horas, y la reacción se completó como se ha determinado por CCF y HPLC. La mezcla de reacción se concentró para eliminar el MeOH. El residuo resultante se disolvió en DCM, se lavó con H₂O (2 X), salmuera (1 X), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró dando 2-amino-5-metilciclopent-1-enocarboxilato de (R)-etilo (102 g, rendimiento del 97%) como un aceite. EM/CL (APCI+) m/z 170 [M+H]⁺.

[0131] Etapa 9: Una disolución que contiene 2-amino-5-metilciclopent-1-enocarboxilato de (R)-etilo (161,6 g, 955 mmoles) y formiato de amonio (90,3 g, 1433 mmoles) en formamida (303,5 ml, 7640 mmoles) se calentó a una temperatura interna de 150 °C y se agitó durante 17 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se transfirió a un matraz de una sola boca de 2 l. Entonces se eliminó la formamida en exceso por destilación a alto vacío. Una vez se detuvo la formamida, el aceite restante en el matraz de balón se disolvió en DCM y se lavó con salmuera (3 X 200 ml). Los lavados acuosos combinados se extrajeron con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El aceite resultante se disolvió en DCM mínimo, y esta disolución se añadió usando un embudo de decantación a una disolución con agitación de éter (aproximadamente 5 volúmenes de éter frente a la disolución de DCM), haciendo que se formara algo de precipitado. Este precipitado se eliminó por filtración a través de un embudo de fritura media que se aclaró con éter y se desechó. El filtrado se concentró y la trituración en éter se repitió dos veces más. El producto se secó entonces en una línea de alto vacío dando (R)-5-

metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ol (93,23 g, rendimiento del 65,0%) como un sólido pastoso. EM/CL (APCI-) m/z 149,2.

[0132] Etapa 10: Se añadió POCl₃ puro (463,9 ml, 5067 mmoles) lentamente mediante embudo de adición a una disolución a 0 °C de (R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ol (152,2 g, 1013 mmoles) en DCE (1,2 l). Después de completarse la adición, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y luego se calentó a reflujo con agitación durante 70 minutos. La reacción se completó como se determinó por HPLC. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el POCl₃ en exceso se inactivó en 4 porciones del siguiente modo: la mezcla de reacción se transfirió a embudo de decantación y se goteó en un vaso de precipitados que contenía hielo y disolución saturada de NaHCO₃ enfriada en un baño de hielo. Una vez se completó la adición de cada porción de la mezcla de reacción, la mezcla extinguida se agitó 30 minutos para garantizar la destrucción completa de POCl₃ antes de la transferencia al embudo de decantación. La mezcla se transfirió al embudo de decantación y se extrajo con DCM (2 X). Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El bruto se purificó sobre gel de sílice del siguiente modo: se suspendió gel de sílice (1 kg) en 9:1 de hexano:acetato de etilo sobre un embudo frito de 3 l, se sedimentó sílice a vacío, cubierta con arena. El bruto se cargó con una mezcla de DCM/hexano y el compuesto se eluyó usando matraces de brazo lateral de 1 l a vacío. Primero se eluyeron los productos de R_f alto, luego (R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (104,4 g, rendimiento del 61,09%) como un aceite. Se añadieron trietilamina (93,0 ml, 534 mmoles) y piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (34,8 g, 187 mmoles) a una disolución de (R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (30,0 g, 178 mmoles) en n-BuOH (250 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo bajo nitrógeno y se agitó durante la noche (17 horas), después de lo cual se concentró en un rotavapor. El aceite resultante se disolvió en DCM, se lavó con H₂O, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El aceite resultante se purificó sobre gel de sílice eluyendo primero con 2:1 de hexano:acetato de etilo hasta que el producto eluyó limpiamente, luego gradiente 1:1 a 1:5 de DCM:acetato de etilo dando 4-(5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (42,0 g, rendimiento del 74,1%) como un polvo. EM/CL (APCI+) m/z 319,1 [M+H]⁺.

[0133] Etapa 11: Se añadió ácido m-cloroperbenzoico máx. al 77% sólido ("m-CPBA"; 23,9 g, 107 mmoles) en porciones a una disolución a 0 °C de 4-(5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (20,0 g, 62,8 mmoles) en CHCl₃ (310 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos, luego se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 90 minutos adicionales. La HPLC pareció similar después de 7,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y luego se añadieron NaHCO₃ (13,2 g, 157 mmoles) y otros 0,5 equivalentes de m-CPBA. La mezcla de reacción se agitó durante la noche (14 horas). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota una disolución de Na₂S₂O₃ (29,8 g, 188 mmoles) en H₂O (50 ml) mediante embudo de adición. Esto fue seguido de una disolución de Na₂CO₃ (24,6 g, 232 mmoles) en H₂O (70 ml) mediante embudo de adición (la mezcla se vuelve homogénea). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y la mezcla se extrajo luego con CHCl₃ (3 X 150 ml). Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron dando 1-óxido de (R)-4-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (21,0 g, 100%). EM/CL (APCI+) m/z 335,1 [M+H]⁺.

[0134] Etapa 12: Se añadió Ac₂O (77,0 ml, 816 mmoles) a 1-óxido de (R)-4-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (21,0 g, 62,8 mmoles). La mezcla de reacción se calentó bajo nitrógeno en un baño de arena a 90 °C y se agitó durante 100 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el anhídrido acético en exceso se eliminó mediante evaporación rotatoria. El aceite resultante se disolvió en DCM, que luego se vertió cuidadosamente en Na₂CO₃ saturado con hielo. La mezcla se extrajo con DCM, y los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron dando 4-(7-acetoxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de (5R)-terc-butilo (23,6 g, 100%) como una espuma. EM/CL (APCI+) m/z 377,1 [M+H]⁺.

[0135] Etapa 13: Se añadió LiOH-H₂O (6,58 g, 157 mmoles) a una disolución a 0 °C de 4-(7-acetoxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de (5R)-terc-butilo (23,6 g, 62,69 mmoles) en 2:1 de THF:H₂O (320 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos, y luego se calentó a temperatura ambiente. EM/CL pareció el mismo a 3 horas y 4,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y luego se añadió NH₄Cl saturado a la mezcla. La mezcla se agitó durante 5 minutos, y la mayoría del THF se eliminó mediante evaporación rotatoria. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 X 250 ml) y los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y concentraron. El bruto se sometió a cromatografía ultrarrápida en Biotage 65M: 4:1 de DCM:acetato de etilo, luego gradiente a 1:1 a 1:4 de DCM:acetato de etilo. Una vez estaba eluyendo el producto, entonces se lavó acetato de etilo a través de la columna. Luego 30:1 de DCM:MeOH eluyó el resto del producto (8,83 g). Las fracciones mezcladas se volvieron a someter a cromatografía ultrarrápida con Biotage 40M usando las mismas condiciones dando otra porción (2,99 g), que dio un rendimiento combinado de 4-(7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de (5R)-terc-butilo (11,82 g, rendimiento del 56,38%) como una espuma. EM/CL (APCI+) m/z 335,1 [M+H]⁺.

[0136] Etapa 14: Una disolución de DMSO (5,45 ml, 76,8 mmoles) en DCM (50 ml) se añadió gota a gota mediante embudo de adición a una disolución a -78 °C de cloruro de oxalilo (3,35 ml, 38,4 mmoles) en DCM (150 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 35 minutos, y luego se añadió lentamente una disolución de 4-(7-hidroxi-

5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de (5R)-terc-butilo (9,17 g, 27,4 mmoles) en DCM (80 ml) mediante embudo de adición. La mezcla de reacción se agitó otra 1 hora a -78 °C, después de lo cual se añadió trietilamina pura (18,0 ml, 129 mmoles) a la mezcla. La mezcla de reacción se dejó calentar entonces a temperatura ambiente, y luego se agitó durante 30 minutos. Se añadió H₂O. La mezcla se extrajo con DCM (3 X 200 ml) y los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. El bruto se purificó sobre gel de sílice (Biotage 65M): la columna se lavó con aprox. 800 ml de 4:1 de DCM:EtOAc, luego gradiente a 1:1 de DCM:acetato de etilo hasta que eluyó el producto, luego 1:4 de DCM:EtOAc eluyó el producto dando 4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (7,5 g, rendimiento del 82,3%) como una espuma. La espuma se concentró en DCM/hexanos (3 X), que también dio una espuma. HPLC >95% de área. EM/CL (APCI+) m/z 333 [M+H]⁺.

[0137] Etapa 15: Se añadieron trietilamina (4,33 ml, 31,1 mmoles; desgasificada con nitrógeno 30 minutos antes de uso) y ácido fórmico (1,36 ml, 36,1 mmoles; desgasificado con nitrógeno 30 minutos antes de uso) a una disolución de 4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (9,75 g, 29,3 mmoles) en DCM (210 ml; desgasificado con nitrógeno 30 minutos antes de uso). La mezcla se agitó durante 5 minutos y luego se añadió un catalizador de Ru (0,0933 g, 0,147 mmoles). La reacción se agitó bajo presión de nitrógeno positiva durante la noche (18 horas). La mezcla de reacción se concentró a sequedad y se secó a alto vacío. El material impuro se sometió a cromatografía ultrarrápida en Biotage 65M cargada 1:1 de DCM:acetato de etilo, se lavó con 500 ml, luego 1:4 de DCM:acetato de etilo hasta el producto (2ª mancha), luego gradiente a acetato de etilo puro, luego 25:1 de DCM:MeOH eluyó el resto del producto. Las fracciones se combinaron y se concentraron en un evaporador rotatorio. El residuo se concentró de nuevo en DCM/hexanos dando una mezcla de 4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (principal) y 4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (secundario) (9,35 g, rendimiento del 95,3%) como una espuma. EM/CL (APCI+) m/z 335 [M+H]⁺. RMN ¹H (CDCl₃) mostró 88% de diaestereoselectividad por integración de carbinolmetino.

[0138] Etapa 16: Se añadió cloruro de 4-nitrobenzoílo (4,27 g, 23,0 mmoles) a una disolución a 0 °C de 4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (7,0 g, 20,9 mmoles) y trietilamina (4,38 ml, 31,4 mmoles) en DCM (110 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después de lo cual se añadió NaHCO₃ saturado. La mezcla se agitó 10 minutos y luego se extrajo con DCM. Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y concentraron. El bruto se sometió a cromatografía ultrarrápida en Biotage 65M (3:1 de hexanos:acetato de etilo cargada en bruto, luego 2:1 de hexanos:acetato de etilo eluyó 4-((5R,7R)-5-metil-7-(4-nitrobenzoiloxi)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo y algunas fracciones mixtas). Entonces, el 4-((5R,7S)-5-metil-7-(4-nitrobenzoiloxi)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo se eluyó usando 1:2 de hexanos:acetato de etilo. Las fracciones con producto se concentraron mediante evaporación rotatoria dando 4-((5R,7R)-5-metil-7-(4-nitrobenzoiloxi)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (8,55 g, rendimiento del 84,5%) como una espuma. EM/CL (APCI+) m/z 484 [M+H]⁺. RMN ¹H (CDCl₃) muestra un único diaestereómero. Las fracciones con el otro diaestereómero se concentraron mediante evaporación rotatoria dando 4-((5R,7S)-5-metil-7-(4-nitrobenzoiloxi)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0,356 g, rendimiento del 3,52%) como una espuma. EM/CL (APCI+) m/z 484 [M+H]⁺.

[0139] La Etapa 17 describe una preparación alternativa de 4-((5R,7S)-5-metil-7-(4-nitrobenzoiloxi)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo y 4-((5R,7R)-5-metil-7-(4-nitrobenzoiloxi)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo a partir de 4-((7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de (5R)-terc-butilo (Etapa 13).

[0140] Etapa 17: Se añadió cloruro de 4-nitrobenzoílo (15,78 g, 85,03 mmoles) a una disolución a 0 °C de 4-((7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (25,85 g, 77,30 mmoles) y NEt₃ (11,73 g, 16,16 ml, 115,9 mmoles) en DCM (400 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos. La mezcla se calentó entonces a temperatura ambiente y se agitó durante la noche (17 horas), después de lo cual se añadió NaHCO₃ saturado. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos y se transfirió a un embudo de decantación. Las fases orgánicas se recogieron y los extractos acuosos se lavaron con DCM (2 X). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El bruto se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre sílice cargada con 7:1 de hexanos:acetato de etilo (gradiente 5:1 de hexanos:acetato de etilo a 2:1 de hexanos:acetato de etilo a 1:1 de hexanos:acetato de etilo). Se aislaron algunas fracciones de 4-((5R,7R)-5-metil-7-(4-nitrobenzoiloxi)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo limpias, algunas fracciones de 4-((5R,7S)-5-metil-7-(4-nitrobenzoiloxi)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo limpias y algunas fracciones mixtas. Las fracciones mixtas se volvieron a tratar en columna y se combinaron con el material previamente aislado dando 4-((5R,7R)-5-metil-7-(4-nitrobenzoiloxi)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (14,27 g, 38%) y 4-((5R,7S)-5-metil-7-(4-nitrobenzoiloxi)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (12,58 g, 34 %). Se ha mostrado que el uso de cloruro de 4-bromobenzoílo ofrece separación ligeramente mejor de los isómeros.

[0141] Etapa 18: Se añadió LiOH-H₂O (0,499 g, 11,9 mmoles) a una disolución a 0 °C de 4-((5R,7R)-5-metil-7-

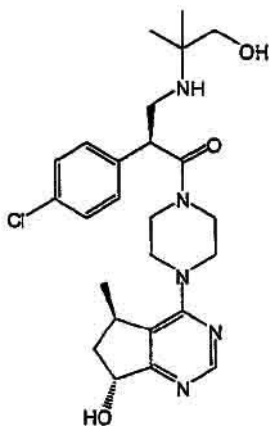
(4-nitrobenzoiloxi)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (2,30 g, 4,76 mmoles) en 2:1 de THF:H₂O (40 ml). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. El THF se eliminó mediante evaporación rotatoria. Entonces se añadió NaHCO₃ saturado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron (1 X) con NaHCO₃ saturado, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron dando 4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,59 g, rendimiento del 100,0%) como una espuma. La HPLC después del procesamiento dio precisamente producto puro con más del 98% de área. EM/CL (APCI+) m/z 335 [M+H]⁺.

[0142] Etapa 19: Se añadió HCl 4 M /dioxano (11,2 ml, 44,9 mmoles) a una disolución de 4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0,600 g, 1,79 mmoles) en dioxano (15 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante la noche (20 horas). La mezcla se concentró a sequedad y se secó en una línea de alto vacío. El bruto se suspendió en éter, se sonicó y se agitó durante 5 minutos. Los sólidos se aislaron por filtración a través de un embudo de fritas media con presión de nitrógeno, se aclararon con éter, se secaron bajo presión de nitrógeno y se secaron adicionalmente en una línea de alto vacío dando diclorhidrato de (5R,7R)-5-metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol (0,440 g, rendimiento del 79,8%) como un polvo. EM/CL (APCI+) m/z 235.

[0143] Etapa 20: Se añadió hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (0,100 g, 0,265 mmoles) a una disolución de (5R,7R)-5-metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol (31 mg, 0,13 mmoles), N,N-diisopropiletilamina (0,231 ml, 1,32 mmoles) y ácido (S)-2-(4-clorofenil)-3-(2-hidroxi-2-metilpropilamino)propanoico (43 mg, 0,16 mmoles) en cloruro de metileno (1,2 ml, 19 mmoles). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, después de lo cual la reacción se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado. La mezcla se extrajo con DCM (3 X 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa dando (S)-2-(4-clorofenil)-3-(2-hidroxi-2-metilpropilamino)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona (33 mg, 51%). RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,59 (s, 1H), 7,50 (d, J= 8,5 Hz, 2H), 7,33 (d, J= 8,5 Hz, 2H), 5,06 (m, 1H), 4,48 (m, 1H), 3,92 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,94 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,19 (m, 6H), 1,06 (d, 3H). EM-CL M+1 488,3

Ejemplo 2

[0144]

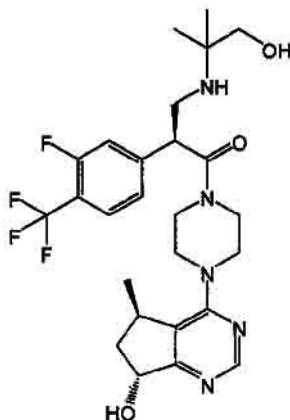


(S)-2-(4-clorofenil)-3-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-ilamino)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona

[0145] Se preparó (S)-2-(4-clorofenil)-3-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-ilamino)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1 usando 2-amino-2-metilpropan-1-ol en lugar de 1-amino-2-metilpropan-2-ol. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,42 (s, 1H), 7,39 (d, J= 8,6 Hz, 2H), 7,33 (d, J= 8,6 Hz, 2H), 4,82 (m, 1H), 4,37 (m, 1H), 4,31 (m, 2H), 4,07 (m, 1H), 3,77 (m, 2H), 3,68-3,43 (m, 6H), 1,97-1,89 (m, 2H), 1,04 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 0,88 (d, 3H). EM-CL M+1 488,2.

Ejemplo 3

[0146]



5

(S)-2-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-3-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-ilamino)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona

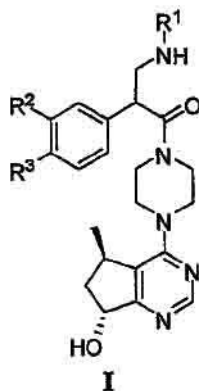
- 10 **[0147]** Se preparó (S)-2-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-3-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-ilamino)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona según los procedimientos descritos en el Ejemplo 1 sustituyendo 2-(4-clorofenil)acetato de metilo con 2-(3-fluoro-4-trifluorometilfenil)acetato de metilo. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,58 (s, 1H), 7,86 (t, J= 7,9 Hz, 1H), 7,50 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 7,37 (d, J= 7,9 Hz, 1H), 5,04 (m, 1H), 4,50 (m, 2H), 3,93 (m, 2H), 3,07 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,23 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,06 (d, 3H). EM-CL M+1 540,3.
- 15

- [0148]** La anterior descripción se considera ilustrativa solo de los principios de la invención. Además, como numerosas modificaciones y cambios serán rápidamente evidentes para aquellos expertos en la materia, no se desea limitar la invención a la construcción exacta y procedimiento mostrado como se ha descrito anteriormente. Por consiguiente, puede considerarse que todas las modificaciones y equivalentes adecuados se encuentran dentro del alcance de la invención como se define por las siguientes reivindicaciones.
- 20

- [0149]** Las palabras “comprenden”, “que comprende”, “incluyen”, “que incluye” e “incluye”, cuando se usan en esta memoria descriptiva y las siguientes reivindicaciones, pretenden especificar la presencia de características establecidas, números enteros, componentes o etapas, pero no excluyen la presencia o adición de una o varias de otras características, números enteros, componentes, etapas o grupos.
- 25

REIVINDICACIONES

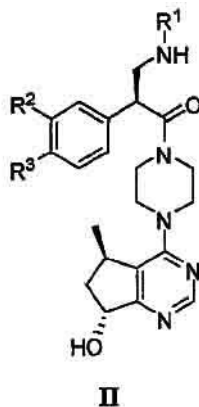
1. Un compuesto de fórmula I:



y sales del mismo, en la que:

R¹ es alquilo C₁-C₆ que tiene una sustitución OH;
R² es hidrógeno o F; y
R³ es Cl o CF₃.

2. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la estructura de fórmula II:

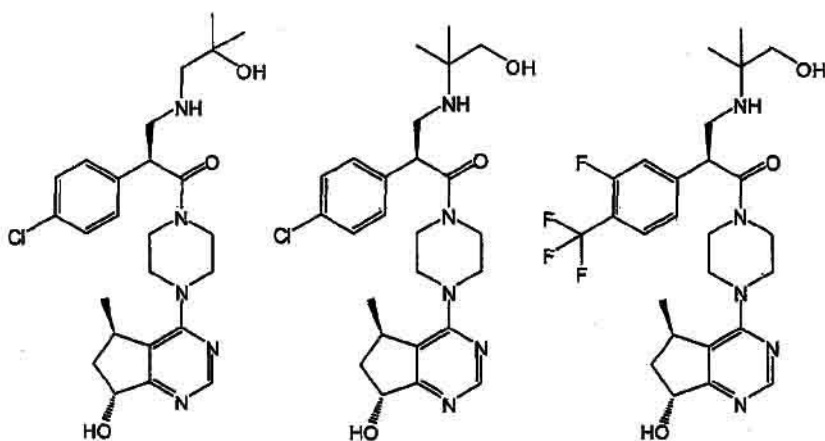


3. El compuesto de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que R¹ es alquilo C₄ que tiene una sustitución OH.

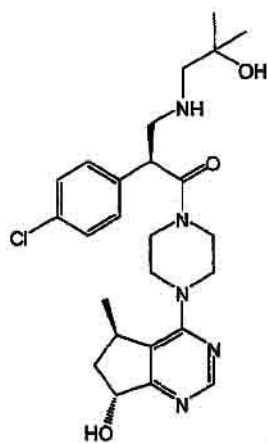
4. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R¹ es -CH₂C(CH₃)₂OH.

5. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R² es hidrógeno y R³ es Cl o R² es F y R³ es CF₃.

6. Un compuesto según la reivindicación 1 ó 2 seleccionado de las estructuras:

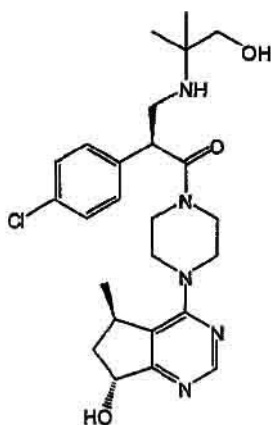


7. Un compuesto de la reivindicación 6 que tiene la estructura:



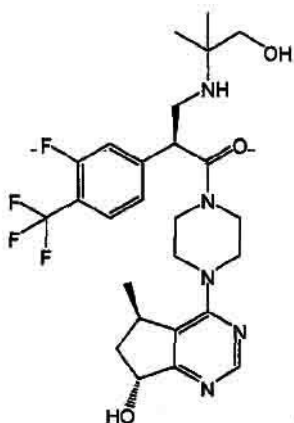
5

8. Un compuesto de la reivindicación 6 que tiene la estructura:



10

9. Un compuesto de la reivindicación 6 que tiene la estructura:



10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según las reivindicaciones 1 a 9.
- 5 11. Un compuesto según las reivindicaciones 1 a 9 para su uso como un medicamento en el tratamiento de afecciones mediadas por proteínas cinasas AKT.
12. Un compuesto según las reivindicaciones 1 a 9 en la fabricación de un medicamento para terapia.
- 10 13. Un compuesto según las reivindicaciones 1 a 9 para su uso en el tratamiento de enfermedad hiperproliferativa.
14. Un compuesto según las reivindicaciones 1 a 9 para su uso en el tratamiento de cáncer.
- 15 15. Un kit para tratar una afección mediada por proteínas cinasas AKT, en el que dicho kit comprende una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto según las reivindicaciones 1 a 9.